

1^{ère} Newsletter 2019, le 2 janvier 2019

Chers amis, nous vous souhaitons nos meilleurs vœux pour 2019. Nous débutons l'année par une thématique d'actualité en pathologie artérielle vasculaire : les ESUS (embolic stroke of undetermined source), infarctus cérébraux de cause embolique non déterminée. Le bilan diagnostique et le traitement adapté font actuellement l'objet d'une controverse. A l'occasion d'une publication récente sur ce sujet, l'étude NAVIGATE-ESUS, nous vous proposons de revoir l'actualité de cette entité clinique par les résumés des 3 articles suivants :

[1. Etude NAVIGATE ESUS : évaluation d'une faible dose de rivaroxaban en prévention de la récurrence d'un AVC ischémique après un ESUS récent.](#)

[2. Analyse en sous-groupe de l'étude NAVIGATE-ESUS, parmi les patients ayant un foramen ovale perméable \(FOP\)](#)

[3. et enfin l'Etude française CLOSE, présentée en décembre 2017, qui a évalué l'intérêt de la fermeture du FOP en plus de l'aspirine après un AVC ischémique cryptogénique.](#)

Enfin, nous avons sélectionné [une publication en pathologie aortique](#) particulièrement intéressante publiée en novembre 2018 dans Circulation sur la prise en charge de la dissection aortique.

1. Etude NAVIGATE ESUS : Evaluation du rivaroxaban en prévention de la récurrence d'un AVC ischémique après un ESUS

Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;**378**:2191–201. doi:10.1056/NEJMoa1802686. [1]

Lien : <https://www.nejm.org>

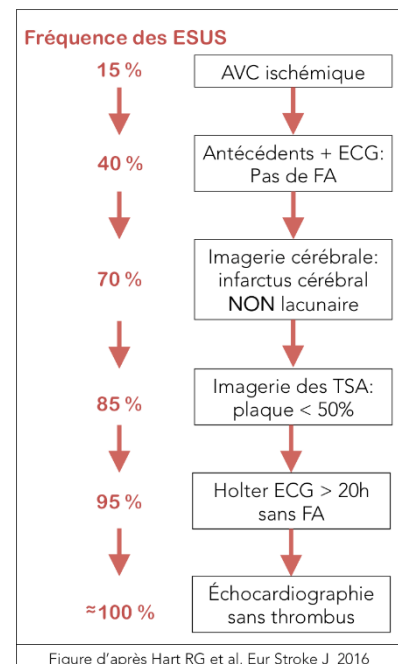
Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'une **prescription de rivaroxaban en comparaison à l'aspirine** dans la prévention de la récurrence d'un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) dont l'origine embolique probable est indéterminée (ESUS).

Méthodes :

Afin de ne sélectionner que les « ESUS » et donc d'exclure au maximum une cause emboligène identifiable, les critères de sélection suivants ont été appliqués (décrits dans un article dédié [2] et rapportés dans la figure):

- AVCi < 6 mois, avec confirmation à l'imagerie cérébrale
- Exclusion des AVCi lacunaires
- Exclusion des plaques artérielles extra ou intracrâniennes $\geq 50\%$



- Absence de fibrillation auriculaire (FA) (antécédents, ECG et Holter ECG >20h)
- Pas de thrombus à l'échocardiographie trans-thoracique et/ou trans-oesophagienne.
- Pas d'autre cause emboligène identifiée

7213 patients ont été inclus dans cette étude multicentrique randomisée en double aveugle. 3609 patients ont été traités par rivaroxaban 15 mg (1 x par jour) et 3604 par aspirine 100 mg (1 x par jour).

