



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
13 juin 2007

CONCLUSIONS

Nom : **Cordis PRECISE RX**, endoprothèse carotidienne auto-expansible

Modèles et références retenus :			Longueur (mm)		
			20	30	40
	Diamètre (mm)	5	P0520RXCE	P0530RXCE	P0540RXCE
		6	P0620RXCE	P0630RXCE	P0640RXCE
		7	P0720RXCE	P0730RXCE	P0740RXCE
		8	P0820RXCE	P0830RXCE	P0840RXCE
		9	P0920RXCE	P0930RXCE	P0940RXCE
10	P1020RXCE	P1030RXCE	P1040RXCE		

Fabricant : **Cordis Corporation**

Demandeur : **Cordis SAS**

Données disponibles :

Etude :

1 étude spécifique à l'endoprothèse Cordis PRECISE RX est fournie :

- L'étude SAPPHIRE prospective, multicentrique (29 centres aux USA), de non-infériorité, comparant l'angioplastie carotidienne avec stent et protection cérébrale systématique (Angioguard ou Angioguard XP) à la chirurgie carotidienne, chez des patients présumés être à haut risque chirurgical et ayant soit une sténose symptomatique > 50 %, soit une sténose asymptomatique > 80 %. Cette étude se compose de 2 grandes parties :
 - un essai comparatif, randomisé, multicentrique, chez 334 patients, comparant l'angioplastie avec pose d'endoprothèse (avec système de protection cérébrale) et l'endartérectomie chez les patients à haut risque chirurgical.
 - un registre PCAS (Protected CARotid Stenting), pour les patients inéligibles pour la chirurgie (n=406).

La durée de suivi était de 3 ans.

Le critère de jugement principal associait la « mortalité + accident vasculaire cérébral (AVC) + infarctus du myocarde (IDM) à J 30 » ou la mortalité ou les AVC homolatéraux entre J31 et 1 an.

A 1 an de suivi, le critère composite « mortalité + AVC + IDM à J 30 + mortalité-AVC ipsilatéral de J 31 à 1 an » était de 20/167 (12,2 %) pour l'angioplastie contre 32/167 (20,1 %) (p=0,05). Il n'existe pas de différence significative pour la mortalité (12/167 (7,4 %) versus 21/167 (13,5 %), p=0,08), les AVC (10/167 (6,2 %) versus 12/167 (7,9 %) : p=0,06) ou le critère « AVC-mortalité à J 30 + mortalité-AVC ipsilatéral de J 31 à 1 an ».

Les conclusions du rapport de la HAS réalisé en se basant sur l'analyse de la littérature avec prise en compte de l'avis du groupe d'experts.

Données de matériovigilance : [2004 – 26 février 2007]

- En France : 761 implantations et 2 cas de matériovigilance signalé lors d'une implantation sans système de protection cérébrale.
- Dans le monde : 80 478 implantations et 120 (0,15%) cas de matériovigilance rapportés.

Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de Cordis PRECISE RX dans les indications retenues - l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des sténoses carotidiennes.
Indications :	- Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50%) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique. Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq 60\%$) Cordis PRECISE RX est exceptionnellement indiqué si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal. - Traitement des sténoses radiques et post-chirurgicales.
Eléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	Les données cliniques étant limitées, le service attendu suffisant est accordé sous conditions : - de la mise en place d'une étude de suivi exhaustive dont le protocole commun doit être transmis à la HAS. L'industriel devra constituer ce protocole après consultation des sociétés savantes concernées. - d'une communication annuelle de ce suivi à la CEPP. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge. La Commission souligne la difficulté opératoire de mise en place des endoprothèses qui doit être réservée : • A un opérateur ayant une expérience d'au moins 25 angioplasties avec stent de la carotide. • A des centres disposant des compétences pour pouvoir prendre en charge un accident vasculaire aigu ou disposant d'un accès à une unité spécialisée neurovasculaire. La salle interventionnelle doit disposer d'une angiographie numérisée avec capacités de soustraction, d'une table mobile et d'un arceau commandé par l'opérateur ainsi que du matériel d'anesthésie-réanimation. La présence d'un anesthésiste est recommandée ; • Aux centres participant au suivi exhaustif. Il est souhaitable que les sociétés savantes mettent en place une formation sur les techniques d'angioplastie carotidienne.
Amélioration du SA :	Dans les indications retenues, chez les malades nécessitant un geste de revascularisation et pour lesquels la chirurgie n'est pas le traitement de choix, au terme d'une discussion en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique, Cordis PRECISE RX apporte une Amélioration du Service Attendu modérée (ASA III).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription sera subordonné à la mise en place d'une étude de suivi de l'ensemble des patients traités par angioplastie avec stent carotidien. L'objectif principal de ce suivi sera d'évaluer le taux cumulé de morbi-mortalité à J30 (taux cumulé de mortalité (de toutes causes) et d'AVC (ipsi- et controlatéral) au 30^{ième} jour), par indication et selon l'utilisation ou non d'une protection cérébrale, de ces patients. Les objectifs secondaires de cette étude de suivi sont de décrire : - les caractéristiques des patients implantés (âge, sexe, comorbidités, antécédents vasculaires), - les indications justifiant de la mise en place d'un stent carotidien, - les caractéristiques de la sténose (étiologie, degré de sténose, caractère symptomatique ou asymptomatique), - les caractéristiques de l'endoprothèse et ses évolutions - les caractéristiques de l'opérateur (spécialité, nombre d'angioplasties carotidiennes réalisées lors de la mise en place de ce suivi). - la procédure d'angioplastie (protection cérébrale, anesthésie, traitement médical péri-procédure, durée de la procédure, durée de séjour, taux de succès technique), La CEPP recommande que cette étude soit commune à toutes les endoprothèses carotidiennes inscrites sur la LPPR. - La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.
Population cible :	1 200 à 1 650 patients par an

