

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS
22 décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 15/12/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22/12/2020

CONCLUSIONS

HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL, microspires à détachement contrôlé (formes simples)

HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME, microspires à détachement contrôlé (formes complexes)

Demandeur : MicroVention Europe SARL (France)

Fabricant : MicroVention Europe SARL (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 4, 5, 6 et 7)

Indications retenues :	Traitement sélectif des anévrismes artériels intracrâniens : - Rompus (urgence thérapeutique) ; - Non rompus, avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure. Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	- Pour les microspires HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL : les microspires de platine nues à détachement contrôlé de forme simple actuellement inscrites sous lignes génériques sur la LPPR - Pour les microspires HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME : les microspires de platine nues à détachement contrôlé de forme complexe actuellement inscrites sous lignes génériques sur la LPPR
Amélioration du SA :	Pour les microspires HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL : ASA III Pour les microspires HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME : ASA III

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Cinq études spécifiques ont été analysées - L'étude contrôlée randomisée américaine HEAT comparant, chez 600 patients (46 centres) suivis pendant 2 ans, la sécurité et l'efficacité des microspires HYDROCOIL de seconde génération approuvées par la FDA et le HPB à des microspires métalliques nues. - L'étude contrôlée randomisée européenne GREAT comparant chez 513 patients (22 centres) suivis pendant 18 mois, l'efficacité et la sécurité des microspires HYDROCOIL de seconde génération (HydroSoft et HydroFrame) à celle de microspires de platine nues. - L'étude japonaise de Imamura et al avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 123 patients avec un suivi de 1 an, - L'étude GEL-THE-NEC avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 599 patients avec un suivi moyen 9 mois ; - Un registre coréen (2011) évaluant les microspires HYDROSOFT, chez 120 patients (10 centres) suivis en moyenne pendant 11 mois.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié. Les microspires à détachement contrôlé HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL (forme simple) et HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (forme complexe) doivent être utilisées exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi. La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au total, la population cible ne peut pas être estimée avec précision dans les indications retenues. A titre informatif la population rejointe est d'environ de 5 100 patients.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Hydrosoft Hélicoïdal (forme simple)

Référence produit	Diamètre de microspire (mm)	Diamètre de l'implant totalement déployé (mm)	Longueur totale/ longueur utile (mm)
100101H2HS-V	10	1	1
100102H2HS-V	10	1	2
100103H2HS-V	10	1	3
100104H2HS-V	10	1	4
100105H2HS-V	10	1	5
100151H2HS-V	10	1,5	1
100152H2HS-V	10	1,5	2
100153H2HS-V	10	1,5	3
100154H2HS-V	10	1,5	4
100155H2HS-V	10	1,5	5
100201H2HS-V	10	2	1
100202H2HS-V	10	2	2
100203H2HS-V	10	2	3
100204H2HS-V	10	2	4
100206H2HS-V	10	2	6
100208H2HS-V	10	2	8
100254H2HS-V	10	2,5	4
100256H2HS-V	10	2,5	6
100304H2HS-V	10	3	4
100306H2HS-V	10	3	6
100308H2HS-V	10	3	8
100310H2HS-V	10	3	10
100404H2HS-V	10	4	4
100406H2HS-V	10	4	6
100408H2HS-V	10	4	8
100410H2HS-V	10	4	10
100506H2HS-V	10	5	6
100508H2HS-V	10	5	8
100510H2HS-V	10	5	10
100515H2HS-V	10	5	15
100520H2HS-V	10	5	20
100606H2HS-V	10	6	6
100608H2HS-V	10	6	8
100610H2HS-V	10	6	10
100615H2HS-V	10	6	15
100620H2HS-V	10	6	20
100715H2HS-V	10	7	15
100720H2HS-V	10	7	20
100730H2HS-V	10	7	30
100815H2HS-V	10	8	15
100820H2HS-V	10	8	20
100830H2HS-V	10	8	30
100920H2HS-V	10	9	20
100930H2HS-V	10	9	30
101020H2HS-V	10	10	20
101030H2HS-V	10	10	30

Hydrofill (forme simple)

Référence produit	Diamètre de microspire (mm)	Diamètre de l'implant totalement déployé (mm)	Longueur totale/ longueur utile (mm)
100202HFIL-V	10	2	2
100204HFIL-V	10	2	4
100206HFIL-V	10	2	6
100304HFIL-V	10	3	4
100306HFIL-V	10	3	6
100406HFIL-V	10	4	6
100408HFIL-V	10	4	8
100410HFIL-V	10	4	10
100508HFIL-V	10	5	8
100510HFIL-V	10	5	10
100515HFIL-V	10	5	15
100608HFIL-V	10	6	8
100610HFIL-V	10	6	10
100615HFIL-V	10	6	15
100620HFIL-V	10	6	20
100710HFIL-V	10	7	10
100715HFIL-V	10	7	15
100720HFIL-V	10	7	20
100820HFIL-V	10	8	20
100830HFIL-V	10	8	30
100920HFIL-V	10	9	20
100930HFIL-V	10	9	30
101020HFIL-V	10	10	20
101030HFIL-V	10	10	30
101120HFIL-V	10	11	20
101130HFIL-V	10	11	30
101140HFIL-V	10	11	40
101220HFIL-V	10	12	20
101230HFIL-V	10	12	30
101240HFIL-V	10	12	40
101330HFIL-V	10	13	30
101340HFIL-V	10	13	40
101350HFIL-V	10	13	50
101430HFIL-V	10	14	30
101440HFIL-V	10	14	40
101450HFIL-V	10	14	50
101630HFIL-V	10	16	30
101640HFIL-V	10	16	40
101650HFIL-V	10	16	50
101840HFIL-V	10	18	40
101850HFIL-V	10	18	50
102040HFIL-V	10	20	40
102050HFIL-V	10	20	50
102240HFIL-V	10	22	40
102250HFIL-V	10	22	50
102440HFIL-V	10	24	40
102450HFIL-V	10	24	50
100203HFIL-V	10	2	3
100404HFIL-V	10	4	4
100606HFIL-V	10	6	6

Hydrosoft 3D (forme complexe)

Référence produit	Diamètre de microspire (mm)	Diamètre de l'implant totalement déployé (mm)	Longueur totale/ longueur utile (mm)
100202HFRM-V	10	2	2
100254HFRM-V	10	2,5	4
100306HFRM-V	10	3	6
100102HFRM-V	10	1	2
100103HFRM-V	10	1	3
100152HFRM-V	10	1,5	2
100153HFRM-V	10	1,5	3
100154HFRM-V	10	1,5	4
100203HFRM-V	10	2	3
100204HFRM-V	10	2	4
100206HFRM-V	10	2	6
100208HFRM-V	10	2	8
100210HFRM-V	10	2	10
100256HFRM-V	10	2,5	6
100258HFRM-V	10	2,5	8
100304HFRM-V	10	3	4
100308HFRM-V	10	3	8
100310HFRM-V	10	3	10

HydroFrame (forme complexe)

Référence produit	Diamètre de microspire (mm)	Diamètre de l'implant totalement déployé (mm)	Longueur totale/ longueur utile (mm)
100405HFRM-V	10	4	5
100408HFRM-V	10	4	8
100410HFRM-V	10	4	10
100412HFRM-V	10	4	12
100415HFRM-V	10	4	15
100510HFRM-V	10	5	10
100515HFRM-V	10	5	15
100519HFRM-V	10	5	19
100520HFRM-V	10	5	20
100612HFRM-V	10	6	12
100619HFRM-V	10	6	19
100623HFRM-V	10	6	23
100626HFRM-V	10	6	26
100715HFRM-V	10	7	15
100723HFRM-V	10	7	23
100728HFRM-V	10	7	28
100731HFRM-V	10	7	31
100817HFRM-V	10	8	17
100826HFRM-V	10	8	26
100833HFRM-V	10	8	33
100836HFRM-V	10	8	36
100931HFRM-V	10	9	31
100933HFRM-V	10	9	33
101036HFRM-V	10	10	36
101139HFRM-V	10	11	39
101243HFRM-V	10	12	43
180619HFRM-V	18	6	19
180723HFRM-V	18	7	23
180827HFRM-V	18	8	27
180931HFRM-V	18	9	31
181036HFRM-V	18	10	36
181139HFRM-V	18	11	39
181243HFRM-V	18	12	43
181347HFRM-V	18	13	47
181445HFRM-V	18	14	45
181546HFRM-V	18	15	46
181644HFRM-V	18	16	44
181850HFRM-V	18	18	50

Référence produit	Diamètre de microspire (mm)	Diamètre de l'implant totalement déployé (mm)	Longueur totale/ longueur utile (mm)
182048HFRM-V	18	20	48
182245HFRM-V	18	22	45
182450HFRM-V	18	24	50

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

Le système d'embolisation HYDROCOIL est placé à l'intérieur d'un tube protecteur en plastique et conditionné dans une pochette et un carton unitaire.

Le contrôleur de détachement V-Grip est conditionné séparément dans une pochette de protection et un carton. Le contrôleur de détachement V-Grip est stérilisé. (le contrôleur ne fait pas partie de la demande d'inscription).

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement sélectif des anévrismes artériels intracrâniens :

- Rompus (urgence thérapeutique) ;
- Non rompus, lorsque l'évaluation du rapport bénéfice/risque par une équipe multidisciplinaire incluant le neuroradiologue interventionnel et un neurochirurgien permet d'établir la nécessité de ce type d'intervention thérapeutique. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Les comparateurs revendiqués sont :

- Pour HYDROSOFT hélicoïdal et HYDROFILL (formes simples), par rapport aux microspires, à détachement contrôlé, de forme simple, actuellement inscrites sur la LPPR ;
- Pour HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (formes complexes), par rapport aux microspires, à détachement contrôlé, de forme complexe, actuellement inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des microspires HYDROCOIL de seconde génération.

Dans son avis du 22 mars 2006¹, la CNEDIMTS avait rendu un Service Attendu (SA) suffisant pour l'inscription sous nom de marque sur la LPPR du système d'embolisation artérielle à détachement contrôlé HYDROCOIL EMBOLIC SYSTEM (arrêté du 29 mars 2007² paru au Journal Officiel (JO) du 27 avril 2007). Les indications définies dans l'avis de la CNEDIMTS étaient les suivantes :

« Traitement sélectif des anévrismes artériels intracrâniens :

- rompus (urgence thérapeutique),
- non rompus, lorsque l'évaluation du rapport bénéfice/risque par une équipe multidisciplinaire incluant le neuroradiologue interventionnel et un neurochirurgien permet d'établir la nécessité de ce type d'intervention thérapeutique ».