Résultats :

Seuls les résultats intermédiaires avec un suivi médian de 11 mois sont présentés car l'étude a été précocement arrêtée en raison de l'absence de bénéfice observé sous rivaroxaban et d'une augmentation des saignements graves. En effet, la récurrence d'AVCi est survenue chez **172 patients** (taux annuel de récurrence de 5,1 %) sous rivaroxaban **vs. 160** sous aspirine (taux annuel de récurrence de 4,8%) (**p=0,52**). **Les événements hémorragiques majeurs étaient significativement plus fréquents sous rivaroxaban** (62 patients vs. 23 patients, p<0,001). On note ainsi 13 AVC hémorragiques sous rivaroxaban vs. 2 sous aspirine seule.

Conclusion :

Le traitement par rivaroxaban à faible dose (15 mg par jour) n'a pas permis de diminuer pas le risque d'ESUS en comparaison à l'aspirine, mais est associé à un risque plus important d'événements hémorragiques.

Première étude évaluant l'intérêt potentiel d'une faible dose d'un AOD, le rivaroxaban, dans la prise en charge post « ESUS », l'étude NAVIGATE-ESUS est suivie par plusieurs études en cours dont les résultats devraient être prochainement présentés : il s'agit de RESPECT-ESUS [3] évaluant l'intérêt du dabigatran ainsi que d'ATTICUS pour l'apixaban [4].

2. Analyse en sous-groupe de l'étude NAVIGATE-ESUS.

Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. Lancet Neurol 2018;4422:1-8. doi:10.1016/S1474-4422(18)30319-3. [5]

Lien : <https://www.thelancet.com>

Objectif :

L'objectif de cette étude était de comparer 2 stratégies anti-thrombotiques différentes dans une large cohorte de patients avec un FOP et ayant présenté un ESUS. L'hypothèse principale était la réduction de récurrence d'AVCi chez les patients randomisés dans le groupe Rivaroxaban, et ayant un FOP.

Méthodes :

Il s'agit d'une analyse en sous-groupe issue de l'étude NAVIGATE-ESUS (présentée ci-dessus).

Dans cette analyse, les auteurs ont évalué l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban 15 mg vs l'aspirine 100 mg chez des patients atteints d'ESUS avec un FOP diagnostiqué par échocardiographie transthoracique ou transœsophagienne. Le critère de jugement principal était la récurrence d'AVC ischémique. Le critère de sécurité principal était la présence d'un saignement grave défini par la Société International de Thrombose et Hémostase (ISTH).

Résultats :

Un FOP a été découvert chez un total de 534 patients soit 7,4 % de la population totale de l'étude NAVIGATE ESUS.

Après un suivi moyen de 11 mois, les patients atteints d'ESUS avec un FOP randomisés pour le traitement par rivaroxaban présentaient un risque de récurrence d'AVC moins important mais non statistiquement significatif, comparativement au groupe aspirine (RR = 0,54 ; IC à 95% : 0,22-1,36). En revanche, le traitement par rivaroxaban était associé à un risque double, mais toujours non statistiquement significatif, de saignement grave comparativement à l'aspirine (RR = 2,05 ; IC à 95 % : 0,51-8,18).

Conclusion :

Il est évident que les analyses en sous-groupe n'avaient pas la puissance suffisante pour mettre en évidence une différence significative, du fait d'un arrêt prématuré de l'étude NAVIGATE ESUS.

Il est intéressant de noter que l'effet du rivaroxaban semble plus efficace chez les patients ayant un FOP. Ce groupe de patients devront à l'avenir être évalués au cours d'une étude spécifique à la recherche d'un intérêt de l'utilisation d'un AOD après un ESUS.

3. Etude CLOSE : évaluation de l'intérêt de la fermeture du foramen ovale perméable en plus de l'aspirine après un AVC ischémique

Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med 2017;377:1011-21. doi:10.1056/NEJMoa1705915. [6].

Lien : <https://www.nejm.org>

Objectif :

L'objectif est d'évaluer le bénéfice potentiel de la fermeture d'un foramen ovale perméable sur la récurrence d'un AVCi cryptogénique en comparaison à un traitement médical par antiagrégant plaquettaire ou par anticoagulation.

Méthodes :

Cette étude multicentrique randomisée, était en en ouvert en raison de la procédure de fermeture du FOP (différents types de dispositifs autorisés).

