

COMMUNICATION

Intérêt de développer des cliniques d'AIT en France : est-ce utile pour la santé publique ?

MOTS-CLÉS : ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Establishing TIA clinics in France, a public health need

KEY-WORDS : TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK. STROKE

Pierre AMARENCO *

Déclaration de l'auteur : au cours des 5 dernières années, j'ai reçu des fonds de recherche de Sanofi, BMS et AstraZeneca (TIAregistry.org), de Pfizer, AstraZeneca et Merck (Treat Stroke to Target trial), de Boston Scientific (WATCH-AF registry), du gouvernement français (PHRC Treat Stroke to Target (TST) trial et TST-PL.U.S.) ; des honoraires comme membre d'*executive committee* du SOCRATES trial (AstraZeneca), du programme *SPIRE trials* (Pfizer), du registre XANTUS (Bayer), du PROMINENT trial (Kowa company), comme membre du steering committee de l'ESUS trial (Bayer) et du PARFAIT trial (BMS), comme membre de l'*endpoint committee* du SUMMIT trial (GSK), comme membre du DSMB de l'ALPINE studies program (Fibrogen), et de l'essai SHINGPOON ; des honoraires de participation à des *advisory boards* de la part de Bayer, Pfizer, Amgen, Kowa, Boston Scientific, Edwards, Shing Poon, Gilead ; des honoraires comme orateur de la part de Bayer, Amgen, Pfizer, Sanofi.

* Service de neurologie et centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018, Paris ; e-mail : pierre.amarenco@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Pierre AMARENCO, même adresse
Article reçu le 1^{er} septembre 2017, accepté le 9 octobre 2017

RÉSUMÉ

Grâce à l'avènement de la thrombolyse et de la thrombectomie, la prise en charge des AVC constitués a considérablement changé, permettant d'espérer la guérison chez près de 50 % des patients traités chaque année. Cependant, au mieux 10 % des AVC constitués bénéficient de ces traitements, sur les 160 000 AVC constitués en France dans une année. Ainsi, 144 000 patients ne bénéficient pas de ces traitements, car ils arrivent trop tard à l'hôpital. La bonne prise en charge de ces patients dans des unités neuro-vasculaire améliore leur devenir, mais l'on sait que lorsque le mal est fait, il n'y a guère de chance de guérir complètement de l'AVC constitué.

25 % des AVC constitués sont précédés d'accidents ischémiques transitoire (AIT). Après un AIT le risque d'AVC constitué est de 17 % à 3 mois, et la plupart surviennent dans les heures ou jours suivant l'AIT. Intervenir au plan diagnostique et thérapeutique juste après l'AIT est donc la meilleure opportunité d'éviter l'AVC constitué. C'est la raison pour laquelle nous avons développé depuis 2003 « SOS-AIT », une clinique d'AIT à l'hôpital Bichat, disponible 24h/24, 365 jours par an, et, presque parallèlement une clinique d'AIT similaire s'est mise en place en 2004 à Oxford. Nos deux équipes ont rapporté simultanément en 2007 que cette prise en charge expéditive de l'AIT permettait de réduire de 80 % le risque d'AVC constitué. Cette constatation a été confirmée par un registre d'AIT international que nous avons mis en place, basé sur 61 cliniques d'AIT en Europe, Asie et Amérique latine, publié dans le New England Journal of Medicine en 2016.

Ainsi, si tous les AIT étaient pris en charge dans une clinique d'AIT similaire, cela permettrait d'éviter 5,320 AVC constitués chaque année en France, soit une performance bien supérieure à celle de la thrombolyse, de la thrombectomie avec respectivement 640 et 1560 décès ou dépendances évités chaque année. Or, seulement deux cliniques d'AIT existent, à Paris et à Toulouse (depuis 2009). Développer des cliniques d'AIT en France, comme les Unités Neuro-vasculaires l'ont été dans les années 1990 et 2000, est une priorité de santé publique.

SUMMARY

Thanks to the use of thrombolysis, then thrombectomy, acute ischemic strokes care and prognosis improved greatly, leading to complete resolution in about 50 % of cases. Unfortunately, at best 10 % of the patients take advantage of these treatments among the 160 000 strokes occurring each year in France. For up to 144 000 patients, it is too late when they arrive to the emergency room. Despite the best management at stroke unit, improving their outcome, the hope of returning to normal is unlikely.