Par ailleurs la Commission précise que l'utilisation d'un dispositif de protection cérébrale ne doit pas être systématique mais doit se discuter en fonction des conditions anatomiques et cliniques du patient
Il n'existe pas de consensus scientifiquement établi concernant la nécessité de réaliser les angioplasties carotidiennes + stent avec une protection cérébrale.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ Modèles et références

		Longueur (mm)		
		20	30	40
Diamètre (mm)	5	P0520RXCE	P0530RXCE	P0540RXCE
	6	P0620RXCE	P0630RXCE	P0640RXCE
	7	P0720RXCE	P0730RXCE	P0740RXCE
	8	P0820RXCE	P0830RXCE	P0840RXCE
	9	P0920RXCE	P0930RXCE	P0940RXCE
	10	P1020RXCE	P1030RXCE	P1040RXCE

▪ Conditionnement

Unitaire

▪ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Patients ayant 1 ou plusieurs sténoses carotidiennes symptomatiques serrées ($\geq 70\%$) ou asymptomatique $\geq 80\%$, chez lesquels une endartérectomie est techniquement difficile ou impossible à réaliser, dans les cas suivants :

- Sténoses d'accès chirurgical difficile lésions haut situées sous-pétreuses ou autres difficultés anatomiques telles que : sténose thoracique, patients avec trachéotomie, cou obèse et court, cou immobile)
- Resténoses post-endartérectomie
- Sténoses secondaires à une irradiation cervicale
- Sténoses multiples homolatérales.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Aucune endoprothèse carotidienne est actuellement inscrite sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Marquage CE : Classe III, notification par le British Standard Institution (n°0086), Royaume Uni

■ Description

Le système comprend une endoprothèse et un cathéter de mise en place :

- Une endoprothèse auto-expansible.

PRECISE RX est une prothèse tubulaire, flexible, à mailles fines en Nitinol et à expansion automatique. La longueur peut être, suivant les références, de 20, 30 ou 40 mm. Le diamètre de l'endoprothèse déployée varie, suivant les références, de 5 à 10 mm. L'endoprothèse est de conception à réseau ouvert.

- Un cathéter de mise en place à échange rapide (Rx)

Il se compose d'une tige interne (membre de support + lumière de guide), d'une gaine externe et d'une valve hémostatique.

La gaine externe comporte un marqueur radioopaque à son extrémité distale.

■ Fonctions assurées

Action mécanique de prévention de la rétractation élastique de la paroi artérielle et le remodelage chronique par ses effets de tuteur.

■ Acte ou prestation associée

EBAF001	Dilatation intraluminale de l'artère carotide interne extracrânienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EBAF010	Dilatation intraluminale de l'artère carotide commune cervicale avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EBAF011	Dilatation intraluminale de la bifurcation carotidienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

1.1.1 Données non spécifiques de Cordis PRECISE RX

Un rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé¹ (HAS) est disponible.

Ce rapport a été réalisé en se basant sur l'analyse de la littérature avec prise en compte de l'avis du groupe d'experts.

A l'issu de la recherche bibliographique systématisée, 281 références ont été identifiées, 75 études sélectionnées et analysées (3 revues systématiques, 3 méta-analyses, 7 études comparatives

¹ Haute Autorité de Santé ; « Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne – Indications des techniques de revascularisation » ; www.has-sante.fr, 2007.

randomisées, 8 études comparatives non randomisées et 54 études non contrôlées) et 7 recommandations ou rapports d'évaluation technologique.

Depuis les années 1990, 6 études^{2, 3, 4, 5, 6, 7} de haut niveau de preuve, prospectives, randomisées, multicentrique comparant l'angioplastie carotidienne à la chirurgie ont été publiées.

Les résultats des études les plus récentes (EVA-3S, SPACE) n'ont pas permis de démontrer la non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à l'endartérectomie en terme de mortalité et d'AVC à J30.

- EVA – 3S est une étude « institutionnelle » Française, prospective, ouverte, randomisée, de non-infériorité, comparant l'angioplastie avec stent et protection cérébrale à la chirurgie. Le critère principal d'évaluation était le taux d'AVC ipsi et controlatéral et la mortalité à J30. Cette étude a été prématurément interrompue par le comité de surveillance car il existait significativement plus d'évènements à J 30 dans le groupe angioplastie avec stent. Les équipes chirurgicales ont eu le taux cumulé de morbidimortalité (TCMM) à J 30 le plus faible (3,9 %) de toutes les études randomisées de chirurgie carotidienne (9,9% dans l'étude CAVATAS, de l'ordre de 6% dans NASCET et ECST). Le TCMM à J 30 du groupe angioplastie avec stent (9,6 %) est élevé, comparable à celui obtenu lors de l'étude CAVATAS (10 %), alors que la technicité de l'angioplastie dans l'étude EVA – 3S est plus « évoluée » comportant systématiquement la pose d'un stent et dans 92% des cas une protection cérébrale. Cinq types de stents étaient utilisés (principalement Carotid Wallstent Monorail dans 57%, Acculink 28,5% et Precise RX 10,6%) et associé à 7 types différents de protection cérébrale. La supériorité de la chirurgie est confirmée à 6 mois : le taux d'AVC + décès est de 6,1% dans le groupe chirurgie contre 11,7% dans le groupe angioplastie (p = 0,002).

