



HAL
open science

Quand associer anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires dans la pratique de la médecine générale : une revue de la littérature

Gabriel O'Connell, Yann Peltier

► To cite this version:

Gabriel O'Connell, Yann Peltier. Quand associer anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires dans la pratique de la médecine générale : une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01069079

HAL Id: dumas-01069079

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01069079>

Submitted on 26 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2014

**Quand associer anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires dans la pratique de la
médecine générale : une revue de la littérature**

THESE

Soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

Le 12 septembre 2014

Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en médecine

Gabriel O'CONNELL

Yann PELTIER

Né le 25 septembre 1984 à Grenoble

Né le 22 septembre 1985 à Grenoble

Président du jury : Monsieur le Professeur Gerald VANZETTO

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Gilles PERNOD

Monsieur le Professeur José LABARERE

Monsieur le Docteur EL SAWY Directeur de thèse

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.

La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi.

Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi !
Albert Einstein

**Liste des Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers, Maîtres de conférences
universitaires – Praticiens hospitaliers
2013-2014, Université Joseph Fourier, Grenoble**

Corps	Nom - Prénom	Discipline
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX- BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé du travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie

MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale, droit à la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie

PU-PH	FONTAINE Eric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	GODFRAND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie

MCU-PH	LONG Jean-alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphael	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato-transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean- François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Mathieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale, droits à la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Remerciements Officiels

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO, vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Nous vous remercions de votre implication et de l'attention que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Gilles PERNOD, nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail et de l'aide apportée à son commencement.

Monsieur le Professeur José LABARERE, nous vous remercions de l'aide apportée pour la conception de notre équation, fondement de ce travail. Veuillez recevoir ici toute notre reconnaissance.

A notre directeur de thèse

Monsieur le Docteur Alain EL SAWY, merci de nous avoir dirigés dans ce travail. Ta disponibilité, ton intérêt et ton implication ont été le ciment de notre thèse. Nous te remercions d'avoir su provoquer notre investissement personnel dans cette thèse et de nous avoir accompagnés dans le dernier stade de notre étude.

Accepte notre reconnaissance, notre respect confraternel et nos amitiés sincères.

Liste des Abréviations

A : Aspirine

AAP : Antiagrégant plaquettaire

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

ACO : Anticoagulant oraux

ACOD : Anticoagulant oraux direct

AHA : American heart association

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVCi : Accident vasculaire cérébral ischémique

AVCh : Accident vasculaire cérébral hémorragique

AVK : Anticoagulant oral Antivitamine K

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

ESC: European Society of Cardiology

INR: International Normal Ratio

IDM : Infarctus du myocarde

PICOS : sigles désignant P = Population, I = Intervention, C = Comparateur, O = Outcome, C= Critère de jugement

W : Warfarine

Sommaire

Résumé	14
Summary	15
Introduction	16
Matériel et méthodes	17
Résultats	21
I. Description des articles inclus	21
a. Résultats de la recherche	21
b. Caractéristiques des articles inclus	21
c. Critères de jugement.....	21
d. Risque de biais	21
II. La pathologie valvulaire cardiaque : remplacement valvulaire mécanique AVK + AAP > AVK.....	23
III. La fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique : score CHADS2VASC > 2 : AVK + AAP < AVK	27
- AVK (INR 2,0-3,0) > AVK (faible dose fixe) + AAP :.....	27
- AVK (INR 2,0-2,6) non différent AVK (faible dose fixe) + AAP :	28
IV. L'artériopathie périphérique : AVK + AAP < AAP	32
V. Gestion du traitement antithrombotique après un infarctus du myocarde : coronaropathie non stentée	33
a. AAP et AVK:	34
i. AVK + AAP > AAP	34
ii. AVK + AAP est équivalent à AVK seul	37
iii. AVK + AAP > 2 AAP	40
b. AAP et ACOD	41
i. ACOD + 1 ou 2 AAP < 1 ou 2 AAP	41
VI. Gestion du traitement antithrombotique après un infarctus du myocarde : coronaropathie stentée	43
a. Coronaropathie stentée instable	43
i. Chez des patients ne nécessitant pas d'ACO (AVK ou ACOD) au long cours	43
1. 1 AAP est équivalent à AVK + 1 AAP	43
2. 2 AAP > AVK + AAP.....	44
3. 2 AAP + ACOD > 2 AAP.....	45
ii. Chez des patients nécessitant des ACO au long cours (valve cardiaque mécanique, ACFA Chads2Vasc ≥ 2 , MTEV < 6mois), dans l'année de la pose du stent.....	46
1. 2 AAP (Aspirine + ticlopidine) est équivalent à AVK + 1 AAP	46
2. AVK + 2 AAP > 2 AAP (Aspirine + clopidogrel).....	46
3. AVK + 1 AAP (clopidogrel) > AVK + 2 AAP	49
b. Coronaropathie stentée stable	50
i. Chez des patients nécessitant un AVK au long cours (valve cardiaque mécanique, ACFA Chads2Vasc ≥ 2 , MTEV < 6mois)	50
ii. Chez des patients ne nécessitant pas d'AVK au long cours.....	50
Discussion	51
Conclusion	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie	60

Annexes	65
Annexe 1 : Protocole de la revue systématique.....	65
Annexe 2 : Equations de recherche : MEDLINE et COCHRANE	75
Annexe 3 : calcul du coefficient de corrélation kappa	90
Annexe 4 : Grille d'extraction des données	91
Annexe 5 : Définitions des critères de jugement et des pathologies étudiées.....	96
Annexe 6 : Grille PICO et d'évaluation de la validité interne des méta-analyses	98
Annexe 7 : Grille PICO et d'évaluation des biais des essais randomisés	100
Annexe 8 : Caractéristiques des méta-analyses sélectionnées	104
Annexe 9 : Caractéristiques des revues systématiques sélectionnées	106
Annexe 10 : Caractéristiques des essais randomisés sélectionnés	107
Annexe 11 : PICO et biais détaillés des essais thérapeutiques de chaque méta-analyse incluse :	110
Annexe 12 : PICO et biais détaillés des essais thérapeutiques de chaque revue systématique incluse :	161
Annexe 13 : PICO et biais détaillés des essais thérapeutiques inclus par la recherche et dans les méta-analyses et revue systématiques sélectionnées :	169

Table des figures

Figure 1: Graphique type « flow chart »	22
Figure 2 : Forest plot Bithérapie AVK plus aspirine versus Monothérapie AVK. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.	23
Figure 3 : Forest plot Bithérapie AVK plus aspirine versus Monothérapie AVK. Critère de jugement : Mortalité totale.	24
Figure 4 : Forest plot Bithérapie AVK plus aspirine versus Monothérapie AVK. Critère de jugement : Hémorragie majeure.	24
Figure 5 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (quatorze essais) représentée en pourcentage	25
Figure 6 : Forest plot Monothérapie AVK INR 2-3 versus Bithérapie AVK dose fixe plus aspirine. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.....	27
Figure 7 : Forest plot Monothérapie AVK INR 2-3 versus Bithérapie AVK dose fixe plus aspirine. Critère de jugement : Mortalité totale.....	28
Figure 8 : Forest plot Monothérapie AVK INR 2-3 versus Bithérapie AVK dose fixe plus aspirine. Critère de jugement : Hémorragie majeure.	28
Figure 9 : Forest plot Bithérapie AVK INR 2,0-2,6 plus aspirine monothérapie AVK INR 2,0-2,6. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.	28
Figure 10 : Forest plot Bithérapie AVK INR 2,0-2,6 plus aspirine versus monothérapie AVK INR 2,0-2,6. Critère de jugement : Mortalité totale.	29
Figure 11 : Forest plot Bithérapie AVK INR 1,4-2,6 plus AAP (aspirine ou triflusal) versus monothérapie AVK INR 2,0-3,0. Critère de jugement : Hémorragie majeure.	29
Figure 12 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (quatre essais) représentée en pourcentage.....	29
Figure 13: Forest plot Bithérapie AVK – AAP versus AAP. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.	32
Figure 14 : Forest plot Bithérapie AVK – AAP versus AAP. Critère de jugement : Hémorragie majeure.	32
Figure 15 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (deux essais) représentée en pourcentage.....	32
Figure 16 : Forest plot Bithérapie AVK INR (2,0-4,8) plus AAP versus AAP. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.	34
Figure 17 : Forest plot Bithérapie AVK INR (2,0-4,8) plus AAP versus AAP. Critère de jugement : Mortalité totale.	35
Figure 18 : Forest plot Bithérapie AVK INR (2,0-4,8) plus AAP versus AAP. Critère de jugement : Hémorragie majeure.	35
Figure 19 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (onze essais) représentée en pourcentage.	35
Figure 20 : Forest plot Bithérapie AVK dose ajustée plus aspirine versus monothérapie AVK dose ajustée. Critère de jugement : Évènements thromboemboliques.	37
Figure 21 : Forest plot Bithérapie AVK dose ajustée plus aspirine versus monothérapie AVK dose ajustée. Critère de jugement : Mortalité totale.....	38
Figure 22 : Forest plot Bithérapie AVK dose ajustée plus aspirine versus monothérapie AVK dose ajustée. Critère de jugement : hémorragie majeure.	38
Figure 23 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (cinq essais) représentée en pourcentage.....	38
Figure 24 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (treize essais) représentée en pourcentage.....	40
Figure 25 : Forest plot Bithérapie (ACOD + AAP) versus monothérapie AAP. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.	41
Figure 26 : Forest plot Bithérapie (ACOD + AAP) versus monothérapie AAP. Critère de	