Seuls les patients entre 16 et 60 ans avec un AVCi (confirmé en imagerie) considéré comme cryptogénique (c'est à dire après élimination des autres causes emboligènes potentielles en dehors du FOP) étaient randomisés. La présence d'un FOP devait à la fois être confirmé en échographie trans-œsophagienne, mais être également associée, soit à un anévrisme du septum interauriculaire (≥ 1 cm) soit à un large shunt interauriculaire (passage ≥ 30 bulles lors du test de confirmation).

Les patients étaient répartis en 3 groupes :

Groupe 1 (pas de contre-indications aux anticoagulants et à la fermeture du FOP)	Groupe 2 (contre indication aux anticoagulants)	Groupe 3 (contre indication à la fermeture de FOP)
randomisation entre fermeture de FOP (+ antiagrégation ou anticoagulation)	randomisation entre fermeture de FOP + antiagrégation	randomisation entre antiagrégation seule
ou traitement médical seul (anticoagulant ou antiagrégant)	ou antiagrégation seule	ou anticoagulation seule

La fermeture du FOP était suivie d'une double antiagrégation plaquettaire par aspirine + clopidogrel pendant 3 mois. L'anticoagulation incluait l'utilisation d'AVK ou d'AOD.

Parmi les 663 patients inclus, la fermeture du FOP a concerné 238 patients.

Résultats :

Aucun AVCi n'est survenu après fermeture de FOP vs. 14 sous aspirine seule (p<0,001). En revanche, les complications liées à la procédure de fermeture de FOP ont concerné **14 patients** dont l'apparition de fibrillaire auriculaire chez 11 patients (4,6%) vs. 2 (0,9%) sous traitement médical, p=0.02. Aucune différence significative n'a été constatée entre les patients traités par antiagrégation plaquettaire seule ou anticoagulation seule (mais nombre de patients insuffisant pour cette analyse en sous-groupe).

Conclusion :

La fermeture d'un FOP, lorsqu'il est la seule cause potentielle d'un AVCi récent et lorsqu'il est associé à un anévrisme du septum interauriculaire ou un large shunt, diminue le risque de récurrence d'AVCi en comparaison à l'antiagrégation plaquettaire. Il existe cependant un risque plus élevé de développer une fibrillation auriculaire post-procédure.

Cette étude s'intègre parmi 3 publications de l'année 2017 dans le NEJM concernant l'évaluation de la fermeture du FOP en prévention de la récurrence d'AVC [6–8]. Ces 3 études convergent vers l'efficacité de la fermeture d'un FOP après AVCi cryptogénique récent pour limiter sa récurrence. En raison des complications potentielles liées à la pose du dispositif de fermeture, il est important de bien sélectionner les patients à traiter, comme cela a été le cas pour les 3 essais, en associant le traitement médical optimal.

Dissection aortique de type A avec syndrome de malperfusion.

Yang B, Rosati CM, Norton EL, et al. Endovascular fenestration/stenting first followed by delayed open aortic repair for acute type A aortic dissection with malperfusion syndrome. *Circulation* 2018;138:2091-2103. [9]

Lien : <https://www.ahajournals.org>

Objectif :

L'objectif de cette étude était de comparer 2 stratégies de prise en charge dans la dissection de type

A avec syndrome de malperfusion hémodynamiquement stable. Les auteurs ont évalué une approche comprenant une fenestration (radiologie interventionnelle), dans un premier temps, associée à une chirurgie à ciel ouvert différée afin de mieux stabiliser le patient sur le plan des complications de la malperfusion initiale (ischémie aiguë, ischémie digestive...).

Méthodes :

Il s'agit d'une analyse rétrospective et monocentrique. Les patients inclus présentaient une dissection de type A avec une malperfusion. Parmi 158 patients initialement inclus, 23 patients ont dû être opéré en urgence en raison d'une instabilité hémodynamique et un risque de rupture aortique ou tamponnade important. Parmi les 135 patients hémodynamiquement stables, ils ont comparé leurs résultats durant deux décades (1997-2007, N=89 versus 2007-2017, N = 69). Signalons que durant ces 20 ans, un total de 595 patients avec dissection de type A ont été pris en charge, donc environ un quart des dissections de type A se présentaient avec un syndrome de malperfusion.