Transient ischemic attacks (TIA) precede 25 % of constituted strokes. Considering that he risks of completed stroke after TIA is 17 % at 3 months, most often within hours or days afterwards, TIA is thus the best opportunity to prevent completed strokes, provided that diagnosis and treatment can be performed at that time. According to that perspective, the SOS-TIA clinic was developed, at Bichat hospital in Paris, available 24 hours a day, 365 days a year. Almost at the same time, a similar clinic opened in Oxford in 2004. Both teams reported, back to back, that evaluating and treating TIA can reduce by 80 % the risk of stroke at 3 months. This result was later confirmed by the TIAregistry.org we conducted in 63 TIA dedicated clinics across Europe, Asia and Latin America (New England Journal of Medicine, 2016).

Hence, a management of all TIA in such clinics could prevent 5,320 completed strokes each year in France. This largely exceeds the efficacy of i.v. thrombolysis and thrombectomy sparing only 640 and 1560 deaths/dependency per year, respectively. Unfortunately, since 2009, only two TIA clinics were founded in France (Paris and Toulouse). To develop TIA units in France, as it was performed for Stroke units in 1999-2000, is a public health priority.

INTRODUCTION

La prise en charge de l'AVC a considérablement changé depuis 20 ans. Le développement des unités neuro-vasculaires dans les années 90 et 2000, amplifié par l'arrivée de traitements efficaces en toute urgence (la thrombolyse intraveineuse) ont permis d'espérer une guérison pour 40 % de ceux qui arrivent à l'Hôpital dans la « fenêtre thérapeutique » de 4h30 (au lieu de 25 % de guérison spontanée), puis, tout récemment, l'avènement de la thrombectomie a augmenté la possibilité d'une guérison pour 50 % d'entre eux.

Ce constat, enthousiaste, ne saurait masquer tout le chemin qui reste à parcourir pour améliorer le plus grand nombre de nos patients. Car, sur les 160 000 AVC qui surviennent chaque année en France (2400 AVC par million d'habitant [1]), seulement 10 % (au mieux !) arrivent à l'Hôpital dans un délai qui leur permet d'accéder à ces nouveaux traitements. Au mieux 50 % d'entre eux sont guéris, soit 8000 (dont moins de 2500 dus à ces traitements). Beaucoup de travaux sont en cours pour améliorer ce pourcentage de guérison, mais cela porte principalement sur les 50 % (les 8000 autres) qui actuellement ne guérissent pas malgré l'application de ces techniques. Ainsi, 144 000 patients n'ont aucune chance de bénéficier de ces efforts, hormis la bonne prise en charge en unité neuro-vasculaire dont on sait qu'elle diminue la mortalité de 25 % et augmente le retour à domicile sans handicap de 20 %.

Quelles sont les autres pistes d'amélioration ?

La réponse est la prévention de l'AVC : éviter le premier épisode, la catastrophe hémiplégique, plutôt que d'avoir à utiliser un traitement de sauvetage comme « thrombolyse/thrombectomie ». Entre 1979 et 2001, la mortalité annuelle par AVC est passée progressivement de 66 000 à 36 000, [2] ce qui témoigne de l'efficacité des mesures de préventions que sont les traitements antihypertenseurs introduits durant cette période, une moindre consommation de sel, une amélioration globale de l'hygiène et du niveau de vie.

On sait que l'AVC est précédé d'un accident ischémique transitoire (AIT), qui ne laisse aucune trace clinique, dans 25 % des cas. Au plan sémiologique, l'AIT est en tout point similaire à l'AVC constitué (Tableau I), sauf qu'il ne dure que quelques secondes, quelques minutes et, typiquement, moins d'une heure. L'AIT est en quelque sorte « la fumée du volcan » qui annonce l'éruption volcanique, en l'occurrence l'AVC constitué. Celui-ci survient en général très vite après l'AIT. Le risque maximal est dans les 48 premières heures, voire la première semaine (Figure 1).