¹ Avis de la CNEDIMTS du 22 mars 2006 relatif au système d'embolisation artérielle à détachement contrôlé. HAS, 200-. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020458.pdf> [consulté le 27/10/2020].

² Arrêté du 29 mars 2007 relatif à l'inscription du système d'embolisation artérielle à détachement contrôlé HYDROCOIL EMBOLIC SYSTEM (HES) de la société MICROVENTION SARL France au chapitre 1er du titre III prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000647145?tab_selection=all&searchField=ALL&query=hydrocoil&page=1&init=true consulté le 27/10/2020

Les microspires d'embolisation HYDROCOIL ont été radiées par arrêté du 23 juin 2010³ paru au JO du 30 juin 2010.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le DQS Medizinprodukte GmbH (n°0297), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système d'embolisation HYDROCOIL (HydroCoil Embolic System, HES) de seconde génération est composé d'une spirale implantable fixée à un système de largage, appelé poussoir de mise en place V-Trak. Les spirales sont en platine recouvertes d'une couche externe de polymère hydrophile (copolymère hydrophile réticulé de polyéthylène glycoldiacrylamide et d'acide acrylique). Le poussoir de mise en place V-Trak est alimenté par un contrôleur de détachement V-Grip, fourni séparément.

Le système d'embolisation HYDROCOIL est disponible dans plusieurs types de spirale en fonction du diamètre primaire et de la configuration de la spirale. Chaque type de spirale ne doit être largué qu'au moyen d'un microcathéter à renforcement métallique, du diamètre interne minimum indiqué. Chaque type de spirale dispose d'une large gamme de diamètres secondaires (boucle) et de longueurs.

Les modèles de la gamme HYDROCOIL se distinguent tout d'abord par le volume total pris par l'hydrogel une fois les microspires implantées :

- Pour HYDROSOFT hélicoïdal, HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME, l'hydrogel ne dépasse pas le diamètre externe des spires ; ce dernier confère alors un rôle principalement occlusif aux microspires ;
- Dans le cas du HYDROFILL, l'hydrogel s'étend bien au-delà du diamètre externe des spires ; ces caractéristiques confèrent alors aux microspires un rôle de remplissage.

Les modèles de microspires se différencient par ailleurs par leurs formes une fois déployés :

- Les microspires HYDROSOFT hélicoïdal et HYDROFILL présentent une forme conventionnelle, dite « simple », au diamètre constant.
- HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME présentent quant à elles une forme dite « complexe », dont les spirales sont de diamètre variable.

La gamme HYDROCOIL de seconde génération se différencie des microspires de première génération (à savoir MICROPLEX Coil System et HYDROCOIL Embolic System) principalement par leur forme et leur structure : réduction de l'espacement entre les spires (0,0005-0,0013 pouces pour la première génération vs. 0 pouce pour la seconde génération).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Occlusion ou embolisation endovasculaire d'anévrismes par interruption de la circulation sanguine.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 65 applicable au 12.10.2020 et au 08.11.2020), les actes associés à la pose de microspires sont référencés sous le chapitre « Occlusion et exclusion d'anévrisme artériel intracrânien ».

³ Arrêté du 23 juin 2010 relatif à la radiation des micro-spires d'embolisation d'anévrismes artériels intracrâniens Microplex Coil System et Hydrocoil Embolic System de la société MICROVENTION SARL France inscrites au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

Code	Libellé de l'acte
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 22/03/2006⁴, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux microspires de platine enrobées, sur la base des éléments suivants :

- du registre multicentrique, avec collecte prospective des données HEAL incluant 186 patients avec un suivi entre 6 mois et 1 an.
- du registre multicentrique, avec collecte prospective des données MCR incluant 235 anévrismes avec un suivi de 8,7 mois.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Six études spécifiques sont fournies dans le dossier :

- L'étude⁵ contrôlée randomisée américaine HEAT comparant, chez 600 patients (46 centres) suivis pendant 2 ans, la sécurité et l'efficacité des microspires HYDROCOIL de seconde génération (HydroSoft et HydroFrame) à des microspires métalliques nues, notamment en termes de risque de récurrence de l'anévrisme
- L'étude contrôlée randomisée européenne GREAT^{6, 7, 8} comparant chez 513 patients (22 centres) suivis pendant 18 mois, l'efficacité et la sécurité des microspires HYDROCOIL de seconde génération (HydroSoft et HydroFrame) à celle de microspires métalliques nues.
- L'étude japonaise de Imamura⁹ et al avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 123 patients avec un suivi de 1 an,

⁴ Avis de la CNEDiMTS du 22/03/2006 relatif à HYDROCOIL HES. HAS 2020. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020458.pdf>

⁵ Bendok BR, Abi-Aad KR, Ward JD, Kniss JF, Kwasny MJ, Rahme RJ, Aoun SG, El Ahmadi TY, El Tecle NE, Zammar SG, Aoun RJN, Patra DP, Ansari SA, Raymond J, Woo HH, Fiorella D, Dabus G, Milot G, Delgado Almandoz JE, Scott JA, DeNardo AJ, Dashti SR ; HEAT Study Investigators. The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT) : A Randomized Controlled Trial of the Second-Generation Hydrogel Coil. Neurosurgery. 2020 May 1 ;86(5) :615-624.

⁶ Taschner C.A. et al. Second-generation hydrogel coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms – A randomized controlled trial. Stroke.2018 ;49 :00-00.

⁷ Taschner C.A. et al. GREAT—a randomized controlled trial comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinumcoils for endovascular aneurysm treatment : procedural safety and core-lab-assessed angiographic results. Neuroradiology (2016) 58 :777–786

⁸ Taschner C.A. et al. GREAT—a randomized aneurysm trial. Design of a randomized controlled multicenter study comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinum coils for endovascular aneurysm treatment. Neuroradiology (2015) 57 :599–604.

⁹ Imamura H. et al. Prospective Registry of Embolization of Intracranial Aneurysms Using HydroSoft Coils: Results of the Japanese HydroSoft Registry. World Neurosurg. 2019 ; 127 : e631-e637

- L'étude GEL-THE-NEC¹⁰,¹¹ avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 599 patients avec un suivi moyen 9 mois ;
- Un registre coréen¹² (2011) évaluant les microspires HYDROSOFT, chez 120 patients (10 centres) suivis en moyenne pendant 11 mois ;
- L'étude monocentrique, avec collecte rétrospective des données de Jiang¹³ et al/ avait pour objectif de comparer la sécurité péri-opératoire et le pronostic à moyen terme (≤ 12 mois) des microspires HYDROSOFT, aux microspires de platine nues, chez les patients ayant un anévrisme intracrânien rompu. Compte tenu de sa méthodologie cette étude n'a pas été retenue.

❶ **L'étude contrôlée randomisée Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT)** avait pour objectif de comparer le taux de récurrence anévrysmal sans augmentation des événements indésirables après embolisation par des HYDROCOIL à l'embolisation par des microspires de platine nue chez des patients ayant un anévrisme rompu ou non rompu.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age compris entre 18 et 75 ans
- Anévrisme intracrânien non traité éligible à une embolisation par microspires, rompu ou non rompu, de diamètre compris entre 3 et 14 mm
- Anévrismes rompus éligibles uniquement si score de Hunt and Hess ≤ 3 .

Les dispositifs utilisés dans le groupe contrôle étaient toutes microspires de platine nues approuvée par la FDA ou par la « Health Protection Branch of Health Canada » (HPB). Dans le groupe HYDROCOIL, tous les HYDROCOIL de seconde génération approuvés par la FDA et le HPB. Ces dispositifs devaient constituer au moins 90 % des dispositifs utilisés pour emboliser un anévrisme.

Le critère de jugement principal était le taux de récurrence anévrysmal défini par toute progression de l'occlusion de l'anévrisme évaluée en utilisant la classification Roy/Raymond Roy¹⁴. La récurrence était considérée comme majeure si passage du stade 1 à 3, 2 à 3 ou 3 avec une augmentation de l'échelle Meyers¹⁵. La récurrence était considérée comme mineure si passage du stade 1 à 2.

L'objectif était de diminuer le taux de récurrence des anévrismes de 30 % après embolisation par HYDROCOIL par rapport aux anévrismes embolisés par des microspires de platine nues. Avec un taux de récurrence majeure attendu de 33 %¹⁶, après embolisation par microspire de platine nues, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$, et afin de détecter un taux de recanalisation de 22,8 % avec les HYDRCOIL, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 600 patients sont inclus (taux d'attrition non renseigné).

Entre mai 2012 et janvier 2016, 600 patients étaient inclus : 297 patients (238 femmes/59 hommes, âge moyen $56,5 \pm 11,5$ ans) dans le groupe HYDROCOIL et 303 patients (236 femmes/67 hommes, $56,9 \pm 10,3$ ans) dans le groupe microspires de platine nues.

¹⁰ Brinjikji W, Amar AP, Delgado Almandoz JE, Diaz O, Jabbour P, Hanel R, Hui F, Kelly M, Layton KD, Miller JW, Levy E, Moran C, Suh DC, Woo H, Sellar R, Ho B, Evans A, Kallmes DF. GEL THE NEC : a prospective registry evaluating the safety, ease of use, and efficacy of the HydroSoft coil as a finishing device. J Neurointerv Surg. 2018 Jan ;10(1) :83-87.

¹¹ Dabus G, Brinjikji W, Amar AP, Delgado Almandoz JE, Diaz OM, Jabbour P, Hanel R, Hui F, Kelly M, Layton KF, Miller JW, Levy EI, Moran CJ, Suh DC, Woo H, Sellar R, Hoh B, Evans A, Kallmes DF. Angiographic and clinical outcomes of balloon remodeling versus unassisted coil embolization in the ruptured aneurysm cohort of the GEL THE NEC study. J Neurointerv Surg. 2018 May ;10(5) :446-450.

¹² Park JH, Kang HS, Han MH, Jeon P, Yoo DS, Lee TH ; Korean HydroSoft Registry Investigators. Embolization of intracranial aneurysms with HydroSoft coils : results of the Korean multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Oct ;32(9) :1756-61.