- SPACE est une étude prospective, internationale, multicentrique, randomisée, de non-infériorité comparant l'angioplastie carotidienne avec stent et éventuellement protection cérébrale à la chirurgie carotidienne.

Le critère de jugement principal était le taux cumulé d'infarctus cérébral ipsilatéral (durée des symptômes > 24 heures) et de décès entre la randomisation et J 30.

599 patients ont été inclus dans le groupe angioplastie et 584 dans le groupe chirurgie. Parmi les 599 patients inclus dans le groupe angioplastie, 567 angioplasties avaient été réalisées (en intention de traiter) dont 27 % avec une protection cérébrale.

A J 30, le taux cumulé « infarctus cérébraux ipsilatéraux + décès » était pour le groupe angioplastie de 41/599 (6,84 %) contre 37/584 (6,34 %). dans le groupe chirurgie : analyse en différence absolue = 0,51 (IC 90 % - 1,89 – + 2,91, p = 0,09), OR = 1,09 (IC 95 % 0,69 – 1,72) (la limite supérieure de l'intervalle de confiance est > 2,5 %, ce qui ne permet pas de conclure à la non-infériorité). Le taux de tous les AVC ipsilatéraux était de 6,68 % dans le groupe angioplastie contre 5,99 % pour la chirurgie (NS) et le taux de décès était de 0,67 % pour l'angioplastie contre 0,86 % pour la chirurgie (NS).

Le taux cumulé à J 30 « mortalité + tous AVC » était de 46/599 (7,68%) dans le groupe angioplastie avec stent contre 38/584 (6,51%) dans le groupe chirurgie (Odds Ratio = 1,19 ; IC 95% : 0.75 – 1.92).

Pour l'angioplastie, la survenue du critère principal à J 30 était identique pour les patients traités avec protection cérébrale et pour ceux traités sans protection cérébrale (11/151 (7 %) avec protection versus 7 % sans protection (28/416)).

² CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9270):1729-37.

³ Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351 : 1493-501.

⁴ Mas JL, Chatellier G, pour les id. Endarterectomy versus angioplastie chez les patients ayant une sténose carotide serrée symptomatique: premiers résultats de l'étude EVA-3S. *Rev Neurol* 2007;163 : 13-5.

⁵ The SPACE Collaborative Group*. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006 ; 368.

⁶ Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38 : 1589-95.

⁷ Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998;28 : 326-34.

Les résultats de cette étude n'ont pas permis de démontrer la non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à l'endartérectomie.

1.1.2 Données spécifiques à Cordis PRECISE RX

1 étude spécifique à l'endoprothèse PRECISE RX est fournie :

- L'étude SAPHIRE⁸, prospective, multicentrique (29 centres aux USA), de non-infériorité, comparant l'angioplastie carotidienne avec stent et protection cérébrale systématique (Angioguard ou Angioguard XP) à la chirurgie carotidienne, chez des patients présumés être à haut risque chirurgical ayant soit une sténose symptomatique > 50 %, soit une sténose asymptomatique > 80 %. Cette étude se compose de 2 grandes parties :
 - un essai comparatif, randomisé, multicentrique, chez 334 patients, comparant l'angioplastie avec pose d'endoprothèse (avec système de protection cérébrale) et l'endartérectomie chez les patients à haut risque chirurgical. Les patients étaient randomisés dans une proportion de 1/1 entre les 2 bras thérapeutiques après avis du neurologue, du chirurgien vasculaire et de l'angioplasticien, ces 2 derniers estimant que soit la chirurgie soit l'angioplastie était indifféremment réalisable chez le patient.
 - un registre PCAS (Protected CArotid Stenting), pour les patients inéligibles pour la chirurgie (n=406).

La protection cérébrale a été utilisée chez 156/167 (93,4%) des patients traités par angioplastie.

La durée de suivi était de 3 ans.

Le critère de jugement principal associait la « mortalité + AVC + infarctus du myocarde (IDM) à J 30 » ou la mortalité ou les AVC homolatéraux entre J31 et 1 an.

A 1 an de suivi, le critère composite « mortalité + AVC + IDM à J 30 + mortalité-AVC ipsilatéral de J 31 à 1 an » était de: 20/167 (12,2 %) pour l'angioplastie contre 32/167 (20,1 %) pour la chirurgie (log-rank test pour non-infériorité, p=0,05). Il n'existe pas de différence significative pour la mortalité (12/167 (7,4 %) versus 21/167 (13,5 %), p=0,08), les AVC (10/167 (6,2 %) versus 12/167 (7,9 %) : p=0,06) ou le critère « AVC-mortalité à J 30 + mortalité-AVC ipsilatéral de J 31 à 1 an ».