TABLEAU 1. — Symptôme d'AIT les plus courant : Survenue brutale de

Paralysie d'un hémicorps, d'un bras, d'une jambe, d'une main
Anesthésie d'un hémicorps
Aphasie
Trouble de l'équilibre
Cécité monoculaire

La durée est de quelques secondes, quelques minutes, typiquement moins d'une heure

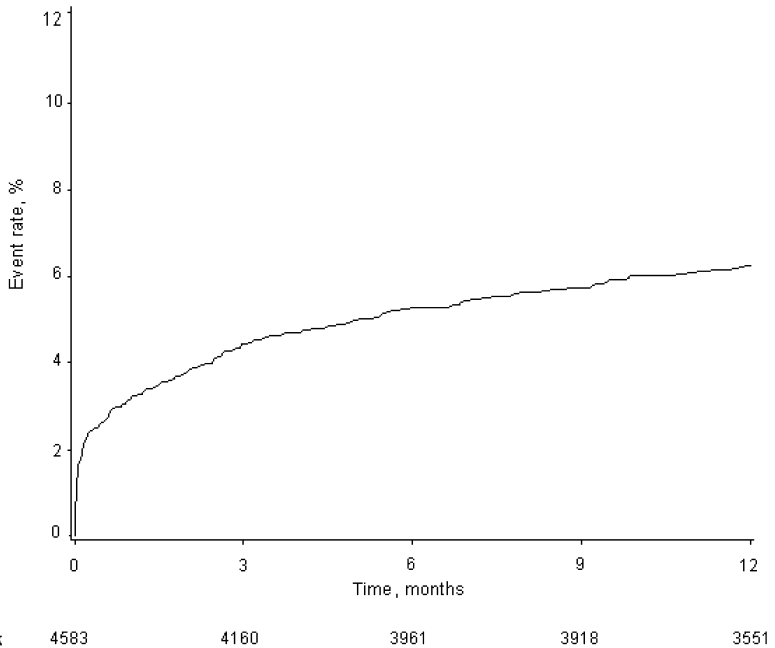


FIG. 1. — Risque d'AVC constitué après un AIT, en fonction du temps dans le TIAregistry.org¹⁰ : la majorité des AVC surviennent dans les premières heures ou les premiers jours suivant l'AIT (extrait de la figure 1 de Amarenco et *al.*¹⁰, avec permission)

Les études en population ont montré que parmi les patients qui ont eu un AIT, 17 % ont eu un AVC constitué dans les 90 jours suivants [3, 4]. Ainsi, on peut supposer que si l'on intervient très vite après l'AIT, on a de grandes chances d'éviter un grand nombre de ces AVC constitués.

Alors que l'AIT est connu depuis les années 50, mis en lumière par C Miller Fisher [5] trop longtemps le circuit sanitaire des patients atteints d'AIT a été négligé. L'apparente bénignité des symptômes (durée très brève) rassure faussement les patients, et souvent, malheureusement, leur médecin, ou leur font donner une priorité faible s'ils se présentent aux urgences d'un hôpital du fait de l'entière normalité des patients au moment où ils consultent. Et pourtant, la pathologie en cause est là, et ne demande qu'à récidiver sous une forme alors souvent irréversible comme l'hémiplégie, l'aphasie, la perte de la vue, etc. Souvent le patient est renvoyé des services des urgences vers le médecin généraliste pour qu'il fasse « dans les 10 jours » les examens nécessaires. Malheureusement, le plus souvent, l'AVC survient entre temps !

Développement de SOS-AIT

Faisant ce constat, en ouvrant le Service de neurologie et Centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale à l'Hôpital Bichat en septembre 2001, nous avons développé le concept de « clinique d'AIT » disponible, pour la première fois, 24 heures sur 24 avec un accès direct pour le médecin de ville (généraliste, cardiologue, ophtalmologiste, médecin vasculaire, urgentiste, diabétologue, ou neurologue) grâce à un numéro vert (0 800 888 248 ou 0 800 888 AIT).

Après avoir envoyé une plaquette d'information à 15 000 médecins en Ile de France, lors de la première année de fonctionnement en 2003, nous avons reçu 800 patients dont 80 % étaient de vrais AIT. Depuis lors, nous recevons en moyenne 600 patients par an. En 2003, le Professeur Peter ROTHWELL avait une clinique d'AIT, dans son service à Oxford, mais disponible uniquement sur rendez-vous, dans les 15 jours suivant l'AIT, et, une fois les examens complémentaires faits chez le patient, celui-ci était renvoyé chez son médecin pour qu'il lui prescrive les traitements recommandés. Autant dire que beaucoup ne retournait pas chez leur médecin et, que s'il le faisait, leur médecin ne suivait pas forcément l'ensemble des recommandations. De plus, les délais d'endartérectomie carotide en Angleterre sont souvent supérieurs à 3 mois (alors que les recommandations sont d'opérer au plus vite dans les 15 jours). Ainsi, Peter ROTHWELL a changé son modèle en 2004, les patients étant désormais admis directement dans la Clinique d'AIT d'Oxford le jour suivant l'appel du médecin, sans rendez-vous, et le traitement était immédiatement prescrit aux patients sans qu'ils aient à reconsulter leur médecin généraliste.