jugement : Mortalité Totale.	41
Figure 27 : Forest plot Bithérapie (ACOD + AAP) versus monothérapie AAP. Critère de jugement : Hémorragie majeure	41
Figure 28 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (cinq essais) représentée en pourcentage.	42
Figure 29 : Evaluation des biais de l'essai de Machraoui et al 1999	43
Figure 30 : Forest plot Bithérapie AAP versus Bithérapie AAP + AVK (INR 2,0-4,5). Critère de jugement : Evènements cardiovasculaire ischémiques majeurs.	44
Figure 31 : Forest plot Bithérapie AAP versus Bithérapie AAP + AVK (INR 2,0-4,5). Critère de jugement : Mortalité totale.	44
Figure 32 : Forest plot Bithérapie AAP versus Bithérapie AAP + AVK (INR 2,0-4,5). Critère de jugement : Hémorragie majeure.	44
Figure 33 : Evaluation des biais des essais de Cosmi et al 2001 (quatre essais) représentée en pourcentage.	44
Figure 34 : Evaluation des biais de l'essai Gibson et al 2013.	45
Figure 35 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (treize essais) représentée en pourcentage.	46
Figure 36 : Forest plot Bithérapie AAP versus AVK (INR 2,0-3,0). Critère de jugement : Evènements thromboemboliques «majeurs ».	47
Figure 37 : Forest plot Bithérapie AAP versus AVK (INR 2,0-3,0). Critère de jugement : Mortalité totale.	47
Figure 38 : Forest plot Bithérapie AAP versus AVK (INR 2,0-3,0). Critère de jugement : Hémorragie majeure.	47
Figure 39 : Evaluation des biais selon le «Cochrane tool for assessing risk of biais».	49
Figure 40 : Outil d'aide à la prescription	57

Résumé

Quand associer anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires dans la pratique de la médecine générale : une revue de la littérature.

Les traitements antithrombotiques sont largement prescrits au sein d'une population de plus en plus âgée. Le médecin est souvent confronté à des situations cliniques nécessitant plusieurs antithrombotiques, conduisant à des associations dangereuses, parfois responsables d'hémorragies graves.

L'objectif de cette revue systématique était de définir les situations où l'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire a prouvé un bénéfice, chez des patients atteints d'une pathologie indiquant la prise d'antithrombotiques et les stratégies thérapeutiques à en déduire.

Les bases de données MEDLINE, CENTRAL et clinicaltrials.gov ont été interrogées. Les articles retenus étaient des essais thérapeutiques randomisés, méta-analyses et des revues systématiques, publiés en langue anglaise et française, entre le 1^{er} janvier 1980 et le 4 mai 2014. Une recherche manuelle des références de chaque essai randomisé, revue systématique et méta-analyse sélectionnés a été effectuée.

Le travail de lecture et une analyse de qualité de chaque article inclus ont été effectués indépendamment par les deux auteurs.

A l'issue de ce travail, l'association serait bénéfique pour trois situations pathologiques selon les données de la littérature. Elles concerneraient le patient :

- porteur d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique.
- ayant une coronaropathie instable stentée, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, et une indication formelle d'anticoagulant oral type AVK.
- atteint d'une AOMI avec une indication formelle d'anticoagulant oral type AVK.

Ces propositions doivent être adaptées au risque thromboembolique et hémorragique de chaque patient.

Ce travail a voulu établir un outil d'aide à la prescription des traitements antithrombotiques. Combinés aux scores tels que HAS-BLED et CHADS-VASC, il pourrait permettre au médecin généraliste de s'approcher au plus près d'une thérapeutique bénéfique pour ses patients.

MOTS CLES

Antiagrégant plaquettaire ; anticoagulants oraux; association de traitement ; coronaropathie ; artériopathie périphérique, fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire mécanique ; maladie thromboembolique veineuse ; sténose carotidienne ; insuffisance cardiaque

Summary

Benefits and risks of the association of antiplatelet agent and oral anticoagulant in general practice: a review.

Combinations of antiplatelet and anticoagulant drugs are commonly used in general practice across all kind of population, even at risk. Strategies to improve the effectiveness of these therapies include selecting the optimal antithrombotic therapy, in association or not.

The goal was to create a systematic review of all available, methodologically sound data to assess the safety and efficacy of combined oral anticoagulant and antiplatelet therapy versus antithrombotic monotherapy in patients with an indication of such treatments.

We have done a combined search, from 01 January 1980 to 04 May 2014, on The Cochrane Library, and MEDLINE to include randomized controlled trials, meta-analyses and systematics reviews. We have also manually looked at each reference lists of individual included studies. We included reports published in French or English language. Two review authors independently performed the search strategy, assessed trials for inclusion and study quality, and extracted data.

Forty six studies have been included in this research. We identified three situations where the association of oral anticoagulant and antiplatelet therapy has proven its validity:

They were for patient:

- with a prosthetic heart valve.
- with stented coronary syndrome in the year of a myocardial infarction and a formal indication of oral anticoagulation by VKA.
- with peripheral arterial disease with a formal indication of oral anticoagulation by VKA.

These strategies have to be adapted to the thromboembolic and hemorrhagic risk of each patient.

This search tried to propose a prescription tool for antithrombotic treatment. Combined with scales such as HAS-BLED and CHADS-VASC, it could help the general practitioner to prescribe accurate and safe antithrombotic therapy for his patient.

Key Word

Antiplatelet Therapy ; Oral anticoagulation ; Association of antithrombotic ; Coronary syndromes ; Peripheral arterial disease ; Atrial fibrillation ; Prosthetic heart valve ; Venous thromboembolism ; Carotid stenosis ; Heart failure.

Introduction

Les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux, au cœur de l'actualité médicale ces derniers temps, font l'objet d'une large prescription.

Leur bénéfice est clairement démontré en monothérapie (1) et l'initiation d'un traitement antithrombotique se fait aussi bien en ville qu'à l'hôpital, quelque soit la spécialité exercée.

Le médecin généraliste joue un rôle essentiel puisqu'il est garant d'une prescription adaptée, pour les patients qu'il suit, souvent sur de nombreuses années.

Il doit être capable de modifier le traitement de fond lorsque la situation pathologique de son patient évolue.

Il est donc naturellement confronté à la particularité de certaines situations cliniques, pour lesquelles se pose le problème de l'association de traitements antithrombotiques, en bithérapie voire en trithérapie.

Cette escalade thérapeutique est-elle justifiée?

L'objectif de cette revue de la littérature est de définir les situations où l'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire a prouvé un bénéfice, chez des patients atteints d'une pathologie indiquant la prise d'antithrombotiques.

Quelles sont les stratégies thérapeutiques à en déduire ?