Cette étude comporte de nombreuses limites méthodologiques :

- un recrutement interrompu en 2002 du fait d'une difficulté pour inclure les patients ;
 - une publication tardive des résultats, présentés oralement en 2002, il faut attendre 2004 pour la publication dans le *New England Journal of Medicine* : La méthodologie statistique et les résultats ont varié entre la présentation orale et la publication ;
 - un grand nombre de patients a été enrôlé (n=747) et seulement 334 furent randomisés. Parmi les 413 patients non randomisés, 406 furent traités par angioplastie et ont été inclus dans un registre ;
 - une population hétérogène de patients (mélange de patients symptomatiques et asymptomatiques et multiplicité des étiologies de sténose) ;
 - seulement 28,3% des patients ont une sténose symptomatique ;
 - la puissance de l'étude est faible pour établir une quelconque différence entre les 2 traitements ;
 - un critère de jugement principal composite et non conventionnel ;
 - une évaluation du degré de sténose par échographie doppler : seuls les patients du groupe angioplastie ont eu une artériographie cérébrale.
- Données de matériovigilance : [2004 – 26 février 2007]
 - En France : 761 implantations et 2 cas de matériovigilance signalé lors d'une implantation sans système de protection cérébrale.
 - Dans le monde : 80 478 implantations et 120 cas (0,15%) de matériovigilance rapportés.

L'analyse des données disponibles est favorable à l'utilisation de Cordis PRECISE RX.

⁸ Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351 : 1493-501.

Néanmoins la Commission estime nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires.

Au vu des données disponibles dans les études, les indications retenues par la Commission sont les sténoses de la bifurcation carotidienne (sténoses athéroscléreuses, sténoses radiales et sténoses post-chirurgicales), chez les patients à haut risque.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La base du traitement des sténoses carotidiennes est le traitement médical (le plus souvent aspirine + clopidogrel) en association avec la réduction des facteurs de risque vasculaire. Un geste de revascularisation peut être indiqué en fonction du degré de la sténose et de son caractère symptomatique ou non.

Deux techniques de revascularisation des sténoses de la bifurcation carotidienne sont disponibles :

- la chirurgie (essentiellement endartérectomie)
- le traitement endovasculaire (angioplastie avec stenting).

- la chirurgie :

Elle est réalisée selon différentes procédures chirurgicales et de protection cérébrale. Les techniques de chirurgie restauratrice sont dominées par l'endartérectomie dont les modalités sont diverses.

- l'angioplastie carotidienne

L'angioplastie carotidienne est une technique en évolution depuis 15 ans.

Les premières procédures ont été réalisées simplement par angioplastie au ballonnet.

Dans un deuxième temps, elles ont été réalisées avec pose d'une endoprothèse (stent) pour réduire les risques de dissection, stabiliser la zone pariétale de l'angioplastie et réduire le risque de récurrence de sténose. Depuis quelques années, la procédure est le plus souvent accompagnée d'une protection cérébrale visant à réduire la migration d'embolies en aval du vaisseau traité.

Actuellement, toutes les angioplasties carotidiennes sont effectuées avec pose d'une endoprothèse. Les angioplasties simples au ballonnet ne sont plus réalisées. L'utilisation d'une protection cérébrale n'est pas systématique mais doit se discuter en fonction des conditions anatomiques et cliniques du patient.

Le patient est traité par une association d'anti-agrégants plaquettaires (classiquement aspirine + clopidogrel) 48 à 72 heures avant la procédure.. Cette association d'anti-agrégants sera conservée 1 mois après la procédure. Le traitement anti-agrégant (classiquement de l'aspirine) étant ensuite maintenu définitivement.

Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques:

- la chirurgie est actuellement la technique de référence.

Le bénéfice du traitement chirurgical (endartérectomie carotidienne principalement) a été démontré pour les sténoses carotidiennes symptomatiques dans les années 1990-2000 par les grandes études prospectives multicentriques NASCET⁹ (incluant 2885 patients dont 659 symptomatiques ≥ 70 %) et ECST¹⁰ (incluant 3018 patients symptomatiques). Celles-ci ont démontré que la chirurgie carotidienne diminuait, par rapport au traitement médical seul, le risque de récurrence pour les sténoses carotidiennes symptomatiques serrées (c'est-à-dire > 70 %).

⁹ Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1415-25.

¹⁰ Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351 : 1379-87.

Les indications de la chirurgie carotidienne sont notées dans le tableau ci-dessous :

Indications de la chirurgie carotidienne	
Degré de sténose symptomatique Score « NASCET »	Indications
- 70 – 99%	la chirurgie est indiquée avec un bénéfice équivalent pour les hommes et les femmes
- Sténoses « sub-occlusives »	Pas de conclusion quant à la nécessité ou non d'une intervention (petit échantillon, peu d'évènements)
- 50 – 69%	la chirurgie peut être indiquée mais avec un moindre bénéfice en particulier chez les femmes
- < 50%	la chirurgie carotidienne n'est pas utile
- < 30%	la chirurgie carotidienne est délétère

- pour les patients atteints d'accident ischémique transitoire (AIT) et d'infarctus cérébral modéré ou régressif (population incluse dans NASCET et ECST), il y a bénéfice à réaliser au plus tôt la chirurgie carotidienne lorsqu'elle est indiquée (< 2 semaines) par rapport à un traitement différé ; il y a indication à opérer au plus tôt (<2 semaines) les patients atteints d'AIT ou d'infarctus cérébral modérés ou régressifs ;

- les patients âgés de plus de 75 ans tirent plus de bénéfice de la chirurgie que les patients de moins de 65 ans, et d'autant plus chez les hommes ;

- dans les études NASCET et ECST (1991), le TCMM (taux cumulé de morbi-mortalité à J 30) observé par les équipes chirurgicales était de l'ordre de 6%. Dans l'étude française EVA-3S (2006), il était de 3,9%.