Résultats :

Les auteurs rapportent que parmi les 135 patients hémodynamiquement stables traités initialement par radiologie interventionnelle (fenestration/stenting) pour traiter le syndrome de malperfusion en proposant d'effectuer une chirurgie différée de la dissection aortique proximale, 45 patients (33,3%) sont décédés principalement des conséquences du syndrome de malperfusion avant la chirurgie de la dissection qui avait été différée, 16 patients (11,9%) ont survécu sans chirurgie et 74 patients (54,8%) ont été opéré à ciel ouvert avec seulement 4% de mortalité. La comparaison entre les deux décades, montre surtout une diminution considérable de la mortalité par rupture aortique qui passait de 16% à 4%.

La dissection aortique de type A avec un syndrome de malperfusion est associé à un risque de mortalité 7 fois supérieur au risque de rupture aortique même après avoir traité par radiologie interventionnelle le gradient entre la vraie et la fausse lumière et/ou avoir traité une ischémie de branche par stent.

L'autre différence en comparant les deux périodes analysés est que les auteurs analysent mieux les subtilités entre malperfusion limitée et syndrome de malperfusion avec des conséquences graves (gradient > 15 mmHg), et donc sélectionnent mieux les patients pouvant bénéficier de cette stratégie en deux temps avec chirurgie aortique à ciel ouvert différée.

Conclusion :

Il y a bien entendu des limites à cette étude, purement rétrospective et monocentrique. L'une d'entre elle est notamment qu'un bénéfice de cette approche en deux temps (radiologie interventionnelle puis chirurgie à ciel ouvert différée) n'a pas réellement démontré de bénéfice sur la mortalité totale par rapport à l'absence de délai entre les deux gestes ou un geste combiné. Par ailleurs comme indiqué dans l'excellent éditorial [10] (beaucoup plus clair que l'article proprement dit qui est long) d'autres auteurs ont montré que la mortalité totale de la dissection aortique de type A avec malperfusion est principalement augmentée si plus de deux sites mal perfusés. Par ailleurs, l'éclosion des salles hybrides, facilitent le traitement par fenestration ou mise en place de stents dans le même temps que la chirurgie aortique si une ischémie est diagnostiquée. Bien entendu seule une randomisation entre chirurgie différée et geste combiné permettrait de répondre plus spécifiquement à cette question importante qui reste d'actualité.

Références :

- 1 Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al.* Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;**378**:2191–201. doi:10.1056/NEJMoa1802686
- 2 Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al.* Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J*;1. doi:10.1177/2396987316663049
- 3 Diener H-C, Easton JD, Granger CB, *et al.* Design of Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs. Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (Re-Spect Esus). *Int J Stroke* 2015;**10**:1309–12. doi:10.1111/ij.s.12630
- 4 Geisler T, Poli S, Meisner C, *et al.* Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke* 2017;**12**:985–90. doi:10.1177/1747493016681019
- 5 Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, *et al.* Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 2018;**4422**:1–8. doi:10.1016/S1474-4422(18)30319-3
- 6 Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;**377**:1011–21. doi:10.1056/NEJMoa1705915
- 7 Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, *et al.* Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017;**377**:1022–32. doi:10.1056/NEJMoa1610057
- 8 Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;**377**:1033–42. doi:10.1056/NEJMoa1707404
- 9 Yang B, Rosati CM, Norton EL, *et al.* Endovascular fenestration/stenting first followed by delayed open aortic repair for acute type A aortic dissection with malperfusion syndrome. *Circulation* 2018;**138**:2091-103.
- 10 Dagenais F. Upfront interventional radiology for acute type A dissection with malperfusion syndrome. *Circulation* 2018;**138**:2104-5