En 2007, nos deux équipes ont rapporté dans le *Lancet* et le *Lancet Neurology* que cette prise en charge expéditive de l'AIT (le jour même pour ce qui nous concerne ou le lendemain pour Oxford) réduisait le risque d'AVC de 80 % à 3 mois [6, 7].

En 2008, des recommandations du NICE, puis de l'ESO ont été publiées pour que l'AIT soit pris en charge le jour même pour diagnostic et traitement dans les 24 heures suivant les premiers symptômes [8, 9].

Depuis lors, nous avons mis en place un registre international basé sur 61 cliniques d'AIT dans 21 pays en Europe, en Asie, et en Amérique Latine, qui a montré sur

4789 patients inclus en 18 mois et pris en charge dans les 24 premières heures pour 80 % d'entre eux (TIAregistry.org, publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2016), que cette nouvelle forme de prise en charge diminue de 50 à 80 % le risque d'AVC à 3 mois en fonction des pays et de leur niveau sanitaire [10].

Ainsi, en considérant que 25 % des AVC sont précédés d'AIT (soit près de 40 000 AVC chaque année en France), si tous les AIT étaient pris en charge dans une clinique d'AIT, nous pourrions éviter chaque année 5 320 AVC en France !

L'AIT est la meilleure opportunité pour éviter l'attaque cérébrale : il témoigne d'une pathologie emboligène cérébrale active, et, la diagnostiquer en toute urgence, permet d'appliquer un traitement préventif efficace : endartérectomie carotide en cas de sténose carotide serrée, anticoagulant en cas de fibrillation atriale, dans tous les autres cas anti-aggrégant plaquettaire (la prescription urgente, dans les premières heures, permet d'éviter 70 % des AVC avec dépendance ou suivis de décès, selon une récente méta-analyse [11]), antihypertenseur, statine, antidiabétique oral si besoin, et les mesures d'arrêt du tabac et de perte de poids.

Ainsi l'AIT devrait désormais être considéré comme une urgence prioritaire absolue, accéder à l'IRM cérébrale dès l'arrivée à l'hôpital (30 à 40 % des patients qui ont des symptômes d'AIT ont un ou plusieurs spots ischémiques sur l'IRM de diffusion — qui montre les lésions ischémiques cérébrales de moins de 15 jours — ce qui n'a aucune chance d'être vu sur un scanner cérébral, l'AIT est « le triomphe » de l'IRM de diffusion), un bilan artériel cervical et intra crânien par ultrasons ou angiographie par résonance magnétique ou angio-scanner, un bilan cardiaque incluant un examen clinique détaillé, un enregistrement électrocardiographique continue pendant les quelques heures d'admission à la clinique d'AIT, et parfois une échocardiographie transthoracique ou transœsophagienne (souvent réalisée dans un second temps), et des prélèvements biologiques. Un senior neuro-vasculaire fait la synthèse en fin de bilan qui a pris au plus 3 heures, et le patient est soit admis en unité neuro-vasculaire (25 % d'entre eux, en raison de traitements nécessitant l'hospitalisation), soit sort le jour même avec l'ordonnance des traitements à prendre et sera revue en consultation AIT ultérieurement.

À la suite des recommandations du NICE en 2008, un plan national au Royaume Uni a permis d'ouvrir 200 cliniques d'AIT. En France, outre celle de Bichat, une seule autre a vu le jour à Toulouse en 2009. C'est la raison pour laquelle je dirige actuellement un groupe formé par la DGOS pour développer les cliniques d'AIT en France.