¹³ Jiang C. et al. Stent-assisted coil embolization for the treatment of ruptured aneurysms at the anterior circulation : comparison between HydroSoft coils and bare platinum coils. AJNR. 2014 ; 37(4) : 935-941

¹⁴ La classification de Roy/Raymond qui répartit en 3 catégories : 1 : occlusion complète, 2 : collet résiduel, 3 : anévrisme résiduel)

¹⁵ Echelle de Meyers : Grade 0 : complete and total aneurysm occlusion. Grade 1 : $\geq 90\%$ volumetric aneurysm occlusion. Grade 2 : 70% to 89% volumetric aneurysm occlusion. Grade 3 : 50% to 69% volumetric aneurysm occlusion. Grade 4 : 25% to 49% volumetric aneurysm occlusion. Grade 5: volumetric aneurysm occlusion.

¹⁶ White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, Forrester L, Wardlaw JM; HELPS trial collaborators. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): à randomised controlled trial. Lancet. 2011 May 14;377(9778):1655-62

Le nombre de patients disponibles pour évaluer le critère de jugement principal était 251 (84,5%) dans le groupe HYDROCOIL ((222 entre 18- to 24 mois imaging, 29 entre 3 à 12 mois imaging) et 266 (87,8%) dans le bras platine nu (231 entre 18- to 24-mo imaging, 35 entre 3- to 12-mo imaging).

Dans le groupe HYDROCOIL, 17 patients étaient perdus de vue, 7 patients étaient décédés, 7 patients étaient sortis volontairement de l'étude et 17 patients étaient non éligibles à l'analyse du critère de jugement principal pour d'autres raisons.

Dans le groupe microspires de platine nues, 17 patients étaient perdus de vue, 9 patients étaient décédés, 11 patients étaient sortis volontairement de l'étude et 10 patients étaient non éligibles à l'analyse du critère de jugement principal pour d'autres raisons.

La durée de suivi était de 24 mois.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement. Les caractéristiques sont détaillées dans le résumé tabulé en annexe.

- Critère de jugement principal

Dans l'analyse per-protocole, les taux de récurrences dans le groupe HYDROCOIL était de 11/256 (4,4 %) et de 41/266 (15,4 %) dans le groupe microspires de platine nues ($p = 0,002$).

Les odd ratio sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux de récurrence des anévrismes Odd Ratio (critère de jugement principal)

	OR [IC95 %]	p
ITT (imputation multiple)	2.32 (1.356, 3.97)	0,002
Per Protocol (univariée)	3.97 (1.99, 7.92)	<.001
Per Protocol (ajusté*)	2,58 (1,05 ; 6,34)	0,039
ITT (données angiographiques manquantes comptées comme des récurrences)	1,46 (0,99 ; 2,15)	NS

*ajustement en fonction de la taille de l'anévrisme, du statut (rompu ou non), de la taille du collet anévrisimal, du taux d'occlusion procédural,

- Résultats cliniques

Les résultats sur le score mRS sont décrits dans le tableau 2. Aucune différence sur le score RMS n'était mise en évidence lors du suivi.

Tableau 2 : Résultats cliniques (études HEAT)

Résultats cliniques (Score mRS)	HYDDROCOIL	Microspires de platine nues
- Aucun symptôme	181 (63,1%)	178 (61,0%)
- Pas de handicap significatif	60 (20,9%)	63 (21,6%)
- Légère perte d'autonomie	24 (8,4%)	28 (9,6%)
- Perte d'autonomie modérée	13 (4,5%)	10 (3,4%)
- Perte d'autonomie modérée à sévère	2 (0,7%)	0
- Perte d'autonomie sévère	0	4 (1,4%)
- Décès	7 (2,4%)	9 (3,1%)

- Evénements indésirables

597 événements indésirables étaient rapportés par les investigateurs : 286 (47,9 %) événements dans le groupe HYDROCOIL et 311 (52,1 %) événements dans le groupe microspires de platine nues. Parmi ceux-ci, 177 événements étaient considérés comme graves : 92 (52,0 %) dans le groupe HYDROCOIL et 85 (48,0 %) dans le groupe microspires de platine nues ($p = NS$).

176 évènements indésirables (139 patients) étaient liés à la procédure et/ou au dispositif : 64 (21,6 %) évènements dans le groupe HYDROCOIL et 75 (24,8 %) évènements dans le groupe microspires de platine nues.

Les évènements indésirables incluaient 3 hydrocéphalies dans le groupe HYDROCOIL considérées comme liées au dispositif. Ces évènements étaient survenus après 1 an.

▸ Hémorragies cérébrales

Seize hémorragies cérébrales étaient rapportées chez 15 patients. Neuf étaient liées au dispositif ou à la procédure. 5 dans le groupe HYDROCOIL et 4 dans le groupe microspires de platine nues ($p = \text{NS}$). Sept évènements sont survenus durant la procédure et 2 évènements (dans le groupe HYDROCOIL) après la procédure.

– Mortalité

Seize patients sont décédés au cours du suivi : 7 dans le groupe HYDROCOIL et 9 patients dans le groupe microspires de platine nues (OR 0,80 IC95 % [0,29, 2,17]).

Les limites de cette étude reposent sur l'absence d'analyse de stratification en fonction de la morphologie de l'anévrisme, de sa localisation.

❶ **L'étude contrôlée, randomisée, avec collecte prospective des données GREAT** avait pour objectif de comparer les résultats cliniques et angiographiques après embolisation des anévrismes intracrâniens par HYDROCOIL de seconde génération à l'embolisation par microspires de platine nues.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient âgé de 18 à 75 ans ayant un anévrisme non traité rompu (grade 0-3 selon la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)) ou non rompu
- Anévrisme de 4 à 12 mm de diamètre
- Anévrisme ayant une anatomie favorable à l'occlusion par microspires de platine nue ou par microspires d'embolisation avec revêtement hydrogel ;

Le critère de jugement principal composite associait¹⁷ le taux de récurrence majeure¹⁸ de l'anévrisme à 18 mois (évalué par un laboratoire indépendant), de retraitements, la morbidité empêchant le patient d'effectuer les contrôles angiographiques (score mRS de 3-5) et la mortalité à 18 mois. Le critère de jugement principal était considéré comme « mauvais » en cas de récurrence majeure, en cas de décès dans les 18 mois, en cas de morbidité liée à l'anévrisme ou à la procédure.

Si les résultats angiographiques à 18 mois n'étaient pas disponibles, ceux à 6 mois ont été utilisés.

Si un patient présentait plus d'un événement angiographique défavorable du critère composite, seul un cas était comptabilisé.

Entre octobre 2009 et janvier 2014, 513 patients étaient inclus dans 15 centres en France et 7 centres en Allemagne : 256 patients dans le groupe HYDROCOIL et 257 patients dans le groupe de platine nues. 29 patients étaient exclus de l'analyse : 13 patients (9 patients avec une absence de consentement, 4 anévrismes non accessibles) dans le groupe HYDROCOIL et 16 patients (11 patients avec une absence de consentement, 3 patients traités avec un flow diverter, 1 patient traité avec un dispositif WEB et 1 anévrisme non trouvé).

Des microspires HYDROCOIL étaient utilisées seules chez 96 (40 %) patients : un ballon était utilisé chez 88 patients, un stent chez 18 patients et les 2 chez 41 patients.

Des microspires en platine nues étaient utilisées seules chez 110 (46 %) patients : un ballon était utilisé chez 81 patients, un stent chez 21 patients et les 2 chez 29 patients.

Les caractéristiques des patients, décrites dans le résumé tabulé en annexe, sont comparables entre les groupes de traitement.

¹⁷ Un critère composite clinique et angiographique a été utilisé plutôt qu'un critère angiographique seul car le décès ou un handicap après la pose de microspires ou d'hémorragie subarachnoïdienne empêchent le suivi angiographique

¹⁸ Une récurrence était considérée comme majeure :

- si après traitement le taux d'occlusion était de classe 1 ou 2 de la classification de Montréal (occlusion ou collet résiduel) et anévrisme résiduel (classe 3 de la classification de Montréal) à 18 mois,

- si après traitement le taux d'occlusion était de classe 3 de la classification de Montréal (anévrisme résiduel) et aggravation de l'anévrisme (jugé par le core lab) à 18 mois

– Critère de jugement principal

Les données permettant l'analyse du critère principal de jugement étaient disponibles chez 226 des 243 patients du groupe HYDROCOIL et chez 230 des 241 patients du groupe microspires de platine nues.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultat du critère de jugement principal

Critère	HYDROCOIL n (%)	Microspires de platine nues n (%)	P
Récidive majeure de l'anévrisme (suivi angiographique sans retraitement)	28 (12)	42 (18)	-
Retraitement	7 (3)	14 (6)	-
Morbidité, mRS 3-5 (empêchant le suivi angiographique)	3 (1)	0	-
Tout décès, mRS score 6	7 (3)	10 (4)	-
Refus ou perdu de vue au suivi angiographique	17	11	-
Critère de jugement principal	45/226 (19,9 %)	66/230 (28,2 %)	0,036

mRS : score modifié de Rankin.

Chez 81 patients (18%), dont 31 (14,3%) dans le groupe HydroCoil et 50 (22,6%) dans le groupe contrôle, le suivi angiographique à 6 mois a été utilisé car celui à 18 mois n'a pas été réalisé ou n'était pas disponible.

La différence entre les 2 groupes était de – 8,4 % IC95 % [-16,5 %, - 0,5 %], p = 0,036.

Les analyses en sous-groupes stratifiées par statut de rupture de l'anévrisme (rompu/non rompu) et par taille d'anévrismes (taille de l'anévrisme <10 versus ≥ 10 mm) ont montré un effet plus important du système HYDROCOIL de seconde génération chez les patients présentant un statut non-rompu et chez ceux présentant une taille d'anévrisme <10 mm.

– Score mRS

Aucune différence significative entre les groupes de traitement pour les 7 niveaux de score mRS à 18 mois n'était mise en évidence.

– Événements indésirables

Trente et un (12,7 %) patients avaient un événement indésirable lié à la procédure durant le traitement et jusqu'à la sortie de l'hôpital (< 14 jours) dans le groupe HYDROCOIL et 27 (11 %) patients dans le groupe microspires de platine nues.

Neuf patients dans le groupe HYDROCOIL avaient un AVC ou un décès lié à la procédure et 7 patients dans le groupe microspires de platine nues.

Les événements indésirables survenus durant la procédure et jusqu'à la sortie de l'hôpital du patient sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : événements indésirables durant la procédure < 14 jours.