- L'angioplastie carotidienne avec stent, réalisée en respectant les bonnes pratiques de réalisation de cet acte peut être discutée dans les conditions suivantes :

- si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques (paralysie récurrentielle controlatérale, immobilité du cou, trachéotomie, lésions tissulaires sévères ou sténoses carotidiennes inaccessibles) ;

- si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire, avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique :

1. risque clinique : insuffisance cardiaque avec FE $\leq$ 30%, insuffisance respiratoire sévère, cardiopathie ischémique instable, cardiopathie valvulaire sévère ;
2. risque hémodynamique : occlusion de la carotide controlatérale. La présence d'une occlusion de la carotide controlatérale ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie. Elle peut faire discuter une revascularisation avec shunt ou une angioplastie avec stent, sans qu'il y ait de preuve de la supériorité d'une de ces stratégies dans cette indication ;
3. risque thérapeutique : patients recevant déjà un traitement anti-agrégant associant aspirine et clopidogrel qui ne peut être interrompu. Cependant, ce double traitement ne constitue pas une contre-indication formelle à la chirurgie et il convient de s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes.

L'angioplastie est indiquée pour des sténoses > à 50%.

Traitement des sténoses athéroscléreuses asymptomatiques :

- La chirurgie n'est pas indiquée pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques < 60%.

Elle peut être proposée pour les sténoses asymptomatiques $\geq$ 60% en fonction de différents paramètres (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité du degré de sténose) et pour les équipes chirurgicales dont le taux attendu de morbi-mortalité à J30 est inférieur à 3%.

Indications de la chirurgie carotidienne	
Degré de sténose asymptomatique Score « NASCET »	Indications
- < 60%	la chirurgie n'est pas indiquée
- ≥ 60%	Chirurgie peut être proposée en fonction de différents paramètres (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité du degré de sténose) et pour les équipes chirurgicales dont le taux attendu de morbi-mortalité à J30 est inférieur à 3%

Le risque de présenter un infarctus cérébral ipsilatéral est estimé à 2 % par an chez les patients porteurs de sténoses asymptomatiques ≥ 60 %. Les études ACAS¹¹ et ASCT¹² ont montré une réduction du risque d'AVC à 5 ans de l'ordre de 6 % par rapport au traitement médical chez les patients porteurs de sténoses asymptomatiques ≥ 60 %.

- Il n'existe pas d'indication démontrée à l'angioplastie avec stent pour les sténoses asymptomatiques de la carotide. Néanmoins, exceptionnellement, si une revascularisation est jugée nécessaire (sténoses asymptomatiques ≥ 60%), une angioplastie avec stent pourrait être proposée au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal.

Sténoses radiques et resténoses post-chirurgicales :

- L'angioplastie représente une alternative à la chirurgie pour le traitement des resténoses post-chirurgicales et des sténoses radiques, lorsqu'un geste de revascularisation est indiqué.

Des études de faible niveau de preuve, non contrôlées, le plus souvent rétrospectives, incluant de petits effectifs de patients ont montré de bons résultats en terme de mortalité et d'AVC à J30. Néanmoins, aucune étude comparant les différentes modalités thérapeutiques n'est disponible dans la littérature.

En pratique, le choix de la stratégie thérapeutique doit se discuter en fonction du caractère symptomatique ou non de la sténose, de son degré de sévérité, de l'espérance de vie et de paramètres anatomiques (avis du groupe de travail). Ce choix thérapeutique doit être discuté en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique.

Contre-indications de l'angioplastie avec stent :

L'angioplastie avec stent est contre-indiquée en cas de difficultés anatomiques rendant difficile la navigation endovasculaire au niveau de la crosse aortique ou de la sténose carotidienne ainsi qu'en présence d'un thrombus au niveau de la sténose. La réalisation d'une angioplastie carotidienne avec stent est à plus haut risque chez les patients âgés de 80 ans et plus.

Lorsqu'un geste de revascularisation est nécessaire, il existe un intérêt thérapeutique au traitement endovasculaire :

¹¹ Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004 ; 363 : 1491-502.

¹² Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995 ; 273 : 1421-8.

- des sténoses athéroscléreuses (> 50 %) symptomatiques, si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque,
- des sténoses radiales et post-chirurgicales.

Sont exclus les patients ayant des difficultés anatomiques rendant difficile la navigation endovasculaire au niveau de la crosse aortique ou de la sténose carotidienne ainsi qu'en présence d'un thrombus au niveau de la sténose.

Cordis PRECISE RX a une place dans la stratégie thérapeutique :

- du traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50%) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'angioplastie dans cette indication.

Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques ($\geq 60\%$) la place dans la stratégie thérapeutique de Cordis PRECISE RX est exceptionnelle si une revascularisation est jugée nécessaire.

- du traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales. La chirurgie est une alternative à l'angioplastie dans ces indications.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les sténoses de la carotide peuvent se compliquer d'infarctus cérébral pouvant entraîner la mort ou un handicap sévère.

Le caractère de gravité des sténoses de la carotide est fonction de leurs caractéristiques :

- Sténoses athéroscléreuses de la carotide

15–20% des infarctus cérébraux sont attribués à l'athérosclérose des artères à destination encéphalique (principalement la carotide¹³). Les infarctus cérébraux représentent 80 à 85% des l'ensemble des AVC¹⁴.

En France, l'incidence des AVC était de 99,14 nouveaux cas d'AVC/100 000 habitants par an sur la période 2000 – 2004¹⁵.

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral ipsilatéral des sténoses athéromateuses symptomatique (sténose carotidienne qui a été responsable d'un infarctus cérébral, d'un AIT ou d'un accident rétinien (amaurose transitoire ou ischémie) dans le territoire ipsilatéral d'aval) est estimé à environ 13% par an⁸.