En effet, si l'on revient à la comparaison entre les différents moyens en notre possession pour éviter/guérir l'AVC, un plan de développement des cliniques d'AIT en France, disponibles 24h/24 365 jours par an, permettrait d'éviter près de 5 320 AVC constitués quand, dans le même temps, prendre en charge 50 % des 160 000 AVC constitués dans une unité neuro-vasculaire [12] éviterait environ 4 240 décès ou dépendances, donner de l'Aspirine dans les 48 heures suivant l'AVC aux mêmes patients éviterait 1 664 décès ou dépendances, traiter par thrombolyse

(rtPA intra-veineux) 10 % des AVC éviterait 640 morts ou dépendances, et enfin compléter par une thrombectomie éviterait au mieux 1 560 décès ou dépendances supplémentaires (Tableau II). Ce sont des calculs grossiers fondés sur la différence absolue des risques entre groupes traités ou non, et certains groupes se chevauchent (par exemple, ceux qui sont thrombectomisés ont pour la plupart reçu du rtPA, et ceux admis en unité neuro-vasculaire reçoivent en principe tous de l'aspirine et ont au cours des 6 mois suivant un traitement de prévention secondaire optimisé), mais ils donnent une indication du bénéfice relatif de chacune de ces interventions.

TABLEAU II. — Efficacité comparée de la prise en charge en Unité Neuro-vasculaire, de la thrombolyse, de la thrombectomie et de clinique d'AIT sur 160 000 AVC par an en France (considérant qu'il y a 2 400 AVC constitués pour 1 million d'habitants¹ et 66 million d'habitants).

Décès ou dépendances évités

Type d'intervention	Pour 1 000 traités	Population cible (% d'AVC traités)	Sur 66 Million de Français par an
Aspirine	13*	80 % ¹	1 664
rtPA (thrombolyse)	40**	10 % ¹	640
Thrombectomie	195 [†]	5 %	1 560
Unité Neurovasculaire	53 ^{††}	50 % ¹²	4 240
Clinique SOS-AIT	136 [§]	25 %	5 320

* Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 26 ; (3):CD000029. Doi: 10.1002/14651858.CD000029.pub3

** Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 29 ; (7):CD000213. Doi: 10.1002/1465.1858.CD000213.pub3

† Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Michell PJ, Demchuk AM *et al.* HERMES Collaboration. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from 5 randomised trials. *Lancet.* 2016 ; 387:1723-31

†† Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11 ; (9):CD000197. Doi 10.1002/14651858.CD000197.pub3

§ basé sur un risque d'AVC de 17,3 % à 3 mois après un AIT en population³ et de 3,7 % dans le TIAregistry.org

Ainsi, développer les cliniques d'AIT apparait être un enjeu majeur et prioritaire de santé publique car, sans remettre en cause la nécessité des autres mesures, ce serait 8 fois plus efficace que la thrombolyse, 3,5 fois plus efficace que la thrombectomie, et 1,25 fois plus efficace que la prise en charge actuelle de tous les AVC en unité neuro-vasculaire.

Il reste cependant que « seulement » 25 % des AVC sont précédés d'AIT, ce qui signifie que 75 % des AVC (environ 120 000 chaque année en France) ne le sont pas.

Ces 120 000 patients n'ont aucun symptôme d'alerte, et une fois les cliniques d'AIT développées, il faudra alors « aller chercher » ces patients avant leur AVC par d'autres méthodes (en cours de développement...).

RÉFÉRENCES

- [1] Hankey GJ, Warlow CP Treatment and secondary prevention of stroke : evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63
- [2] Lavallée PC, Labreuche J, Spieler JF, Jouglu E, Amarenco P. Stroke and vascular mortality trends in France: 1979-2001. *Neuroepidemiology*. 2007;29:78-82
- [3] Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901-6
- [4] Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. A population-based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implication for public education and organization of services. *BMJ*. 2004;328:326-329
- [5] Fisher CM. Intermittent Cerebral Ischemia. In: Wright ISM, C.H., ed. *Cerebral Vascular Disease*. New York: Grune & Stratton, 1958: 81-97
- [6] Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-60
- [7] Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007 ; 370:1432-1442
- [8] National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 68. Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). [En ligne] Disponible sur : www.nice.org.uk/CG068
- [9] The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 . *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507ESO
- [10] Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhao P, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2016 ; 374:1533-42
- [11] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388:365-375
- [12] de Peretti C, Gabet A, Lecoffre C, Olié V, Woimant F. Disparités régionales de prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en 2015. *Études et Résultats : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques*. 2017;1010 (Mai):1-6