Caractéristiques	Traitement reçu			
	Groupe HYDROCOIL		Microspires de platine nues	
	Nombre	%	Nombre	%
Nombre de patients	244	ND.	240	ND.
Perforation du vaisseau principal	1	0,4	1	0,4
Dissection du vaisseau principal	1	0,4	1	0,4
Occlusion du vaisseau principal	2	0,8	4	1,7
Rupture de l'anévrisme liée à la procédure	6	2,5	6	2,5
Évènement thromboembolique	12	4,9	12	5,0
AVC	7	2,9	5	2,1
Migration de microspire	9	3,7	6	2,5
Évènement indésirable lié à la procédure entraînant un décès	2	0,8	3	1,3
Toutes complications et effets indésirables antérieurs	31	13	27	11

Autres procédures liées à un évènement indésirable	21	8,6	19	7,9
Mortalité à 14 jours	5	2,0	5	2,1
Embolisation distale	7	5,0	6	4,6
Images angiographiques incomplètes/manquantes	n=4	ND.	n=3	ND.

▸ Evènements indésirables graves

Quatorze (5,7 %) patients dans le groupe HYDROCOIL avaient un évènement indésirable grave après 14 jours procédure et 14 (5,8 %) patients dans le groupe microspires de platine nues.

Une hydrocéphalie était rapportée chez 2 patients dans le groupe HYDROCOIL et 1 patient dans le groupe microspires nues. Les évènements indésirables sont détaillés en annexe.

❸ **L'étude d'Imamura et al** avec collecte prospective des données, multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des microspires HYDROCOIL chez les patients ayant un anévrisme intracrânien.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de 20 à 79 ans ;
- Anévrisme non rompu ;
- Anévrisme rompu au cours des 14 derniers jours avec un score WFNS (Score de la fédération mondiale des neurochirurgiens) de 0 à 3 ;
- Anévrisme rompu plus de 15 jours auparavant ;
- Anévrisme ≤ 10 mm de diamètre ;
- Anévrisme embolisé avec ≥50% de longueur de microspires HYDROSOFT ou HYDROFRAME.

Entre mai 2013 et juillet 2014, 123 patients étaient inclus.

❹ **L'étude GEL-THE-NEC** multicentrique (27 centres) avec collecte prospective des données avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des microspires HYDROSOFT.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de 21 à 90 ans ;
- Patients ayant un anévrisme rompu ou un anévrisme non rompu ;
- Diamètre maximal de l'anévrisme compris entre 3 et 15 mm.

Les patients étaient inclus de manière consécutive. Les microspires HYDROSOFT étaient utilisés en association avec des microspires de platine nue. Entre aout 2009 et décembre 2016, 599 patients (599 anévrismes : 214 rompus et 385 non rompus, 57,1 ± 13,9 ans, 442 (73,8 % de femme)) étaient HYDROSOFT ont été déployées avec succès chez 577 patients (96,4%). Une microspire HYDROSOFT ou plus était retirée chez 87 patients (14,5 %).

Aucun dispositif supplémentaire (ballon et/ou stent) n'était nécessaire chez 264 patients (44,0 %) ; une assistance par stent était réalisée chez 89 patients (14,8 %), une assistance par ballon était utilisée chez 230 patients (38,3%) et par stent et ballon chez 17 patients (2,8%).

❺ **L'étude coréenne de Park et al** avec collecte prospective des données, multicentrique (10 centres) avait pour objectif d'évaluer les microspires HYDROSOFT chez les patients ayant un anévrisme cérébral.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Anévrisme intracrânien rompu ou non rompu ;
- Diamètre maximal de l'anévrisme ≤10 mm ;
- Pourcentage de la longueur des microspires HYDROSOFT détachées (c'est-à-dire la longueur des microspires HYDROSOFT insérées dans l'anévrisme divisée par la longueur totale des microspires) ≥ 40 % pour les anévrismes de 8-10 mm et <5 mm de diamètre et de 50% pour les anévrismes >5-8 mm de diamètre ;
- Score de Hunt et Hess de 0-3.

Entre juillet 2008 et juillet 2009, 120 patients (122 anévrismes (35 anévrismes rompus et 92 anévrismes non rompus), 77 femmes, 56,6 (30–80) ans) étaient inclus. Les résultats

issus du suivi radiologique à 6 mois étaient disponibles pour 105 anévrismes (83%), pour 46 anévrismes à 1 an et 10 anévrismes à 24 mois. Le suivi moyen était de 11 mois. Les résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Synthèse des études non comparatives

Nom de l'étude, Design	N	Suivi	Taux de recanalisation/retraitement	Taux d'occlusion	Complications	Décès
Imamura 2019 Collecte prospective multicentrique	123	1 an	(mesuré par un laboratoire indépendant) 5 (4,1 %) dont 1 nécessité un retraitement	Complète : 68 (55,7 %) Collet résiduel : 15 (12,3 %) Anévrisme résiduel : 15 (12,3 %) Non examiné : 24 patients	AVC ischémique : 2 Rupture : 0 Evènements hémorragiques : 0	0
Brinjikii 2017 Collecte prospective multicentrique	599	9,0 ± 6,3 mois	46 (10,8 %) 20 (3,4 %)	Complète : 280 (63,2) Quasi-complète : 107 (25,2) Incomplète : 55 (12,4)	Morbidité : 30 (5,0 %) Morbidité majeure liée à la procédure : 8 (1,3 %) Complication majeure liée à la procédure la plus fréquente a été le vasospasme iatrogénique (30 patients, 5,0%) et la thrombo-embolie (27 patients, 4,5%), perforation iatrogénique 16 (2,7 %) Dissection iatrogénique : 4 (0,7 %) Complication liée au site d'accès Hydrocéphalie 2 (0,5 %)	23/599 (3,8 %) Mortalité liée à la procédure 3/599 (0,5 %) Mortalité liée à une hémorragie sous-arachnoïdienne : 13/599 (2,2 %)
Park Collecte prospective multicentrique	120	11 mois (:6-24 mois)	Recanalisation majeure ; 2 (2 %) Recanalisation mineure ; 1 (1 %)	Complète : 87 (69%) Collet résiduel : 25 (19%) Anévrisme résiduel : 15 (12%)	Complications liées à la procédure ; - Thromboembolique 2 - Saignement lié à la procédure 5	0

Les limites de ces études observationnelles sont les suivantes :

- le critère de jugement principal nécessaire à la formulation de l'hypothèse de l'étude n'est pas défini *a priori* (étude Imamura et al et Park et al),
- les résultats angiographiques à 1 an n'étaient pas disponibles chez 24/123 (19,5 %) patients (étude Imamura et al), le suivi angiographique dans l'étude de Brinjikji et al était disponible chez 73,7 % des patients et pour 83 % des anévrismes dans l'étude Park et al.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables survenus dans les études GREAT et HEAT, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra) ainsi que dans les résumés tabulés en annexe.

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2014 et 2020, 183 événements indésirables ont été rapportés dans le monde, dont 44 concernent HYDROSOFT hélicoïdal, 32 HYDROFILL, 45 HYDROSOFT 3D et 62 HYDROFRAME.

En France, le nombre d'événements indésirables rapportés était de 5 événements (2 ruptures de la microspire d'embolisation, 2 détachements prématurés/non intentionnel, 1 difficulté de placement de l'implant d'embolisation) sur la même période. Parmi eux, 2/5 concernent les microspires HYDROFRAME et 3/5 HYDROFILL.

Cinq études spécifiques des microspires HYDROFILL, HYDROSOFT et HYDROFRAME ont été retenues, dont 2 études contrôlées randomisées, avec collecte prospective des données comparant HYDROFILL, HYDROSOFT ou HYDROFRAME aux microspires de platine nues.

- *L'étude contrôlée randomisée Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT) incluant 600 patients (HYDROCOIL approuvés par la FDA et le HBP n = 297 patients et microspires de platine nues n = 303 patients) suivis à 24 mois et ayant un anévrisme intracrânien rompu ou non rompu de diamètre compris entre 3 et 14 mm. Le taux de récurrence anévrysmal (critère de jugement principal) était significativement inférieur dans le groupe traité par HYDROCOIL par rapport au groupe traité par microspires nues (2,32 [1,356 ; 3,97], p = 0,002). Aucune différence significative n'était rapportée sur le score mRS, la mortalité, les événements indésirables.*
- *L'étude contrôlée randomisée GREAT incluant 513 patients (HYDROCOIL (HYDROSOFT, HYDROFRAME) n = 256 patients et microspires de platine nues n = 257 patients) suivis à 12 mois, ayant un anévrisme intracrânien rompu ou non rompu de diamètre compris entre 4 et 12 mm. Le critère de jugement principal composite associant le taux de récurrence majeure de l'anévrisme à 18 mois (évalué par un laboratoire indépendant), de retraitements, la morbidité empêchant le patient d'effectuer les contrôles angiographiques (score mRS de 3-5) et la mortalité à 18 mois était significativement inférieur dans le groupe traité par HYDROSOFT/HYDROFRAME par rapport au groupe traité par microspires nues (45/226 (19,9 %) versus 66/230 (28,2 %), p = 0,036). Aucune différence significative n'était rapportée sur le score mRS, la mortalité, les événements indésirables.*

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement s'adresse aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence thérapeutique, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement.

Les moyens disponibles pour la prise en charge des anévrismes intracrâniens sont :

- la chirurgie, qui consiste en l'exclusion de l'anévrisme par la pose d'un clip au collet de l'anévrisme
- le traitement endovasculaire qui repose sur l'exclusion de l'anévrisme par la mise en place de microspires en son sein, éventuellement en s'assistant d'un ballon ou bien de la mise en place d'un stent. Dans de rares cas, un traitement non conservateur est entrepris et consiste en l'occlusion du vaisseau porteur de la malformation à l'aide de microspires ou de ballonnets,
- l'abstention thérapeutique.

Pour les anévrismes non rompus, les recommandations de l'European Stroke Organisation¹⁹ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) *versus* risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention. La décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent évidence des taux de rupture des anévrismes intracrâniens compris entre 0 % et 10 % par an, en fonction de la taille de l'anévrisme et de sa localisation.

Les recommandations américaines²⁰ confirment l'efficacité des microspires dans le traitement des anévrismes non rompus éligibles à un traitement endovasculaire. L'évaluation de la HAS, concluait que lorsque les deux procédures (traitement endovasculaire et chirurgie) sont possibles, le traitement endovasculaire peut être préconisé en première intention chez des patients présentant les mêmes caractéristiques que ceux inclus dans l'étude ISAT²¹, : patients plutôt jeunes, présentant de bon grade clinique dont l'anévrisme est de petite taille et situé dans la partie antérieure du polygone de Willis.