Le risque de présenter un infarctus ipsilatéral à moyenne et longue échéance chez les patients porteurs d'une sténose asymptomatique $\geq 60\%$ est estimé environ à 2% par an¹⁶ (estimation de 11% à 5 ans pour un suivi moyen de 2,7 ans).

- Sténoses radiques et post-chirurgicales

Les sténoses post-radiothérapeutiques surviennent entre 5 et 10 ans après la radiothérapie. La morbi-mortalité des patients porteurs de sténoses radiques serait principalement de nature carcinologique.

Le pourcentage des resténoses supérieures à 50 % après une chirurgie carotidienne serait de 10 %.

Les sténoses de la carotide sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les sténoses athéromateuses de la carotide représentent 96 à 97% des sténoses de la carotide pour lesquelles un geste de revascularisation a été proposé dans le registre CAROTIDE-ARHIF¹⁷. Elles siègent essentiellement au niveau de la bifurcation carotidienne ou à l'origine de la carotide interne. Elles sont fréquentes : leur prévalence pour les sténoses supérieures à 50 % est de 5 à 10 % des sujets de plus de 65 ans dans la population générale et de 20 à 30 % des patients ayant une coronaropathie ou une artériopathie des membres inférieurs symptomatiques

¹³ Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005 ; 65 : 794-801.

¹⁴ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral. Aspects médicaux. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.

¹⁵ Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006 ; 37 : 1674-9.

¹⁶ Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995 ; 273 : 1421-8.

¹⁷ Agence Régionale de l'Hospitalisation d'Ile de France. Registre Carotide ARHIF 2004. <[http://www.parhtage.sante.fr/re7/idf/site.nsf/\(webpub\)/registre_CAROTIDE-ARHIF](http://www.parhtage.sante.fr/re7/idf/site.nsf/(webpub)/registre_CAROTIDE-ARHIF)> [consulté le 20-9-2006].

2.3 Impact

Lorsqu'un geste de revascularisation est nécessaire :

- Dans le traitement des sténoses athéroscléreuses (> 50 %) symptomatiques, si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque, les endoprothèses carotidiennes représentent la seule alternative de traitement.
Sont exclus les patients ayant des difficultés anatomiques rendant difficile la navigation endovasculaire au niveau de la crosse aortique ou de la sténose carotidienne ainsi qu'en présence d'un thrombus au niveau de la sténose.
- Dans le traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales, la chirurgie est une alternative au traitement endovasculaire.

La Commission note cependant la difficulté opératoire de la mise en place du stent et le besoin d'acquiescer des données complémentaires, qui justifient des mesures particulières de suivi.

Dans les indications retenues, Cordis PRECISE RX a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des sténoses de la carotide.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu de Cordis PRECISE RX est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications suivantes :

- ***Traitement des sténoses athéroscléreuses symptomatiques (> 50%) : si le chirurgien juge l'endartérectomie contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques ou si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique.***
- ***Traitement des sténoses radiales et post-chirurgicales.***

Pour les sténoses athéroscléreuses asymptomatiques (≥ 60%) Cordis PRECISE RX est exceptionnellement indiqué si une revascularisation est jugée nécessaire au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée. Cette décision devrait prendre en compte le risque naturel d'évolution de la maladie sous traitement médical optimal.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Les données cliniques étant limitées, le service attendu suffisant est accordé sous conditions :

- de la mise en place d'une étude de suivi exhaustive dont le protocole commun doit être transmis à la HAS. L'industriel devra constituer ce protocole après consultation des sociétés savantes concernées.
- d'une communication annuelle de ce suivi à la CEPP.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.

La Commission souligne la difficulté opératoire de mise en place des endoprothèses qui doit être réservée :

- A un opérateur ayant une expérience d'au moins 25 angioplasties avec stent de la carotide.
- A des centres disposant des compétences pour pouvoir prendre en charge un accident vasculaire aigu ou disposant d'un accès à une unité spécialisée neurovasculaire. La salle interventionnelle doit disposer d'une angiographie numérisée avec capacités de soustraction, d'une table mobile et d'un arceau commandé par l'opérateur ainsi que du matériel d'anesthésie-réanimation. La présence d'un anesthésiste est recommandée ;
- Aux centres participant à cette étude de suivi.

Il est souhaitable que les sociétés savantes mettent en place une formation sur les techniques d'angioplastie carotidienne.

Amélioration du Service Attendu

Les résultats des études randomisées européennes multicentriques comparant la chirurgie et l'angioplastie avec stent (EVA-3S et SPACE) n'ont pas démontré l'intérêt de l'angioplastie avec stent par rapport à la chirurgie en terme de mortalité et d'accident vasculaire cérébral (AVC) à J30 chez les patients sans sélection de leur risque médico-chirurgical.

Dans les indications retenues, chez les malades nécessitant un geste de revascularisation et pour lesquels la chirurgie n'est pas le traitement de choix, au terme d'une discussion en concertation pluridisciplinaire, avec notamment l'avis du chirurgien vasculaire et une consultation neurologique, Cordis PRECISE RX apporte une Amélioration du Service Attendu modérée (ASA III).

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement d'inscription sera subordonné à la mise en place d'une étude de suivi de l'ensemble des patients traités par angioplastie avec stent carotidien.