Matériel et méthodes

Protocole

Le protocole de recherche a été élaboré préalablement à la recherche (*Cf Annexe 1*). Les critères d'inclusions et d'exclusions n'ont pas été modifiés au cours de la recherche. Au cours de la rédaction des résultats, le logiciel REVMAN 5.1(2) a été utilisé pour la réalisation des graphiques.

Une recherche dans la base de données PASCAL initialement prévue n'a pas été réalisée.

Critères d'éligibilité (*Cf annexe 5*)

Les articles retenus étaient des essais thérapeutiques randomisés, des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses. Ils devaient comparer l'intérêt de l'association d'un traitement anticoagulant et d'un traitement AAP face à une monothérapie antithrombotique, chez des patients de plus de 18 ans, tous sexes confondus, porteurs d'au moins une des pathologies prédéfinies.

La revue de la littérature s'est intéressée aux articles écrits en langue anglaise ou française publiés entre le 1^{er} janvier 1980 et le 4 mai 2014.

Sources d'informations

Différentes bases de données ont été interrogées : MEDLINE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, du 10 juillet 2013 au 4 mai 2014.

Recherche

Pour la base de données MEDLINE, une équation de recherche regroupant les traitements était confrontée aux pathologies décrites. Chaque mot clé composant notre équation de recherche, et l'ensemble de leurs synonymes, étaient des termes du thésaurus MeSh et ont été obtenus par la consultation du Catalogue et Index des Sites Médicaux de la langue Française (CISMeF).

(*Cf annexe 2*)

Pour la base de données Cochrane Library, une nouvelle équation de recherche regroupant les traitements était confrontée aux pathologies décrites. Chaque mot clé composant notre équation de recherche, a été défini sous forme de texte intégral et de terme MeSh lorsque cela était possible.

(*Cf annexe 2*)

Pour la base de données ClinicalTrials.gov une recherche a été réalisée grâce aux mots clefs principaux sous forme de texte intégral.

(*cf annexe 2*)

Les auteurs ont également effectué une recherche manuelle des listes de référence de chaque essai randomisé, revue systématique et méta-analyse sélectionnés par la recherche.

Sélection des études

Toutes les références identifiées via la stratégie de recherche ont été importées dans une base informatique (Zotero) pour analyse.

Le travail de lecture a été effectué indépendamment par les deux auteurs.

La procédure de sélection initiale des articles s'est effectuée sur le titre et le résumé selon les critères d'éligibilité et d'exclusion préalablement définis (*cf annexe 1*).

Le calcul du coefficient kappa de corrélation a permis de mesurer le degré d'accord entre les deux chercheurs ; il était de 0,8530, soit un accord satisfaisant (*Annexe 3*). Les désaccords de sélection ont été résolus par discussion entre les deux chercheurs. En cas de désaccord persistant, une tierce personne permettait de statuer.

Les articles retenus après cette étape ont été lus intégralement pour une seconde sélection. Celle-ci a été réalisée à l'aide de critère d'éligibilité et d'exclusion préalablement définis (*cf annexe 1*).

Trois articles n'ont pas pu être analysés du fait de leur indisponibilité malgré différents moyens utilisés pour les obtenir (codes HINARI, BiblioInserm, abonnement à la faculté de Médecine-Pharmacie de Grenoble à différentes revues scientifiques et tentatives de contact par courriel avec les auteurs).

L'ensemble du processus de sélection des articles est présenté dans un flow chart (Figure 1).

Extraction des données

L'extraction des données a été réalisée à l'aide de la grille « *CONSORT 2010* » (3) pour les essais randomisés et à l'aide de la grille « *PRISMA 2009 checklist* » (4) pour les méta-analyses et les revues systématiques (*Cf Annexe 4*). Tous les articles retenus ont été analysés à l'aide de ces supports.

Les pathologies thromboemboliques nécessitant la mise en place d'un traitement antithrombotique étaient réparties en 3 groupes :

- les maladies athéromateuses (maladie coronaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sténose carotidienne).
- les cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire, présence de prothèse valvulaire cardiaque mécanique, insuffisance cardiaque sévère)
- les maladies thromboemboliques veineuses (Thrombose veineuse profonde distale et embolie pulmonaire).

La définition de chacune de ces pathologies, ainsi que la méthode diagnostique et thérapeutique, ont été définies selon les critères de la société européenne de cardiologie (*Cf Annexe 5*).

Nous avons sélectionné les traitements antithrombotiques classiquement prescrits en médecine

générale :

- les anticoagulants oraux (warfarine, fluindione, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban, apixaban).
- les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticagrelor et prasugrel).
- exclusion de l'héparine et de ses dérivés.

Les trois critères de jugement recherchés étaient : les événements thromboemboliques, les hémorragies majeures et la mortalité totale. Ils étaient définis par l'ESC (*Cf Annexe 5*).

Biais dans les études

La validité interne des méta-analyses et des revues systématiques était évaluée par la grille « *PRISMA 2009 checklist* » (4) puis retranscrite selon six critères définis par la Cochrane (5).

Les biais ont été recherchés dans tous les essais randomisés, y compris pour les essais inclus dans les méta-analyses et revues systématiques sélectionnées par la recherche. Ils ont été évalués à l'aide du « *Cochrane risk of bias tool* » (6).

Cinq types de biais ont été recherchés. Le premier biais recherché évaluait la description d'une génération de séquence randomisée. Le deuxième biais recherché était l'évaluation de la distribution aléatoire des traitements. Le troisième biais recherché évaluait la description d'une étude réalisée en double aveugle. Le quatrième biais recherché étudiait la description d'une évaluation des critères de jugement faite en double aveugle. Le cinquième biais recherché évaluait l'absence de perte de données.

Trois réponses étaient possibles pour les chercheurs :

Oui (faible risque de biais).

Non (haut risque de biais).

Imprécis (information insuffisante pour évaluer l'importance du risque de biais).

Chaque essai était noté selon le score de qualité de *JADAD* (7). Un essai était considéré de basse qualité si le score était inférieur à 3 et de haute qualité si le score était supérieur ou égal à 3.

Ces biais ont été synthétisés par la réalisation de graphiques à l'aide du logiciel *REVIEW MANAGER 5.1* (2). Le rouge était utilisé pour un risque jugé comme élevé, le jaune comme incertain et le vert comme faible.

Analyse statistique

Chaque critère de jugement a été évalué par les mesures statistiques, et leur intervalle de confiance, comme décrit dans les articles : Odds ratio, Peto's Odds ratio, relative risk, et hazard ratio.

Lorsque cela était possible, ces données étaient représentées dans des graphiques de type « forest plot ».

Biais de publication

Le risque de biais de publication n'a pas pu être recherché. Nous avons tenté de le limiter par l'analyse des références de chaque article inclus et par la consultation de la base de données ClinicalTrials.gov pour les essais non publiés.

Analyse complémentaire

Aucune analyse complémentaire n'a été réalisée.

Résultats

I. Description des articles inclus

a. Résultats de la recherche

La recherche a identifié 1382 articles dans les bases de données CENTRAL, MEDLINE et clinicaltrial.gov (*cf figure 1*). La lecture indépendante des titres et des résumés en langue française et anglaise a identifié 123 articles semblant répondre à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

Après lecture indépendante de ces articles, 46 articles ont été analysés par les auteurs.

En effet, 77 articles ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Ils ont été exclus majoritairement car ils n'étudiaient pas l'association des traitements recherchés ou n'étaient pas une méta-analyse, une revue systématique ou un essai randomisé contrôlé.

b. Caractéristiques des articles inclus

Les caractéristiques des articles inclus sont détaillées dans le tableau « caractéristiques des articles inclus » (*cf annexes 8, 9 10*):

- 21 méta-analyses
- 2 revues systématiques
- 23 essais thérapeutiques randomisés tous inclus dans les méta-analyses exceptés 5 articles(8)(9)(10)(11)(12).

Les PICOS des articles inclus par la recherche et des articles composant chaque méta-analyse et revue systématique sélectionnées, sont disponibles en *annexes 11, 12 et 13*.

c. Critères de jugement

Parmi les articles inclus, les critères suivants ont été recherchés :

- évènements thromboemboliques
- mortalité totale
- hémorragies majeures

Ces critères sont représentés dans des graphique type « forrest plot » pour chaque pathologie incluse.

d. Risque de biais

Les essais thérapeutiques sélectionnés par la recherche ont été analysés par les deux auteurs, selon le « *Cochrane tool for assessing risk of biais* » (6), évaluant cinq biais, retranscrits dans des figures disponibles en *annexe 13*.