Pour les autres situations cliniques, notamment pour les patients âgés ou les anévrismes sévères, compte tenu de la faiblesse méthodologique des autres études publiées, il n'est pas possible de définir plus précisément les indications respectives de chacune de ces procédures en fonction des caractéristiques des anévrismes. La décision thérapeutique doit donc d'autant plus résulter d'une appréciation multidisciplinaire.

Le traitement endovasculaire est associé à une réduction de la morbidité procédurale et de la mortalité par rapport à la chirurgie chez des patients sélectionnés. Le traitement par microspires augmente le risque de récurrence. (classe IIb, level of evidence B).

En conclusion, la Commission considère que les microspires ont une place dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens rompus qui constituent une urgence thérapeutique, et non rompus.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Les microspires à détachement contrôlé HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL (forme simple) et HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (forme complexe), ont un intérêt thérapeutique dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens rompus et non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure.

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue.

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

¹⁹ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55

²⁰ Thompson GB, MD, Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockcroft KM. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. 2015 ;46 :2368-2400.

²¹ International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. *Lancet*. 2005 ; 366 : 809-817

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]²². Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]²³. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Les microspires à détachement contrôlé HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL (forme simple) et HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (forme complexe), répondent à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme rompu ou non rompu.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Les techniques d'embolisation ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur les anévrismes intracrâniens qui sont des pathologies graves.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu des microspires à détachement contrôlé HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL (forme simple) et HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (forme complexe) est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens rompus (urgence thérapeutique) ou non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure.

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

²² [Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ](#). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. [Lancet Neurol](#). 2011 Jul ;10(7) :626-36.

²³ [Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ](#). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. [Lancet Neurol](#). 2011 Jul ;10(7) :626-36.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.

Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié.

Les microspires à détachement contrôlé HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL (forme simple) et HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (forme complexe) doivent être utilisées exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi.

La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR(S) RETENU(S)

Les comparateurs retenus sont les comparateurs utilisés dans les études HEAT et GREAT :

- Les microspires de platine nues à détachement contrôlé de forme simple actuellement inscrites sur la LPPR pour les microspires HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL
- Les microspires de platine nues à détachement contrôlé de forme complexe actuellement inscrites sur la LPPR pour les microspires HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les études contrôlées randomisées HEAT et GREAT comparant les microspires HYDROSOFT, HYDROFRAME, HYDROFILL aux microspires de platine nues à détachement contrôlé mettent en évidence :

- Un taux de récurrence majeure de l'anévrisme à 18 mois (évalué par un laboratoire indépendant), de retraitements, la morbidité empêchant le patient d'effectuer les contrôles angiographiques (score mRS de 3-5) et la mortalité à 18 mois significativement inférieur dans le groupe traité par HYDROSOFT/HYDROFRAME par rapport au groupe traité par microspires nues (45/226 (19,9 %) versus 66/230 (28,2 %), $p = 0,036$) (étude GREAT).
- Le taux de récurrence anévrysmal (critère de jugement principal) était significativement inférieur dans le groupe traité par HYDROCOIL par rapport au groupe traité par microspires nues (2,32 [1,356 ; 3,97], $p = 0,002$).

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour :

- une amélioration du service attendu modérée (de niveau III) des microspires HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL (forme simple) par rapport aux microspires de platine nues à détachement contrôlé de forme simple actuellement inscrites sous lignes génériques sur la LPPR.
- une amélioration du service attendu modérée (de niveau III) des microspires HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME (forme complexe), par rapport aux microspires de platine nues à détachement contrôlé de forme complexe actuellement inscrites sous lignes génériques sur la LPPR.

07 ETUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure.

La population cible a été évaluée à partir de la population rejointe. Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée. Le nombre de séjours au cours desquels l'occlusion d'un anévrisme artériel intracrânien a été effectué, entre 2015 et 2019, est rapporté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Nombre de séjours au cours desquels un acte d'oblitération d'un anévrisme intracrânien a été réalisé (Etablissements Publics et PSPH)

Code CCAM	Libellé	2015	2016	2017	2018	2019
EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée.	128	106	119	106	105
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée.	2 041	2 123	2 089	2 182	2 085
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée.	2 321	2 514	2 593	2 865	2 830
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée.	89	106	100	83	98
Total		4 579	4 849	4 901	5 236	5 118

Au total, la population cible ne peut pas être estimée avec précision dans les indications retenues. A titre informatif la population rejointe est d'environ de 5 100 patients.

Référence	Etude HEAT Bendok B.R. et al. The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT) : A Randomized Controlled Trial of the Second-Generation Hydrogel Coil. Neurosurgery. 2020 ; 0 : 1-10.
Type de l'étude	Étude clinique contrôlée randomisée multicentrique, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre mai 2012 et janvier 2016. Suivi clinique et angiographique à 24 mois
Objectif de l'étude	Déterminer si les microspires HYDROCOIL de seconde génération, comparativement aux microspires conventionnelles nues en platine, réduisent le risque de récurrence, sans augmentation du risque d'événements indésirables, des anévrismes rompus ou non rompus de taille faible à intermédiaire.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion - Age compris entre 18 et 75 ans - Anévrisme intracrânien non traité éligible à une embolisation par microspires, rompu ou non rompu, de diamètre compris entre 3 et 14 mm - Anévrismes rompus éligibles uniquement si score de Hunt and Hess ≤ 3. Critères de non-inclusion : - Présence d'une autre pathologie intracrânienne ; - Présence de comorbidités sévères
Cadre et lieu de l'étude	46 centres (Etats-Unis et Canada)
Produits étudiés	groupe HYDROCOIL : microspires HYDROCOIL de seconde génération groupe contrôle « Microspires nues » : microspires conventionnelles nues en platine.
Critère de jugement principal	Récidive de l'anévrisme, définie comme toute progression, selon le score d'occlusion de Raymond-Roy (3 stades : 1 : occlusion complète, 2 : collet résiduel, 3 : anévrisme résiduel).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Résultats observés à court terme : - Qualité du remplissage (« <i>packing density</i> ») ; - Taux d'occlusion complète de l'anévrisme après traitement ; - Événements indésirables liés au dispositif et/ou à la procédure ; - Taux de mortalité ; - Résultat clinique à 18-24 mois de suivi évalué par le score de Rankin modifié (mRS) ; - Taux de retraitement ; - Taux d'hémorragie au niveau de l'anévrisme traité ; - Stabilité de l'occlusion de l'anévrisme (score de Meyers) ; - Taux de récurrence majeure et mineure : - o Récidive majeure : augmentation du score de Raymond-Roy de 1 à 3 ou de 2 à 3, ou score de Raymond-Roy à 3 avec augmentation du score de Meyers ; - o Récurrence mineure : augmentation du score de Raymond de 1 à 2
Taille de l'échantillon	La taille d'échantillon cible a été déterminé en partant de l'hypothèse que l'utilisation de microspires HYDROCOIL de deuxième génération dans le traitement des anévrismes intracrâniens permettrait de réduire de 30% le taux de récurrence, comparativement aux microspires nues en platine. Un taux de récurrence majeure de 33% à 18 mois est attendu avec les microspires nues en platine (tel que publié dans l'essai HELPS). Un échantillon de 600 patients est nécessaire, permettant d'atteindre une puissance de 80% avec un risque de première espèce de 0,05 et un taux de récurrence de 22,8 %

Méthode de randomisation	randomisation 1 :1, stratifiée par centre investigateur																																																						
Méthode d'analyse des résultats	Critère de jugement principal : - Analyse principale en intention de traiter (ITT), avec prise en compte des données manquantes : modèles de régression logistique pour obtention d'un Odds Ratio (OR) et d'un intervalle de confiance à 95% (IC95%) ; - Analyse secondaire en per protocole (PP) : - o Tests du Chi-deux ont été utilisés pour analyser le taux de récidence selon le type de microspire ; - o Régressions logistiques menées pour ajuster le taux de récidence selon la taille de l'anévrisme, le caractère rompu/non rompu de ce dernier, la taille du collet de l'anévrisme et le degré d'occlusion péri-procédurale ; - o Analyse de sensibilité complémentaire, en ITT, réalisée en estimant que les patients n'ayant pas complété le suivi angiographique ont présenté une récidence. Critères de jugement secondaires : - Tests du Chi-Deux ou tests exacts de Fischer : récidence majeure ou mineure, évènements indésirables liés à la procédure ou au dispositif, mortalité, taux d'occlusion après traitement, nécessité d'un retraitement, hémorragie) ; - Test de Cochran-Armitage : évènements indésirables liés à la procédure ou au dispositif par patient ; - Test de Student indépendant : qualité du remplissage ; - Test de la somme des rangs de Wilcoxon : résultats cliniques ; - Modèles linéaires spécifiques pour analyse de la stabilité de l'occlusion. Seuil de significativité statistique : 0,05. Présentation des résultats : - Variables continues : moyenne ± écart-type ; - Variables catégorielles : effectif et pourcentage.																																																						
RESULTATS																																																							
Nombre de sujets analysés	600 patients randomisés : - 297 dans le groupe HYDROCOIL de seconde génération ; - 303 patients dans le groupe contrôle (microspires nues en platine).																																																						
Durée du suivi	24 mois																																																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	A l'inclusion, les caractéristiques des patients et des anévrismes étaient les suivantes :																																																						
	<table><tr><th>Critère</th><th>HydroCoil</th><th>Groupe contrôle</th></tr><tr><td>Femmes</td><td>238 (80,1%)</td><td>236 (77,9%)</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>59 (19,9%)</td><td>67 (22,1%)</td></tr><tr><td>Age (années)</td><td>56,5 ± 11,5</td><td>56,9 ± 10,3</td></tr><tr><td>Anévrisme non rompu</td><td>216 (74,0%)</td><td>208 (69,1%)</td></tr><tr><td>Anévrisme rompu</td><td>76 (26,0%)</td><td>93 (30,9%)</td></tr><tr><td colspan="3">Score Hunt & Hess (anévrismes rompus) :</td></tr><tr><td>- 1</td><td>14 (18,4%)</td><td>21 (22,3%)</td></tr><tr><td>- 2</td><td>39 (51,3%)</td><td>47 (50,0%)</td></tr><tr><td>- 3</td><td>22 (28,9%)</td><td>26 (27,7%)</td></tr><tr><td>- 4</td><td>1 (1,3%)</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="3">Localisation de l'anévrisme :</td></tr><tr><td>- Artère cérébrale antérieure</td><td>10 (3,5%)</td><td>7 (2,4%)</td></tr><tr><td>- Artère communicante antérieure</td><td>70 (24,5%)</td><td>64 (22,0%)</td></tr><tr><td>- Artère basilaire</td><td>35 (12,2%)</td><td>34 (11,7%)</td></tr><tr><td>- Artère carotide interne</td><td>76 (26,6%)</td><td>99 (34,0%)</td></tr><tr><td>- Artère cérébrale moyenne</td><td>39 (13,6%)</td><td>29 (10,0%)</td></tr><tr><td>- Artère communicante postérieure</td><td>51 (17,8%)</td><td>53 (18,2%)</td></tr></table>	Critère	HydroCoil	Groupe contrôle	Femmes	238 (80,1%)	236 (77,9%)	Hommes	59 (19,9%)	67 (22,1%)	Age (années)	56,5 ± 11,5	56,9 ± 10,3	Anévrisme non rompu	216 (74,0%)	208 (69,1%)	Anévrisme rompu	76 (26,0%)	93 (30,9%)	Score Hunt & Hess (anévrismes rompus) :			- 1	14 (18,4%)	21 (22,3%)	- 2	39 (51,3%)	47 (50,0%)	- 3	22 (28,9%)	26 (27,7%)	- 4	1 (1,3%)	0	Localisation de l'anévrisme :			- Artère cérébrale antérieure	10 (3,5%)	7 (2,4%)	- Artère communicante antérieure	70 (24,5%)	64 (22,0%)	- Artère basilaire	35 (12,2%)	34 (11,7%)	- Artère carotide interne	76 (26,6%)	99 (34,0%)	- Artère cérébrale moyenne	39 (13,6%)	29 (10,0%)	- Artère communicante postérieure	51 (17,8%)	53 (18,2%)
	Critère	HydroCoil	Groupe contrôle																																																				
	Femmes	238 (80,1%)	236 (77,9%)																																																				
	Hommes	59 (19,9%)	67 (22,1%)																																																				
	Age (années)	56,5 ± 11,5	56,9 ± 10,3																																																				
	Anévrisme non rompu	216 (74,0%)	208 (69,1%)																																																				
	Anévrisme rompu	76 (26,0%)	93 (30,9%)																																																				
	Score Hunt & Hess (anévrismes rompus) :																																																						
	- 1	14 (18,4%)	21 (22,3%)																																																				
	- 2	39 (51,3%)	47 (50,0%)																																																				
	- 3	22 (28,9%)	26 (27,7%)																																																				
	- 4	1 (1,3%)	0																																																				
	Localisation de l'anévrisme :																																																						
	- Artère cérébrale antérieure	10 (3,5%)	7 (2,4%)																																																				
	- Artère communicante antérieure	70 (24,5%)	64 (22,0%)																																																				
	- Artère basilaire	35 (12,2%)	34 (11,7%)																																																				
	- Artère carotide interne	76 (26,6%)	99 (34,0%)																																																				
	- Artère cérébrale moyenne	39 (13,6%)	29 (10,0%)																																																				
	- Artère communicante postérieure	51 (17,8%)	53 (18,2%)																																																				