L'objectif principal de ce suivi sera d'évaluer le taux cumulé de morbi-mortalité à J30 (taux cumulé de mortalité (de toutes causes) et d'AVC (ipsi- et controlatéral) au 30^{ième} jour), par indication et selon l'utilisation ou non d'une protection cérébrale, de ces patients.

Les objectifs secondaires de cette étude de suivi sont de décrire :

- les caractéristiques des patients implantés (âge, sexe, comorbidités, antécédents vasculaires),
- les indications justifiant de la mise en place d'un stent carotidien,
- les caractéristiques de la sténose (étiologie, degré de sténose, caractère symptomatique ou asymptomatique),
- les caractéristiques de l'endoprothèse et ses évolutions
- les caractéristiques de l'opérateur (spécialité, nombre d'angioplasties carotidiennes réalisées lors de la mise en place de ce suivi).
- la procédure d'angioplastie (protection cérébrale, anesthésie, traitement médical péri-procédure, durée de la procédure, durée de séjour, taux de succès technique),

La CEPP recommande que cette étude soit commune à toutes les endoprothèses carotidiennes inscrites sur la LPPR.

La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.

Durée d'inscription proposée :

3 ans

Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques suffisamment précises et pertinentes pour estimer, le nombre de patients relevant de chacune des indications retenues.

Le nombre d'endartérectomies recensées par les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) dans l'ensemble des établissements privés ou publics de l'ordre de 15 500 par an, en 2005 :

Année	2004	2005
CdAM : endartérectomie de la bifurcation carotidienne : ACTES K570 et K 571	5836	859
CCAM : Thromboendartérectomie de la bifurcation carotidienne acte : EBFA002, EBFA006, EBFA008, EBFA012, EBFA015, EBFA016	8708	14771
Total	14 544	15 630

Le nombre d'angioplastie réalisées en 2005 effectuées que dans le cadre du protocole EVA-3S. est de 426.

Année	2004	2005
CdAM: Angioplastie d'élargissement isolée de la bifurcation carotidienne ACTES K572	63	22
CCAM : Dilatation intraluminale de la bifurcation carotidienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF011)	344	171
Dilatation intraluminale de l'artère carotide interne extracranienne avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée (EBAF001)	133	233
Total	477	404

Le nombre total d'endartérectomie en 2005 est d'environ 16 000.

D'après les données du registre ARHIF, en 2003, parmi les 1251 patients revascularisés, 1182 présentaient une sténose athéroscléreuse, soit 94,5%. De plus 30 % des patients présentaient une sténose symptomatique et 70% une sténose asymptomatique.

Le nombre de sténoses athéroscléreuses revascularisées par an est donc de l'ordre de 15 200 dont 4561 symptomatiques et 10 640 asymptomatiques.

Les experts estiment que 10 à 20 % des sténoses symptomatiques peuvent être considérées comme contre-indiquant la chirurgie ou à haut risque (soit 456 à 912 par an) et moins de 3 % des sténoses asymptomatiques peuvent être considérées comme contre-indiquant de la chirurgie soit 319 par an.

Pour les sténoses post-chirurgicales, le registre ARHIF rapporte un pourcentage de 2,4% des patients revascularisés. Le nombre de patients présentant une sténose post-chirurgicale et ayant un geste de revascularisation est de 385.

Pour les sténoses radiales, le registre ARHIF rapporte un pourcentage de 1,8% des patients revascularisés. Le nombre de patients présentant une sténose radiale et ayant un geste de revascularisation est de 288.

Au total, la population cible Cordis PRECISE Rx peut être comprise entre 1200 et 1650 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	Etude SAPHIRE
Référence	Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, <i>et al.</i> Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2004;351(15):1493-501. Rapport Cordis Sapphire – 3 years results (non publié)
Type de l'étude	- une étude comparative, de non infériorité, prospective, multicentrique comparant l'endoprothèse (SMART ou PRECISE) à l'endartérectomie chez les patients à haut risque chirurgical - un registre, prospectif, multicentrique incluant les patients ayant une endoprothèse SMART ou PRECISE et ayant un risque chirurgical très élevé et considérés par le chirurgien comme non éligible à la randomisation dans l'étude comparative
Date et durée de l'étude	Août 2000 – Juillet 2002
Objectif de l'étude	Comparer l'angioplastie carotidienne avec protection cérébrale systématique (AngioGuard°, Cordis) à la chirurgie carotidienne chez des patients présumés être à haut risque chirurgical et ayant soit des sténoses symptomatiques >50 % soit des sténoses asymptomatiques > 80 %.
METHODE	
Critères d'inclusion	- Patients de plus de 18 ans - Patients ayant sténose ou une resténose unilatérale ou bilatérale de l'artère carotide - Patient avec une sténose symptomatique > 50% ou patient avec une sténose asymptomatique > 80% - Au moins 1 des critères de gravité pouvant potentiellement augmenter le risque lié à l'endartérectomie (maladie cardiaque : insuffisance cardiaque congestive, opération à cœur ouvert, maladie pulmonaire sévère, occlusion de la carotide controlatérale, âge > 80 ans, resténose post-chirurgicale, insuffisance respiratoire, paralysie laryngée controlatérale, antécédent de chirurgie cervicale ou irradiation cervicale) Risque très élevé pour la chirurgie dans le cas du registre Localisation des lésions : artère carotide commune ou interne
Cadre et lieu de l'étude	29 centres aux USA
Produits étudiés	Endoprothèse PRECISE ou SMART Protection cérébrale ANGIOGUARD ou ANGIOGUARD XP
Critère de jugement principal	Critère composite à 1 an « taux d'événement cardio-vasculaires majeurs à 1 an » associant : - Mortalité + AVC + infarctus du myocarde (IDM) à J 30 - Ou la mortalité ou les AVC homolatéraux entre J31 et 1 an. Evènements indésirables majeurs (MAE) : Décès, infarctus du myocarde, ou AVC à 30 jours ET décès ou AVC homolatéral entre 31 et 360 jours ou entre 31 et 720 jours. La distinction était faite pour les infarctus du myocarde entre infarctus sans ou avec onde Q. La définition de l'infarctus du myocarde était une ascension des enzymes cardiaques CPK à 2 fois la normale avec élévation des CPK-MB. L'analyse était effectuée en intention de traiter.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Revascularisation du vaisseau à 1 an - Lésions des nerfs crâniens - Complications du site chirurgical ou de l'accès vasculaire
Taille de l'échantillon	747 patients inclus et 334 randomisés et 413 non randomisés. Parmi les 413 non randomisés : - 7 inclus dans le registre « chirurgie » - 406 inclus dans le registre « stent » Parmi les 334 patients randomisés : - 167 inclus dans le bras angioplastie - 167 inclus dans le bras chirurgie.
Méthode de randomisation	Pour la partie randomisée : randomisation 1 : 1 après avis du neurologue, du chirurgien vasculaire et de l'angioplasticien Randomisation interrompue prématurément en 2002 du fait des difficultés de recrutement
Méthode d'analyse des résultats	Etude de non infériorité : limite de non infériorité 3%

RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	334 patients				
Durée du suivi	3 ans				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Angioplastie N = 167	Endartérectomie N= 167		Registre N = 406
	Age moyen (DS)	72,5 (8,3)	72,6 (8,9)		71,4 (9,8)
	Min-Max	49 - 89	46 - 91		46 - 92
	Sexe n (%)				
	Homme	111 (66,9%)	112 (67,1%)		261 (64,3%)
	Femme	56 (33,1%)	55 (32,9%)		145 (35,7%)
	Sténose symptomatique	50 (29,9%)	46 (27,7%)		124 (30,6%)
Les caractéristiques des patients des 2 groupes étaient comparables exceptés les pourcentage de maladie coronaire, d'antécédent d'angioplastie coronaire percutanée et d'antécédent de pontage coronaire plus important des patients traités par angioplastie (p=0,03 et 0,02)					
La protection cérébrale a été utilisée chez 156 patients traités par angioplastie. Le taux de succès de déploiement de la protection cérébrale était de 95,6%.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal		Angioplastie n = 167	Endartérectomie n= 167	p	Registre N = 406
	Mortalité + AVC + infarctus du myocarde (IDM) à J30 ou la mortalité ou les AVC homolatéraux entre J31 et 1 an.	20 (12,2%)	32 (20,1%)	0,05	64 (15,8%)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)		Angioplastie n = 167	Endartérectomie n= 167	p	Registre N = 406
	AVC ou décès à J 30 + AVC ipsilatéral + AVC dus à des causes neurologiques entre J31 et 1 an	9 (5,5%)	13 (8,4%)	NS	38 (9,4%)
	Mortalité				
	à J 30	2 (1,2%)	4 (2,5%)	NS	9 (2,2 %)
	à 1 an	12 (7,4%)	21 (13,5%)		41 (10,1%)
	à 2 ans	22 (13,2%)	29 (17,4%)		69 (17%)
	à 3 ans	31 (18,6%)	35 (21,0%)		99 (24,4%)
	AVC				
	à J 30	6 (3,6%)	5 (3,1%)	NS	20 (4,9%)
	à 1 an	10 (6,2%)	12 (7,9%)		37 (9,1%)
	à 2 ans	12 (7,2%)	14 (8,4%)		42 (10,3%)
	à 3 ans	15 (9,0%)	15 (9,0%)		46 (11,3%)
	AVC homolatéral majeur				
	à J 30	1 (0,6%)	2 (1,2%)	NS	10 (2,5%)
	à 1 an	1 (0,6%)	5 (3,0%)		13 (3,2%)
	à 2 ans	2 (1,2%)	5 (3,0%)		13 (3,2%)
	à 3 ans	2 (1,2%)	5 (3,0%)		14 (3,4%)
	IDM				
	à J 30	4 (2,4%)	10 (6,1%)	0,04	7 (1,7%)
	à 1 an	5 (3,0%)	12 (7,5%)	NS	11 (2,7%)
	à 2 ans	8 (4,8%)	13 (7,8%)	NS	17 (4,2%)
	à 3 ans	9 (5,4%)	14 (8,4%)	NS	20 (4,9%)

	% de MAE (MAE J30 + (décès ou AVC homolatéral j31 – J .)				
	30 jours	8 (4,8%)	16 (9,6%)	NS	28 (6,9%)
	360 jours	20 (12%)	32 (19,2%)		64 (15,8%)
	720 jours	31 (18,6%)	40 (24,0%)		95 (23,4%)
	1080 jours	41 (24,6%)	45 (26,9%)		126 (31,0%)
	MAE J30 sans IDM	7 (4,2%)	8 (4,8%)	NS	24 (5,9%)
	MAE à 1an sans IDM	9 (5,4%)	13 (7,8%)		38 (9,4%)
	MAE à 2ans sans IDM	11 (6,6%)	15 (9,0%)		44 (10,8%)
	MAE à 3ans sans IDM	14 (8,4%)	15 (9,0%)		47 (11,6%)