La même démarche a été effectuée pour chaque essai thérapeutique composant les méta-analyses et revues systématiques sélectionnées par la recherche (*cf annexe 11 et 12*).

Pour chaque figure type « forrest plot », une synthèse des biais des essais composant ces « forrest plot » a été réalisée (*cf annexe 13*).

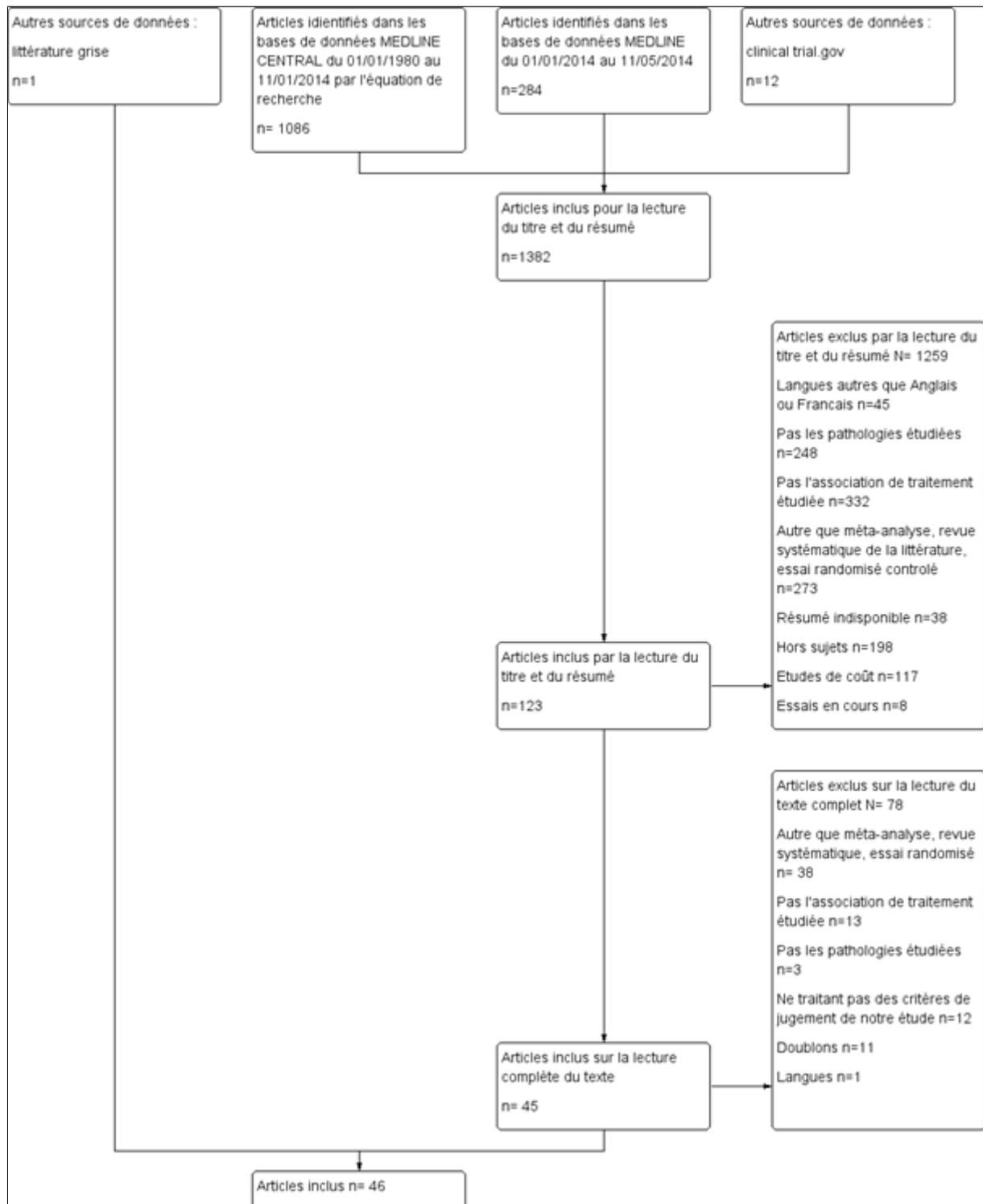


Figure 1: Graphique type « flow chart »

II. La pathologie valvulaire cardiaque : remplacement valvulaire mécanique : AVK + AAP

> AVK

La recherche a permis de retrouver :

- six méta-analyses (13)(14)(15)(16)(17)(18)
- une revue systématique (19)
- six essais thérapeutiques randomisés inclus dans ces méta-analyses (20)(21)(22)(23)(24)(25)

Pour les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, la synthèse des données a montré que l'association d'un AVK à de l'aspirine diminuait significativement la survenue d'évènements thromboemboliques.

Les données ont été conflictuelles pour :

- la mortalité totale. Trois méta-analyses trouvaient une diminution significative alors qu'une méta-analyse retrouvait une absence de différence significative.

- le risque d'hémorragie majeure. Deux méta-analyses et un essai trouvaient une augmentation significative alors que deux méta-analyses trouvaient une absence de différence significative.

Elle a conclu à une supériorité de l'association d'AVK et d'aspirine, par rapport à la monothérapie AVK.

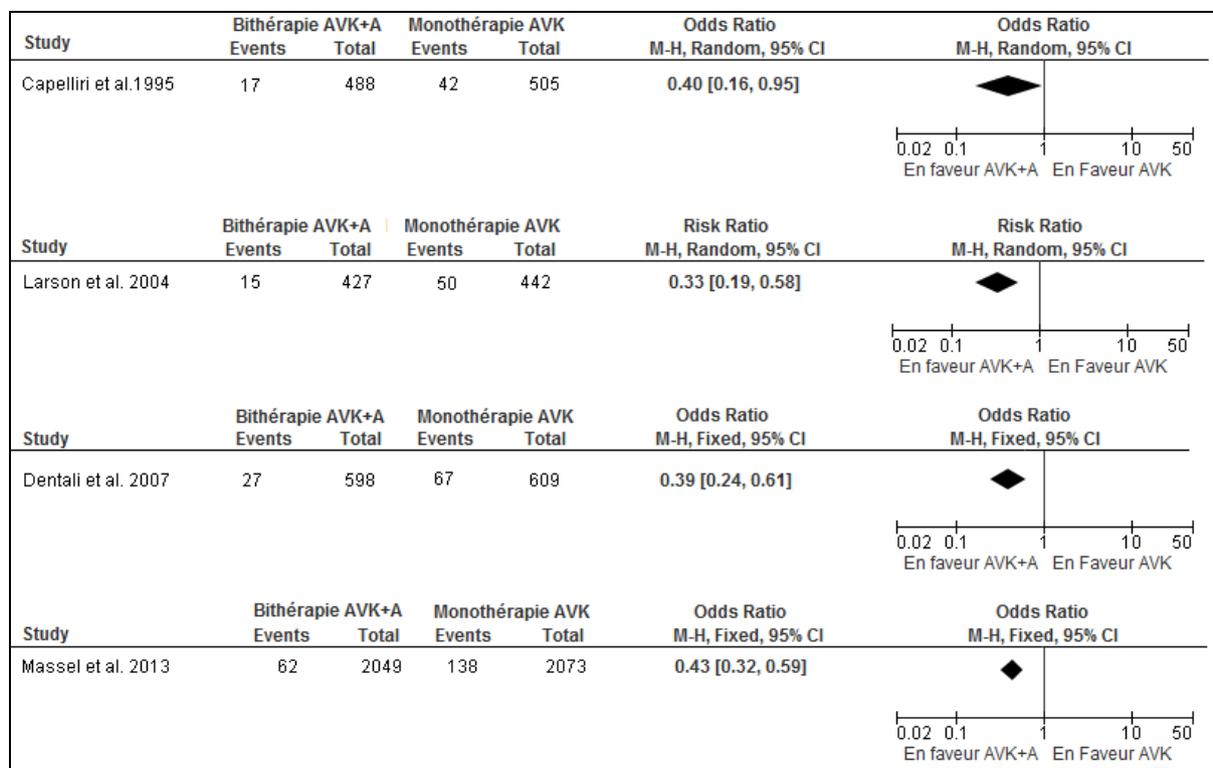


Figure 2 : Forest plot Bithérapie AVK plus aspirine versus Monothérapie AVK. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.