	- Artère vertébrale	5 (1,7%)	5 (1,7%)	
	Taille de l'anévrisme (mm)	7,30 ± 2,70	7,50 ± 2,70	
	Taille du collet de l'anévrisme (mm)	3,20 ± 1,40	3,00 ± 1,10	
	Ratio dôme/collet de l'anévrisme :			
	- ≤1,5	33 (11,6%)	21 (7,4%)	
	- >1,5	251 (88,4%)	263 (92,6%)	
	Forme de l'anévrisme :			
	- Double sac	54 (18,9%)	60 (20,5%)	
	- Irrégulière	59 (20,6%)	69 (23,6%)	
	- Régulière	173 (60,5%)	163 (55,8%)	
	Type d'anévrisme :			
	- Bifurcation	156 (54,5%)	141 (48,3%)	
	- Paroi latérale	86 (30,1%)	107 (36,6%)	
- Terminaison	44 (15,4%)	44 (15,1%)		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	OR [IC95 %]		p	
	ITT (imputation multiple)	2.32 (1.356, 3.97)	0,002	
	Per Protocol (univariée)	3.97 (1.99, 7.92)	<.001	
	Per Protocol (ajusté*)	2,58 (1,05 ; 6,34)	0,039	
	ITT (données angiographiques manquantes comptées comme des récidives)	1,46 (0,99 ; 2,15)	NS	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Critère	HydroCoil	Groupe contrôle	p
	Récidive (progression sur l'échelle de Raymond-Roy)	11 (4,4%)	41 (15,4%)	0,002
	Récidive (augmentation sur l'échelle de Meyers)	33 (13%)	71 (27%)	<0,001
	Récidive mineure	2 (1,0%)	14 (5,0%)	0,004
	Récidive majeure	32 (12,8%)	55 (20,7%)	0,016
	Qualité du remplissage	32,5% ± 14,8%	24,7% ± 10,2%	<0,001
	Taux d'occlusion complète :			
	- Initiale	17,8%	28,3%	0,003
	- A 3-12 mois de suivi	64,9%	49,0%	<0,001
	- A 18-24 mois de suivi	68,6%	51,5%	<0,001
	Patients présentant au moins un évènement indésirable	64 (21,6%)	75 (24,8%)	NS
	Nombre d'évènements indésirables rapportés par patient :			
	- 0	233 (78,5%)	228 (75,3%)	NS
	- 1	44 (14,8%)	63 (20,8%)	
	- 2	19 (6,4%)	8 (2,6%)	
	- 3	1 (0,3%)	4 (1,3%)	
	Décès	7 (2,4%)	9 (3,0%)	NS
	État clinique du patient :			
	- Aucun symptôme	181 (63,1%)	178 (61,0%)	NS
	- Pas de handicap significatif	60 (20,9%)	63 (21,6%)	
	- Légère perte d'autonomie	24 (8,4%)	28 (9,6%)	
	- Perte d'autonomie modérée	13 (4,5%)	10 (3,4%)	
	- Perte d'autonomie modérée à sévère	2 (0,7%)	0	
	- Perte d'autonomie sévère	0	4 (1,4%)	
	- Décès	7 (2,4%)	9 (3,1%)	

	Retraitement	13 (5,2%)	22 (8,3%)	NS	
	Hémorragie	5 (1,7%)	4 (1,3%)	NS	
Effets indésirables	Critère	Total	HydroCoil	Groupe contrôle	p
	Évènements indésirables	597 évènements	286 évènements	311 évènements	NS
	Évènements indésirables graves	177 évènements	92 évènements	85 évènements	NS
	Évènements indésirables liés à la procédure et/ou au dispositif	139 patients	64 patients (21,6%)	75 patients (24,8%)	NS
	Nombre d'évènements indésirables par patient (0 à 3) : OR=0,84 ; IC05% : 0,57 ; 1,22. Parmi les évènements indésirables graves, 3 sont des hydrocéphalies liées au dispositif dans le groupe expérimental. Parmi les évènements indésirables non graves : 9 cas de saignements intracrâniens sont liés au dispositif (groupe expérimental : 5 vs groupe contrôle : 4 ; p=NS				

Référence	Taschner C.A. et al. Second-generation hydrogel coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms – A randomized controlled trial. Stroke. 2018;49:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018707.
	Taschner C.A. et al. GREAT—a randomized controlled trial comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinumcoils for endovascular aneurysm treatment: procedural safety and core-lab-assessed angiographic results. Neuroradiology (2016) 58:777–786. DOI 10.1007/s00234-016-1693-y
	Taschner C.A. et al. GREAT—a randomized aneurysm trial. Design of a randomized controlled multicenter study comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinum coils for endovascular aneurysm treatment. Neuroradiology (2015) 57:599–604. DOI 10.1007/s00234-015-1501-0
	Identifiant DRKS (<i>Deutsches Register Klinischer Studien</i> ; German Clinical Trials Register) : DRKS00003132.
Type de l'étude	Etude multicentrique randomisée, avec traitement en ouvert et évaluation angiographique par un laboratoire indépendant en aveugle.
Date et durée de l'étude	Du 15 octobre 2009 au 31 janvier 2014. Suivi à 18 mois.
Objectif de l'étude	Evaluer si l'utilisation de microspires HYDROCOIL de seconde génération améliore les résultats cliniques et angiographiques comparée à l'utilisation de microspires en platine nues dans le traitement des anévrismes intracrâniens.
METHODE	
Critères de sélection	Les critères d'inclusion étaient : - Les patients âgés de 18 à 75 ans ayant des anévrismes non traités rompus (grade 0-3 selon la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)) ou non rompus mesurant de 4 à 12 mm de diamètre et ayant une anatomie favorable à l'occlusion par microspires de platine nue ou par microspires d'embolisation avec revêtement hydrogel - Consentement : - o Pour les patients présentant un score WFNS de grade 0 à 1 : consentement entièrement éclairé ; - o Pour les patients présentant un score WFNS de grade 2 à 3 : le neuroradiologiste et le neurochirurgien devaient signer une déclaration pour l'inclusion du patient dans l'étude. Les critères de non-inclusion étaient : - Patients précédemment randomisés pour cette même étude ; - Patients nécessitant le traitement de plus d'un anévrisme au cours de la même intervention ; - Patient avec un anévrisme précédemment traité par des microspires ou des clips.
Cadre et lieu de l'étude	22 centres en Europe (15 en France et 7 en Allemagne).
Produits étudiés	Produits HYDROSOFT et HYDROFRAME
Critère de jugement principal	Critère composite d'événements angiographiques et cliniques²⁴ défavorables prédéfinis : - Récidive d'anévrisme majeur au suivi angiographique 18 mois après traitement (évalué en aveugle par un laboratoire indépendant) ; - Tout retraitement d'anévrisme ; - Morbidité empêchant le patient d'effectuer les contrôles angiographiques (score mRS de 3-5) ; - Tout décès durant le traitement ou le suivi à 18 mois.

²⁴ Un critère composite clinique et angiographique a été utilisé plutôt qu'un critère angiographique seul car le décès ou un handicap après la pose de microspires ou d'hémorragie subarachnoïdienne empêchent le suivi angiographique.