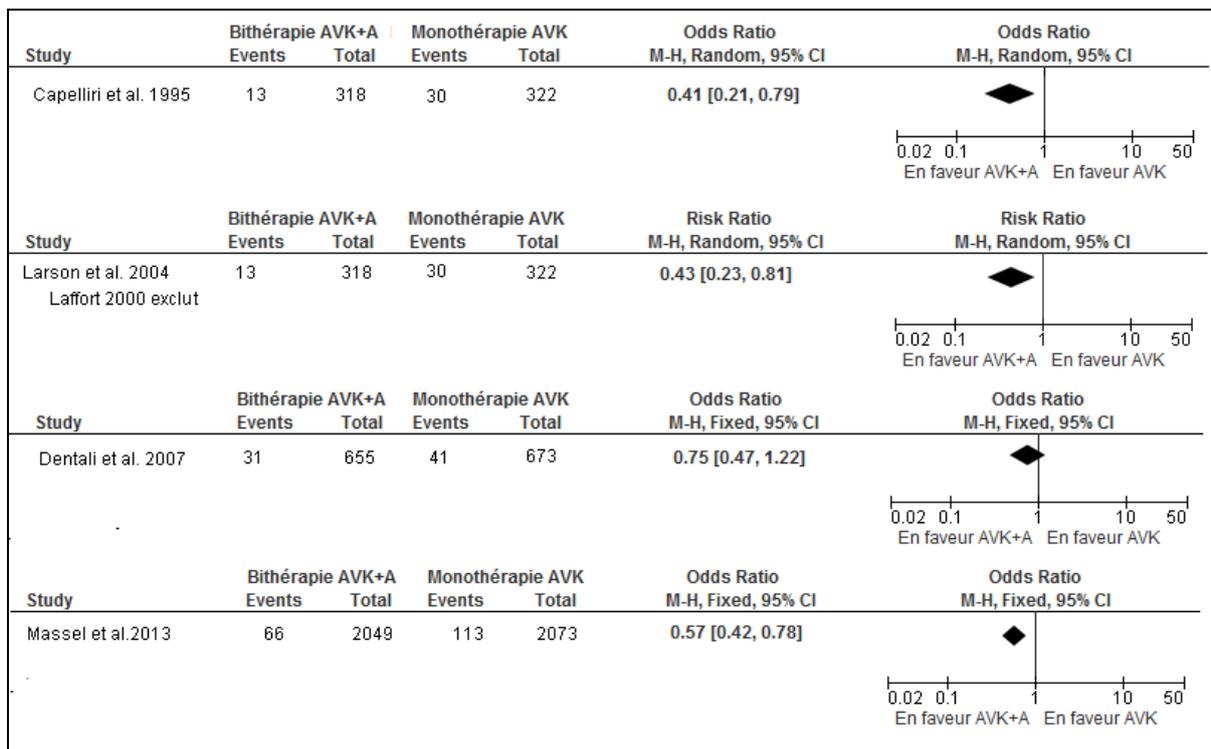


Figure 3 : Forest plot Bithérapie AVK plus aspirine versus Monothérapie AVK. Critère de jugement : Mortalité totale.

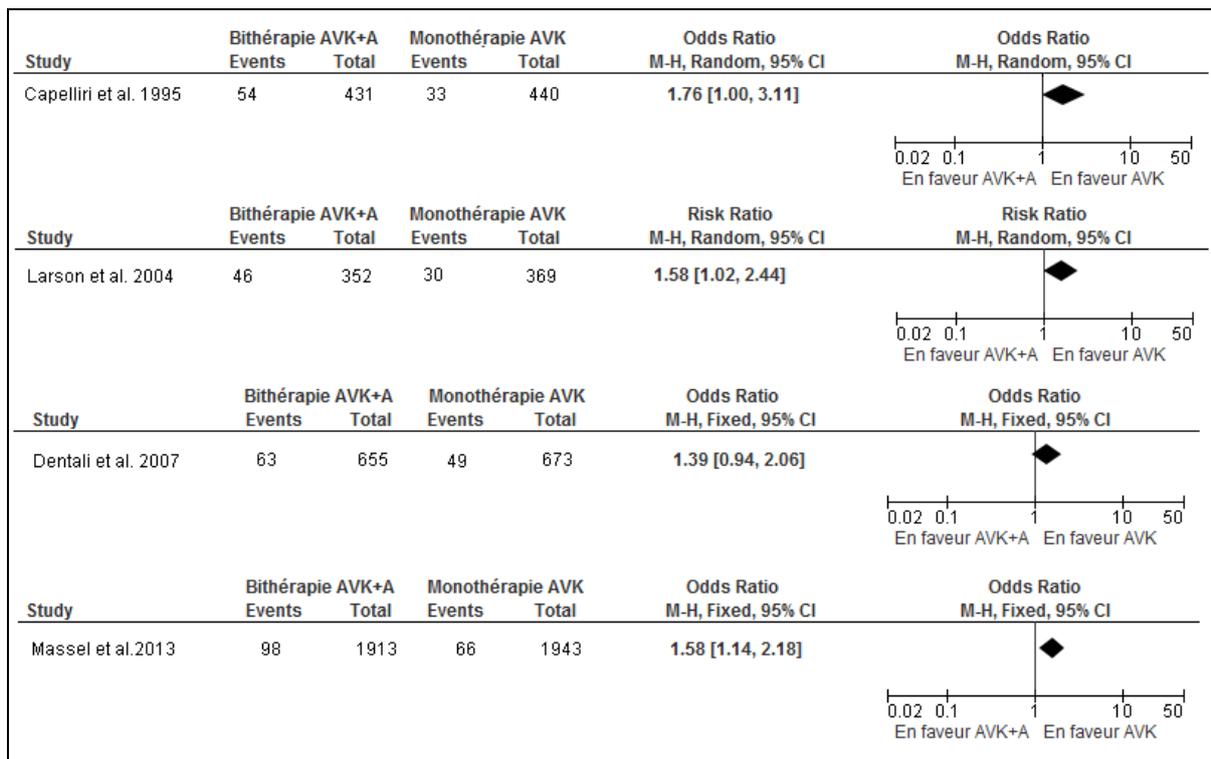


Figure 4 : Forest plot Bithérapie AVK plus aspirine versus Monothérapie AVK. Critère de jugement : Hémorragie majeure.

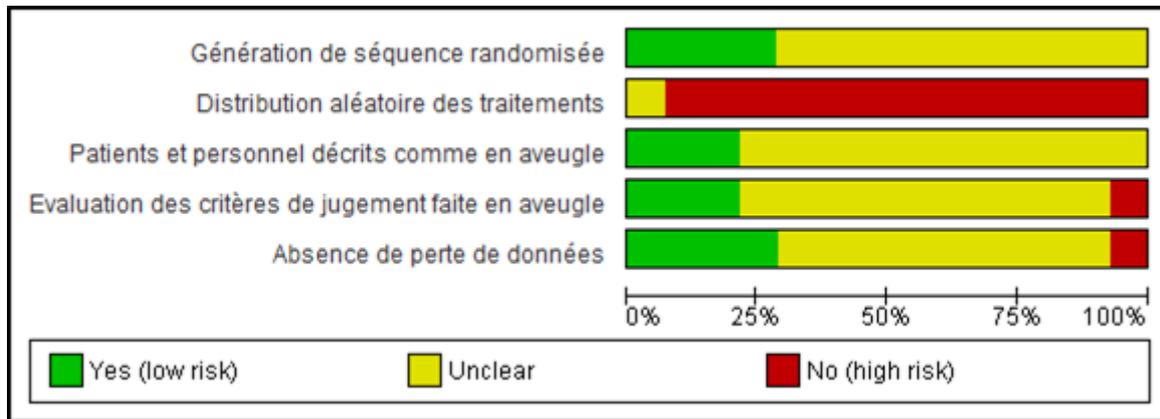


Figure 5 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (quatorze essais) représentée en pourcentage

Cappellari et al en 1995 (13), ont inclus six essais randomisés, dont cinq essais comparant l'association d'AVK et d'aspirine, à l'AVK seul (INR 1.8-4.5 dans les deux groupes). La synthèse des données des cinq essais incluant 803 patients démontrait que l'association diminuait le risque thromboembolique [OR 0.40 IC 95% (0.16-0.95) p=0.038] et la mortalité [OR 0.41 IC 95% (0.21-0.79) p=0.0086].

L'association augmentait le risque hémorragique majeur [OR 1.76 IC 95% (1.0-3.11) p=0.099].

En 2004, Larson et al (16) ont inclus neuf essais thérapeutiques randomisés, comparant l'association d'AVK (INR 1,8-4,5) et d'aspirine, à l'AVK seul (INR 1,8-4,5).

Sur ces neuf essais, cinq traitaient de patients porteurs de valves cardiaques mécaniques.

Quatre d'entre eux avaient une dose de warfarine équivalente entre les deux groupes comparés (INR 1.8-4.5). La synthèse de leurs données, incluant 869 patients a montré que l'association :

- diminuait le risque thromboembolique [RR 0,33 IC95% (0,19-0,58)]
- diminuait la mortalité globale [RR 0,43 IC95% (0,23-0,81)] (résultat significatif après exclusion de l'étude de Laffort et al)
- augmentait le risque d'hémorragie majeure [RR 1,58 IC95% (1,02-2,44)].

A noter que si l'étude Laffort et al (23) était conservée dans l'analyse, le résultat n'était pas significatif pour le critère mortalité globale [RR 0,72 IC95 (0,29-1,83)].

Le cinquième essai (22) incluant 503 patients, a fait l'objet d'une analyse séparée puisque la dose de warfarine n'était pas la même dans les 2 groupes comparés (INR 2,5-3,5 dans le groupe association et INR 3,5-4,5 dans le groupe monothérapie). Il a montré que l'association permettait une diminution de la mortalité toute cause [RR 0,41 IC95 (0,19-0,87)]. Ses résultats n'étaient pas significatifs pour le risque thromboembolique [RR 0,95 IC95 (0,34-2,67)] et d'hémorragie majeure [RR 0,52 IC95 (0,19-1,38)].

Dentali et al en 2007 (17), ont inclus dix essais randomisés, dont cinq essais comparant l'association d'AVK et d'aspirine, à l'AVK seul (INR 1.8-4.5 dans les deux groupes). La synthèse des données des cinq essais, incluant 990 patients, a montré une diminution des événements thromboemboliques (IDM, angor instable, AVC, AIT, embolie systémique) dans le groupe association [OR 0.27 IC 95% (0.15-0.49)]. Pour la mortalité toute cause, la comparaison ne montrait pas de différence significative [OR

0.66 IC 95% (0.38-1.13)].]. L'association augmentait le risque d'hémorragie majeure [OR 1.49 IC 95% (1.00-2.23)]. Les seuils de significativité n'ont pas été publiés.

Massel et al en 2013 (18), ont inclus 13 essais randomisés comparant l'association d'un AVK et d'un AAP (aspirine ou dipyridamole), à l'AVK seul, sans définition d'INR cible. La synthèse des données de ces essais, incluant 4122 patients, a montré que l'association permettait une diminution du risque d'événements thromboemboliques [OR 0.43 IC 95% (0.32-0.59)], et de la mortalité totale [OR 0.57 IC 95% (0.42-0.78)]. Dans la synthèse des données de onze de ces essais incluant 3856 patients, l'association provoquait une augmentation du risque d'hémorragie majeure [OR 1.58 IC 95% (1.14-2.18)]. Les seuils de significativité n'ont pas été publiés. Cette méta-analyse est une mise à jour des méta-analyses de Little et al en 2003(15), et de Massel et al en 2001(14), dont les conclusions sont similaires.

En 1998, Loewen et al (19), ont conduit une revue systématique de la littérature incluant seize essais thérapeutiques randomisés.

Quatre de ces essais comparaient l'association d'un AVK (INR 1.8-4.5) et d'un AAP (aspirine ou dipyridamole), à l'AVK seul, chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique.

La synthèse de ces derniers, incluant 1529 patients, a montré que l'association diminuait le risque thromboembolique et la mortalité, au prix d'une augmentation du risque hémorragique.

III. La fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique : score

CHADS2VASC > 2 : AVK + AAP < AVK

La recherche a permis de retrouver :

- quatre méta-analyses (16)(17)(26) (27)
- deux revues systématiques (19)(28)
- quatre essais thérapeutiques randomisés tous inclus dans ces méta-analyses (29)(30)(31)(32).

Deux comparaisons distinctes ont été identifiées :

1. Chez les patients atteints d'une ACFA non valvulaire à haut risque thromboembolique traités par la monothérapie AVK (INR cible 2,0-3,0) par rapport à ceux traités par l'association d'un AVK (faible dose fixe) et d'un AAP, la synthèse des données a montré que la monothérapie :

- diminuait significativement le risque d'évènements thromboemboliques
- sans différence significative pour le risque d'hémorragie majeure et pour la mortalité totale.

Elle a conclu à une supériorité de la monothérapie AVK (INR cible 2,0-3,0), par rapport à ceux traités par l'association d'un AVK (faible dose fixe) et d'un AAP.

2. Chez les patients atteints d'une ACFA non valvulaire à haut risque thromboembolique traités par l'association d'un AVK (INR 2-2.6) et d'un AAP, par rapport à ceux traités par la monothérapie AVK (INR 2-2,6), la synthèse des données a montré une absence de différence statistique pour le risque d'évènements thromboemboliques, pour la mortalité totale et pour le risque d'hémorragie majeure.

Elle a conclu à une absence de différence entre les deux interventions.

- AVK (INR 2,0-3,0) > AVK (faible dose fixe) + AAP :

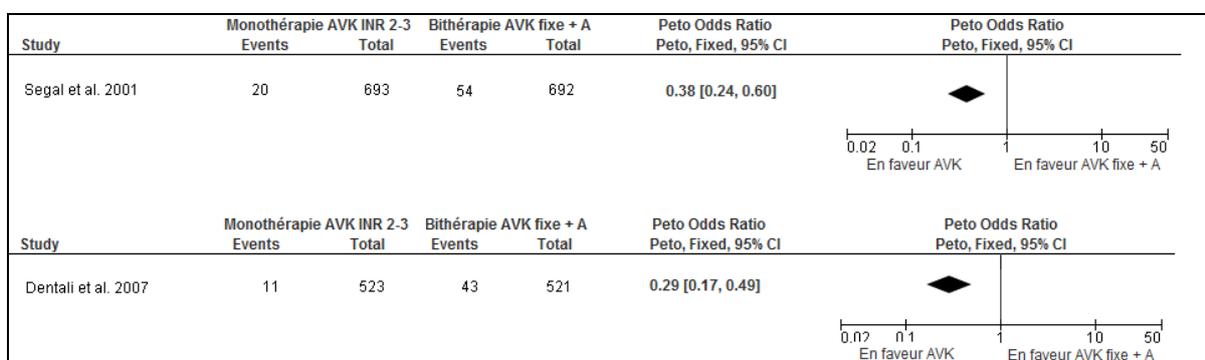


Figure 6 : Forest plot Monothérapie AVK INR 2-3 versus Bithérapie AVK dose fixe plus aspirine.
Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.