	Quand les résultats angiographiques à 18 mois n'étaient pas disponibles, ceux à 6 mois ont été utilisés. Quand un patient présentait plus d'un événement angiographique défavorable du critère composite, seul un cas de critère composite a été comptabilisé.																					
Critères de jugement secondaires	Résultats cliniques à 18 mois : - Score mRS ; - Longueur totale de microspires déployées ; - Taux de remplissage obtenu avec les microspires.																					
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	La taille d'échantillon cible initiale était de 306 patients : le calcul de la taille d'échantillon a été modifié après la parution des résultats de l'étude HELPS, basé sur l'hypothèse de résultats du critère composite d'événements défavorables de 10% dans le groupe HydroCoil et 20 % dans le groupe microspire en platine nue. Deux-cent-dix-huit patients par groupe étaient nécessaires pour détecter une différence entre les deux groupes avec une puissance de 80 %, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test bilatéral et considérant un taux d'attrition de 10 % après randomisation. 486 patients devaient être randomisés. Le <i>Trial Steering Committe</i> a décidé d'augmenter le nombre de patients à inclure à un échantillon de 500 patients en juillet 2012.																					
Méthode de randomisation	Une randomisation avec des blocs équilibrés 1 :1, de tailles variables, stratifiée par statut de rupture de l'anévrisme, a été utilisée pour assurer un équilibre entre les deux bras de l'étude concernant le statut de rupture d'anévrisme (récemment rompu dans les 30 derniers jours <i>versus</i> anévrismes non rompus).																					
Méthode d'analyse des résultats	Pour les mesures binaires, la différence absolue des proportions d'événements entre les groupes est exprimée en pourcentages, calculés avec un intervalle de confiance à 95% bilatéral de Newcombe et les <i>p</i> sont évalués par le test Cochrane-Mantel-Haenszel, stratifiés par statut rompu/non rompu. Une analyse pré-définie de sensibilité du critère de jugement principal a exploré le scénario pessimiste d'analyse des résultats, où toutes les données manquantes des patients randomisées sont considérées comme défavorables dans le groupe HydroCoil et favorables dans le groupe microspire de platine nue. Pour les analyses post-hoc, l'intervalle de confiance de Newcombe des différences absolues en proportion d'événements indésirables entre les traitements était calculé en sous-groupes et les odds-ratio étaient examinés (± interaction avec le traitement) par des tests de Wald par régression logistique. Les données continues et ordinales ont été comparées en utilisant un test de la somme des rangs de Wilcoxon en stratifiant par statut rompu/non rompu.																					
RESULTATS																						
Nombre de sujets analysés	513 patients ont été randomisés dans l'étude : 484 patients ont été retenus dans la population d'analyse (29 exclus) et répartis dans les deux groupes de la façon suivante : - 243 patients (50,2 %) dans le groupe HydroCoil : dont 103 anévrismes rompus (42 %) et 140 anévrismes non rompus (58 %) ; - 241 patients (49,8 %) dans le groupe microspires en platine nues (contrôle) : dont 105 anévrismes rompus (44%) et 136 anévrismes non rompus (56%).																					
Durée du suivi	Suivi maximum à 18 mois.																					
Caractéristiques des patients	A l'inclusion, les caractéristiques des patients et des anévrismes étaient les suivantes :																					
	<table><tr><th>Critère</th><th>HydroCoil n (%)</th><th>Groupe contrôle, n (%)</th></tr><tr><td>Nombre total de patients</td><td>243</td><td>241</td></tr><tr><td>Sexe :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>• Féminin</td><td>172 (71)</td><td>161 (67)</td></tr><tr><td>• Masculin</td><td>71 (29)</td><td>80 (33)</td></tr><tr><td>Âge, années :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>• Moyenne±EC, étendue</td><td>52,9 ± 12,6 (24–79)</td><td>54,1 ± 11,8 (21–82)</td></tr></table>	Critère	HydroCoil n (%)	Groupe contrôle, n (%)	Nombre total de patients	243	241	Sexe :			• Féminin	172 (71)	161 (67)	• Masculin	71 (29)	80 (33)	Âge, années :			• Moyenne±EC, étendue	52,9 ± 12,6 (24–79)	54,1 ± 11,8 (21–82)
	Critère	HydroCoil n (%)	Groupe contrôle, n (%)																			
	Nombre total de patients	243	241																			
	Sexe :																					
	• Féminin	172 (71)	161 (67)																			
	• Masculin	71 (29)	80 (33)																			
Âge, années :																						
• Moyenne±EC, étendue	52,9 ± 12,6 (24–79)	54,1 ± 11,8 (21–82)																				
Statut rompu/non rompu à l'inclusion :																						

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Rompue, durant les 30 derniers jours	103 (42)	105 (44)
	Non rompue	140 (58)	136 (56)
	Score WFNS chez les patients ayant eu des anévrismes rompus précédemment :		
	WFNS 1	65 (64)	74 (71)
	WFNS 2	21 (21)	15 (14)
	WFNS 3	11 (11)	11 (11)
	WFNS 4	4 (4)	3 (3)
	WFNS 5	1 (1)	1 (1)
	Donnée manquante	n=1	n=1
	Localisation de l'anévrisme :		
	Antérieure	177 (74)	182 (76)
	Postérieure/autre	62 (26)	56 (24)
	Donnée manquante	n=4	n=3
	Taille de l'anévrisme cible, mm :		
	Médiane, étendue	7 (2–15)	7 (2–18)
	Moyenne $\pm$ EC, étendue	6,8 $\pm$ 2,1 (2–15)	7,1 $\pm$ 2,5 (2–18)
	Donnée manquante	n=1	n=0
	Taille du collet de l'anévrisme, mm :		
	Moyenne $\pm$ EC, étendue	3,5 $\pm$ 1,3 (1–8)	3,6 $\pm$ 1,3 (2–9)
	Donnée manquante	n=5	n=4
	Ratio dôme/collet de l'anévrisme :		
	<1,5	90 (38)	90 (38)
	$\geq$1,5	147 (62)	150 (63)
	Donnée manquante	n=6	n=1
	Forme de l'anévrisme :		
	Régulière	136 (56)	133 (55)
	Irrégulière/forme de lobe	107 (44)	107 (45)
	Donnée manquante	n=0	n=1
	Dispositif d'assistance utilisé :		
	Aucun	96 (40)	110 (46)
	Ballon, sans stent	88 (36)	81 (34)
	Stent, sans ballon	18 (7)	21 (9)
	Ballon+stent	41 (17)	29 (12)
	Les potentiels facteurs de risque des résultats cliniques et angiographiques défavorables (âge, statut d'anévrisme rompu, score WFNS $\geq$ 3, ratio dôme-collet de l'anévrisme <1,5, taille de l'anévrisme cible, taille du collet de l'anévrisme cible) étaient également distribués entre les deux groupes.		
	Critère composite d'événements angiographiques et cliniques²⁵ défavorables prédéfinis		
	Les données permettant l'analyse du critère principal de jugement étaient disponibles chez 226 des 243 patients du groupe HydroCoil® et chez 230 des 241 patients du groupe contrôle.		
	L'analyse stratifiée par statut d'anévrisme rompu/non rompu a montré une différence significative entre les groupes en termes de critère de jugement principal : une augmentation absolue de 8,4% dans le groupe contrôle du risque de présenter un critère composite d'événements défavorables par rapport au groupe HYDROCOIL a été observée (IC _{95%} : [0,5 ; 16,2], $p=0,036$; nombre de sujets à traiter : 12 ; augmentation relative, odds-ratio, 1,61 ; IC _{95%} : [1,04 ; 2,50], $p=0,034$).		
	Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont répertoriés dans le tableau suivant :		
	Critère	HYDROCOIL n (%)	Groupe contrôle, n (%)
	Critère composite de jugement : favorable, n (%)		
	Aucune récurrence majeure de l'anévrisme au suivi angiographique	181 (80)	164 (71)

²⁵ Un critère composite clinique et angiographique a été utilisé plutôt qu'un critère angiographique seul car le décès ou un handicap après la pose de microspires ou d'hémorragie subarachnoïdienne empêchent le suivi angiographique.