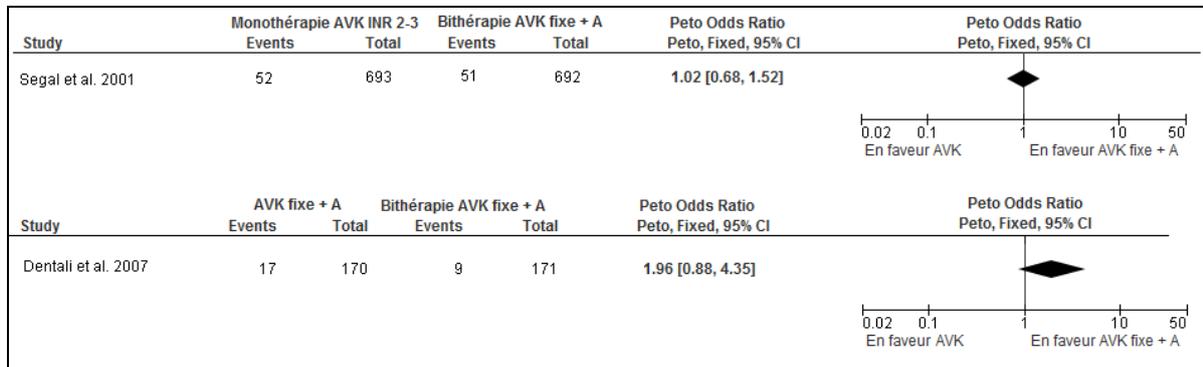


Figure 7 : Forest plot Monothérapie AVK INR 2-3 versus Bithérapie AVK dose fixe plus aspirine.
Critère de jugement : Mortalité totale

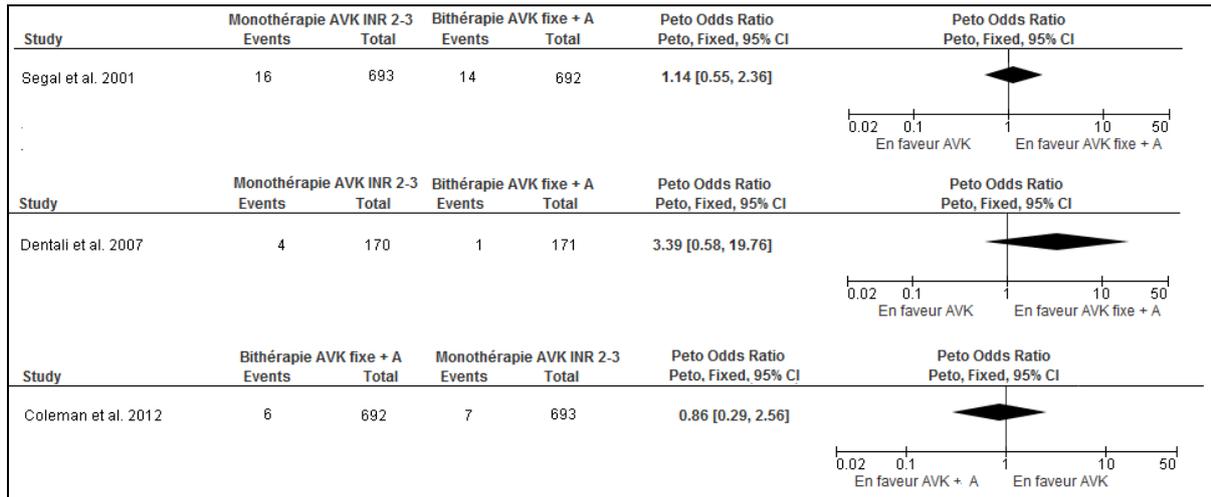


Figure 8 : Forest plot Monothérapie AVK INR 2-3 versus Bithérapie AVK dose fixe plus aspirine.
Critère de jugement : Hémorragie majeure.

- AVK (INR 2,0-2,6) non différent AVK (faible dose fixe) + AAP :

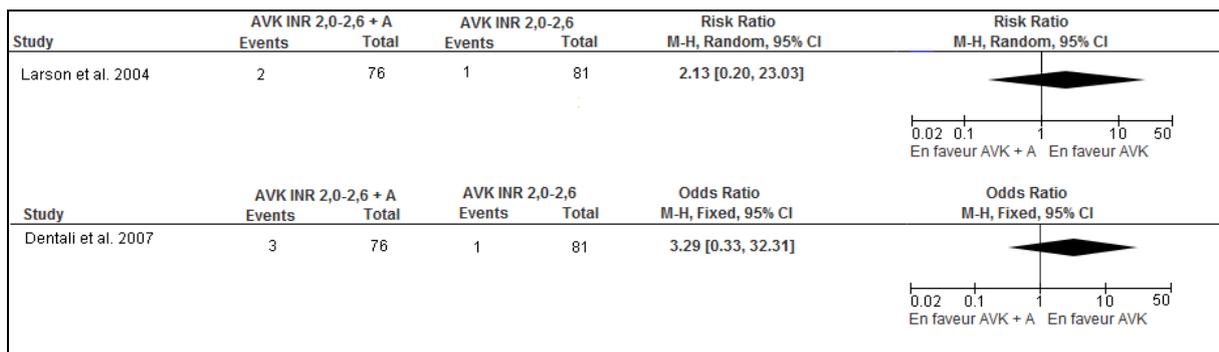


Figure 9 : Forest plot Bithérapie AVK INR 2,0-2,6 plus aspirine monothérapie AVK INR 2,0-2,6.
Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.

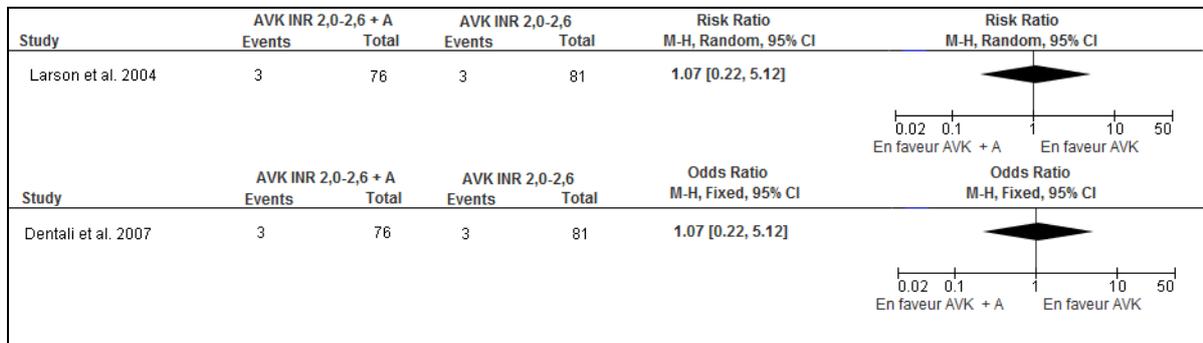


Figure 10 : Forest plot Bithérapie AVK INR 2,0-2,6 plus aspirine versus monothérapie AVK INR 2,0-2,6. Critère de jugement : Mortalité totale.

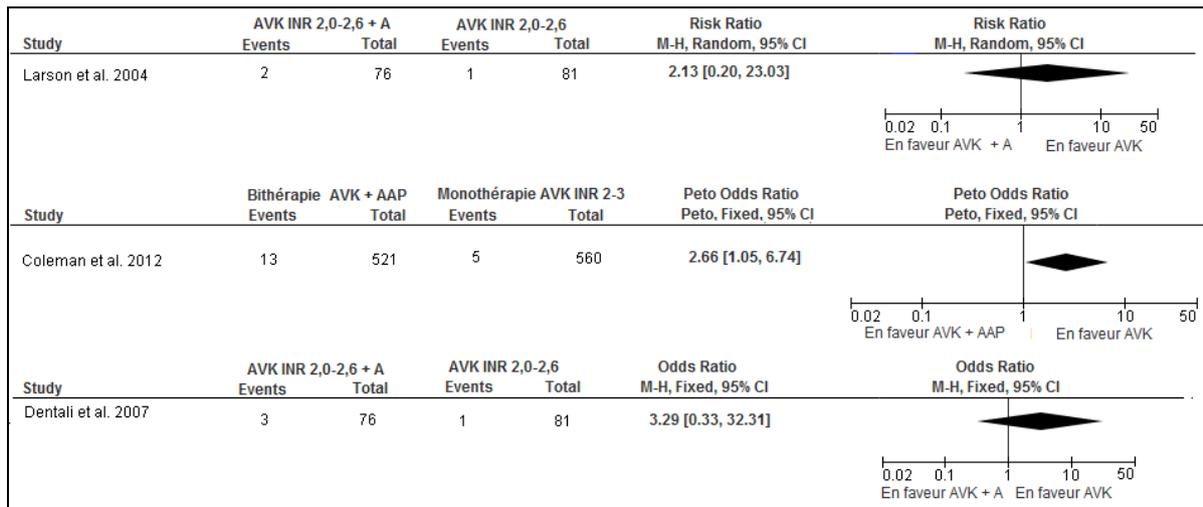


Figure 11 : Forest plot Bithérapie AVK INR 1,4-2,6 plus AAP (aspirine ou triflusal) versus monothérapie AVK INR 2,0-3,0. Critère de jugement : Hémorragie majeure.