	Critère composite de jugement : défavorable, n (%)																																																					
	Récidive majeure de l'anévrisme au suivi angiographique sans retraitement		28 (12)		42 (18)																																																	
	Retraitement		7 (3)		14 (6)																																																	
	Pas de suivi angiographique en raison de la morbidité, mRS 3-5		3 (1)		0																																																	
	Tout décès, mRS score 6		7 (3)		10 (4)																																																	
	Refus ou perdu de vue au suivi angiographique		17		11																																																	
	mRS : score modifié de Rankin.																																																					
	Chez 81 patients (18%), dont 31 (14,3%) dans le groupe HydroCoil® et 50 (22,6%) dans le groupe contrôle, le suivi angiographique à 6 mois a été utilisé car celui à 18 mois n'a pas été réalisé ou n'était pas disponible.																																																					
	Les analyses en sous-groupes stratifiées par statut de rupture de l'anévrisme (rompu/non rompu) et par taille d'anévrismes (taille de l'anévrisme <10 versus ≥10mm) ont montré un effet plus important du système HydroCoil® de seconde génération chez les patients présentant un statut non-rompu et chez ceux présentant une taille d'anévrisme <10 mm. Ces analyses sont représentées par la figure suivante :																																																					
	Les données angiographiques à 18 mois sont présentées ci-après :																																																					
<table><tr><th rowspan="2">Critère</th><th colspan="2">HYDROCOIL n (%)</th><th colspan="2">Groupe contrôle, n (%)</th></tr><tr><th>Nombre</th><th>%</th><th>Nombre</th><th>%</th></tr><tr><td>Nombre total de patient avec un suivi angiographique exploitable*</td><td>217</td><td>ND.</td><td>221</td><td>ND.</td></tr><tr><td>Oblitération complète</td><td>150</td><td>69</td><td>118</td><td>53</td></tr><tr><td>Collet résiduel</td><td>24</td><td>11</td><td>44</td><td>20</td></tr><tr><td>Anévrisme résiduel</td><td>43</td><td>20</td><td>59</td><td>27</td></tr><tr><td>Données de suivi angiographique manquantes</td><td>26</td><td>ND.</td><td>20</td><td>ND.</td></tr></table>					Critère	HYDROCOIL n (%)		Groupe contrôle, n (%)		Nombre	%	Nombre	%	Nombre total de patient avec un suivi angiographique exploitable*	217	ND.	221	ND.	Oblitération complète	150	69	118	53	Collet résiduel	24	11	44	20	Anévrisme résiduel	43	20	59	27	Données de suivi angiographique manquantes	26	ND.	20	ND.																
Critère	HYDROCOIL n (%)		Groupe contrôle, n (%)																																																			
	Nombre	%	Nombre	%																																																		
Nombre total de patient avec un suivi angiographique exploitable*	217	ND.	221	ND.																																																		
Oblitération complète	150	69	118	53																																																		
Collet résiduel	24	11	44	20																																																		
Anévrisme résiduel	43	20	59	27																																																		
Données de suivi angiographique manquantes	26	ND.	20	ND.																																																		
* Remarque : Les contrôles angiographiques ont eu lieu à six mois au lieu de 18 mois pour 31 (14,3 %) des patients du groupe HydroCoil® et pour 50 patients (22,6 %) du groupe contrôle.																																																						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Score mRS																																																					
	Le test de différence entre les groupes pour les 7 niveaux de score mRS à 18 mois n'a été pas été significatif.																																																					
	Les résultats en termes de score mRS à 18 mois sont répertoriés dans le tableau suivant :																																																					
	<table><tr><th>Critère</th><th colspan="2">Tous les patients</th><th colspan="2">Anévrisme cible rompu dans les 30 derniers jours</th><th colspan="2">Anévrisme cible non rompu dans les 30 derniers jours</th></tr><tr><th>Score mRS à 18 mois</th><th>Groupe HYDROCOIL (n=243)</th><th>Groupe contrôle (n=241)</th><th>Groupe HYDROCOIL (n=103)</th><th>Groupe contrôle (n=105)</th><th>Groupe HYDROCOIL (n=140)</th><th>Groupe contrôle (n=136)</th></tr><tr><td>0</td><td>198 (85%)</td><td>202 (86%)</td><td>75 (78%)</td><td>76 (75%)</td><td>123 (90%)</td><td>126 (94%)</td></tr><tr><td>1-2</td><td>20 (9%)</td><td>20 (9%)</td><td>11 (11%)</td><td>16 (16%)</td><td>9 (7%)</td><td>4 (3%)</td></tr><tr><td>3-5</td><td>7 (3%)</td><td>3 (1%)</td><td>5 (5%)</td><td>2 (2%)</td><td>2 (1%)</td><td>1 (1%)</td></tr><tr><td>6</td><td>7 (3%)</td><td>10 (4%)</td><td>5 (5%)</td><td>7 (7%)</td><td>2 (1%)</td><td>3 (2%)</td></tr><tr><td>Donnée manquante</td><td>11</td><td>6</td><td>7</td><td>4</td><td>4</td><td>2</td></tr></table>					Critère	Tous les patients		Anévrisme cible rompu dans les 30 derniers jours		Anévrisme cible non rompu dans les 30 derniers jours		Score mRS à 18 mois	Groupe HYDROCOIL (n=243)	Groupe contrôle (n=241)	Groupe HYDROCOIL (n=103)	Groupe contrôle (n=105)	Groupe HYDROCOIL (n=140)	Groupe contrôle (n=136)	0	198 (85%)	202 (86%)	75 (78%)	76 (75%)	123 (90%)	126 (94%)	1-2	20 (9%)	20 (9%)	11 (11%)	16 (16%)	9 (7%)	4 (3%)	3-5	7 (3%)	3 (1%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (1%)	1 (1%)	6	7 (3%)	10 (4%)	5 (5%)	7 (7%)	2 (1%)	3 (2%)	Donnée manquante	11	6	7	4	4	2
	Critère	Tous les patients		Anévrisme cible rompu dans les 30 derniers jours		Anévrisme cible non rompu dans les 30 derniers jours																																																
	Score mRS à 18 mois	Groupe HYDROCOIL (n=243)	Groupe contrôle (n=241)	Groupe HYDROCOIL (n=103)	Groupe contrôle (n=105)	Groupe HYDROCOIL (n=140)	Groupe contrôle (n=136)																																															
	0	198 (85%)	202 (86%)	75 (78%)	76 (75%)	123 (90%)	126 (94%)																																															
	1-2	20 (9%)	20 (9%)	11 (11%)	16 (16%)	9 (7%)	4 (3%)																																															
	3-5	7 (3%)	3 (1%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (1%)	1 (1%)																																															
	6	7 (3%)	10 (4%)	5 (5%)	7 (7%)	2 (1%)	3 (2%)																																															
Donnée manquante	11	6	7	4	4	2																																																
Taux de remplissage de l'anévrisme par les microspires																																																						
Un taux de remplissage significativement meilleur a été observé dans le groupe HydroCoil (médiane : 39%, étendue : [8-152]) par rapport au groupe contrôle (médiane : 31%, étendue : [6-95]) (p<0,001).																																																						
Longueur totale de microspires déployées																																																						
Une moindre longueur totale de microspires a été utilisée (différence non significative) dans le groupe HydroCoil par rapport au groupe contrôle (médiane : 38 cm, étendue : [2-259] vs. médiane : 41 cm, étendue : [3-352], p= NS)																																																						

Évènements indésirables	Événements indésirables				
	Dans le groupe HydroCoil des événements indésirables ont été observés chez 31 patients entre le traitement et la sortie du patient. un événement indésirable apparaissant plus de 14 jours après le traitement a été observé chez 20 patients. Deux cas d'hydrocéphalie ont été rapportés. Dans le groupe contrôle, des événements indésirables ont été observés chez 27 patients entre le traitement et la sortie du patient. Chez 17 patients, un événement indésirable apparaissant plus de 14 jours après le traitement a été observé. Un cas d'hydrocéphalie a été rapporté. Les événements indésirables liés à la procédure dans les 14 jours suivants le traitement sont décrits dans le tableau ci-dessous				
	Caractéristiques (rapportés par les centres)	Traitement reçu			
		Groupe HydroCoil®		Groupe contrôle	
		Nombre	%	Nombre	%
	Nombre de patients	244	ND.	240	ND.
	Perforation du vaisseau principal	6	3	1	0,4
	Dissection du vaisseau principal	1	0,4	1	0,4
	Occlusion du vaisseau principal	2	0,8	4	1,7
	Rupture de l'anévrisme liée à la procédure	6	2,5	6	2,5
	Évènement thromboembolique	12	4,9	12	5,0
	AVC	7	2,9	5	2,1
	Migration de microspire	9	3,7	6	2,5
	Évènement indésirable lié à la procédure entraînant un décès	2	0,8	3	1,3
	Toutes complications et effets indésirables antérieurs	31	13	27	11
	Autres procédures liées à un événement indésirable	21	8,6	19	7,9
	Mortalité à 14 jours	5	2,0	5	2,1
	Embolisation distale	7	5,0	6	4,6
	Images angiographiques incomplètes/manquantes	n=4	ND.	n=3	ND.
	La liste des événements indésirables survenus plus de 14 jours après le début du traitement est répertoriée dans le tableau suivant :				
	Caractéristique	Traitement reçu			
		Groupe HydroCoil®		Groupe contrôle	
		Nombre	%	Nombre	%
	Nombre de patients	244	ND.	240	ND.
	Evènements indésirables graves après 14 jours	14	5,7	14	5,8
	Evènements indésirables après 14 jours	20	8,2	17	7,1
	Troubles du système nerveux	10	4,1	7	2,9
	AVC	2	0,8	1	0,4
	Hydrocéphalie	2	0,8	1	0,4
	Dysarthrie	1	0,4	1	0,4
	Attaque ischémique transitoire	1	0,4	1	0,4
	Thromboses de l'artère basilaire	0	0	1	0,4
	Compression cérébrale	1	0,4	0	0,0
	Œdème cérébral	0	0,0	1	0,4
	Vertige	1	0,4	0	0,0
	Paralysie faciale	1	0,4	0	0,0
	Décompensation neurologique	1	0,4	0	0,0
	Paresthésie	1	0,4	0	0,0
	Hémorragie sous-arachnoïdienne	0	0	1	0,4
	Procédures chirurgicales et médicales	3	1,2	6	2,5
	Hospitalisation	1	0,4	3	1,3
	Opération d'anévrisme intra-cérébrale	0	0	2	0,8
	Réfection d'anévrisme	0	0	1	0,4

Procédure artérielle thérapeutique	1	0,4	0	0,0
Thérapie radioactive	1	0,4	0	0,0
Troubles vasculaires	4	1,6	3	1,3
Anévrisme	3	1,2	2	0,8
Vasospasme	1	0,4	1	0,4
Troubles cardiaques	0	0	2	0,8
Arythmie	0	0	1	0,4
Infarctus du myocarde	0	0	1	0,4
Trouble congénital, familial et génétique	1	0,4	0	0,0
Malformation artérioveineuse	1	0,4	0	0,0
Malformation artérioveineuse cérébrovasculaire	1	0,4	0	0,0
Troubles endocrines	1	0,4	0	0,0
Diabète insipide	1	0,4	0	0,0
Trouble global et lié au site d'administration	1	0,4	0	0,0
Resténose vasculaire du stent	1	0,4	0	0,0
Infection	0	0	1	0,4
Méningite	0	0	1	0,4
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	1	0,4	0	0,0
Pseudo-anévrisme vasculaire	1	0,4	0	0,0
Troubles psychiatriques	1	0,4	0	0,0
Suicide	1	0,4	0	0,0

Complications liées à la procédure
 Dans le groupe HydroCoil, 31 (12,7%) complications liées à la procédure ont été observées *versus* 30 (12,4%) dans le groupe contrôle ($p=0,59$).
 Un AVC ou un décès lié à la procédure a été relevé chez 9 patients (3,7%) du groupe HydroCoil et 7 patients (2,9%) du groupe contrôle.

Comparaison entre les groupes
 Les taux de mortalité à 14 jours étaient comparables entre les groupes : 5 patients par bras (2,0% *versus* 2,1%, différence de taux de 0,1%, $IC_{95\%} = [-3,2 ; 3,1]$, $p=NS$).
 Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes d'événements indésirables et d'événements indésirables graves à 18 mois de suivi.
 Concernant les résultats par statut rompu/non rompu de l'anévrisme :

- Douze décès (5 dans le groupe HYDROCOIL et 7 dans le groupe contrôle) ont eu lieu dans le sous-groupe de patients ayant présenté un anévrisme rompu récemment et pour lesquels le suivi clinique était disponible ($n=195$). Sept autres patients du sous-groupe anévrisme rompu ont présenté des déficits cliniques (score mRS 3-5 : 5 dans le groupe HYDROCOIL et 2 dans le groupe contrôle) ;
- Dans le sous-groupe de patients anévrismes non-rompus : chez les patients pour lesquels le suivi clinique était disponible ($n=270$), 5 décès ont été relevés (2 dans le groupe HYDROCOIL et 3 dans le groupe contrôle). Trois autres patients dans le sous-groupe anévrisme non rompu ont présenté des déficits cliniques (mRS score 3-5 : 2 dans le groupe HYDROCOIL et 1 dans le groupe contrôle).

Le taux de morbidité et mortalité (score mRS ≥ 3) ont été de 9,6% chez les patients présentant un récent anévrisme rompu récemment et 3,0% chez les patients avec un anévrisme non rompu.