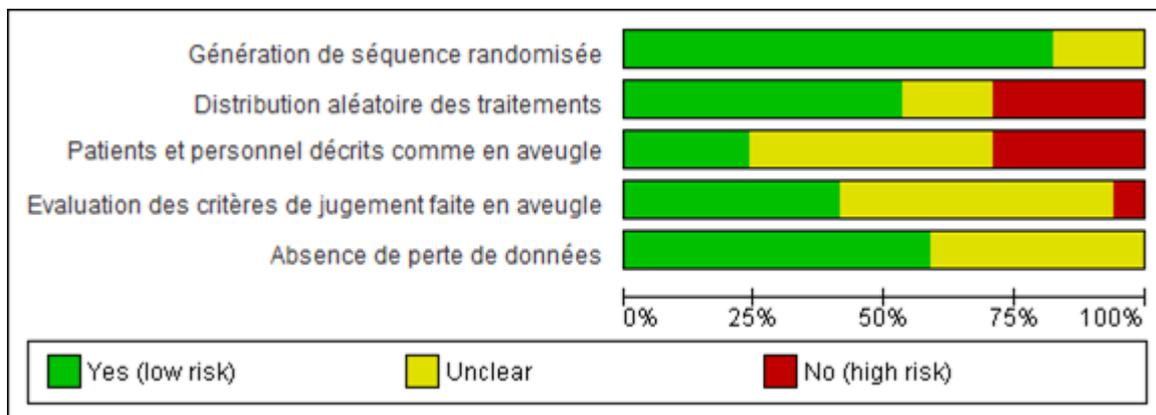


Figure 12 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forest plot » (quatre essais) représentée en pourcentage.

En 2001, Segal et al (26) ont inclus dans leur méta-analyse 14 essais randomisés.

Deux de ces essais comparaient l'association d'un AVK (warfarine 1.25 mg/jour, INR<2) et d'un AAP (aspirine), à l'AVK seul (warfarine INR 2-3), chez des patients atteints de fibrillation auriculaire.

La synthèse des données de ces essais, incluant 1385 patients, a montré que l'association :

- diminuait le risque d'AVC [Peto OR 0.38 IC 95% (0.24-0.60)]
- sans modifier le risque hémorragique [Peto OR 1.14 IC 95% (0.55-2.36)]
- ni la mortalité totale [OR 1.02 IC 95% (0.68-1.52)].

Onze comparaient un AVK (dose fixe sans INR cible) à un AAP.

Un essai comparait la warfarine à dose ajustée (INR 2-3) à de la warfarine à dose fixe (1.25 mg, sans INR cible).

En 2004, Larson et al (16), ont inclu dans leur méta-analyse neufs essais randomisés.

Parmi ces essais, seul l'article de Lechat et al (32) comparait l'association d'un AVK à dose ajustée (fluindione INR 2-2,6) et d'aspirine, à un AVK seul à dose ajustée (INR 2-2,6), chez des patients atteints de fibrillation auriculaire. Cet essai était contrôlé, multicentrique, en double aveugle et incluait 157 patients, sur une durée de 300 jours. Il a montré:

- une absence de différence significative pour le risque thromboembolique composite (AVC, IDM, embolie artérielle systémique, décès cardio-vasculaire, [OR 2.78 IC 95% (0.52-14.79)], soit 5/76 versus 2/81, p=0.21)
- une absence de différence significative pour le critère composite secondaire (mortalité toute cause, mortalité cardio-vasculaire, hémorragie sévère ou non, [OR 2.16 IC 95% (0.19-24.34)], soit 2/76 versus 1/81, p=0.61)
- une absence de différence significative pour les complications hémorragiques majeures [OR 2,13 IC 95% (0.20-23,03)], soit 3/76 versus 1/81, p=0.35).

Les huit articles restant étudiaient cette comparaison de traitement pour d'autres pathologies.

En 2007, Dentali et al (17), ont inclu dans leur méta-analyse dix essais thérapeutiques randomisés.

Parmi ces essais, deux concernaient des patients atteints de fibrillation auriculaire. Seul l'article de Lechat et al 2001(32) a comparé l'association d'un AVK à dose ajustée (fluindione INR 2-2,6) et d'aspirine, à un AVK seul à dose ajustée (INR 2-2,6). (Résultats cf ci-dessus).

L'essai de Gullov et al (31) comparait l'association d'un AVK à dose faible fixe (Warfarine 1,25 mg/j) et d'aspirine, à un AVK à dose ajustée (Warfarine INR 2-3,0).

Aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les groupes concernant le risque thromboembolique, hémorragique majeur ou la mortalité totale.

Les huit articles restant étudiaient cette comparaison de traitement pour d'autres pathologies.

En 2012, Coleman et al (27), ont inclu dans leur méta-analyse dix-sept essais thérapeutiques randomisés. Le but de l'étude était d'évaluer le risque hémorragique digestif majeur chez des patients sous traitement antithrombotique. Deux de ces essais comparaient l'association d'un AVK à dose ajustée (AVK INR 1,4-2,6) et d'un AAP, à une monothérapie AVK à dose ajustée (AVK INR 2,0-3,0) :

- Lechat et al. (32) avec de l'aspirine comme AAP
- Perez-Gomez (33) avec du triflusal (600mg/j) comme AAP.

La synthèse des données de ces essais, incluant 1081 patients, a montré une augmentation du risque hémorragique digestif majeur dans le groupe association [OR 2,66 IC 95% (1,05-6,74)].

Deux autres de ces essais comparaient l'association d'un AVK à faible dose et d'un AAP, à une monothérapie AVK à faible dose:

- Gullov et al en 1999 (31)
- SPAF III en 1996 (29).

La synthèse de ces données incluant 1381 patients, a montré une absence d'augmentation du risque hémorragique digestif majeur dans le groupe association [OR 0,86 IC 95% (0,29-2,57)].

Les seuils de significativité n'ont pas été publiés.

Les treize autres essais étudiaient des traitements différents.

En 1998, Loewen et al (19) ont réalisé une revue systématique de la littérature incluant seize essais thérapeutiques randomisés.

Un de ces essais (29) comparait l'association d'un AVK (warfarine à dose fixe INR 1.2-1,5) et d'un AAP (aspirine), à l'AVK seul (warfarine INR 2,0-3,0), chez des patients atteints de fibrillation auriculaire. Cet essai a été arrêté lors de l'analyse intermédiaire car la warfarine à dose ajustée était significativement plus efficace que l'association pour la prévention du risque d'AVC. Il n'y avait pas de différence concernant le risque hémorragique.

En 2013, Lane et al (28), ont réalisé une revue systématique de la littérature incluant vingt-sept essais thérapeutiques, dont cinq étaient randomisés, comparant l'association d'un AVK et d'un AAP, à un traitement par AVK seul, chez des patients atteints de fibrillation auriculaire à haut risque thromboembolique.

Aucun nouvel essai thérapeutique randomisé n'a été intégré dans cette revue.

Pour le risque d'AVC et d'hémorragie majeure, les auteurs n'ont pas conclu du fait de preuves conflictuelles.

Pour le risque d'infarctus du myocarde comme pour la mortalité toute cause, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux traitements.

Les auteurs concluaient à un manque de données de qualité et incitaient à la réalisation d'essais randomisés prospectifs multicentriques de forte puissance afin de pouvoir conclure.

IV. L'artériopathie périphérique : AVK + AAP < AAP

La recherche a permis de retrouver deux essais thérapeutiques randomisés (9) (12).

Pour la prévention de survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs, chez des patients ayant une AOMI, la synthèse des données a montré :

- une absence de différence significative entre l'association d'un AVK à dose modérée (INR 2.0-3.0) et d'aspirine à faible dose, à l'AAP seul, concernant le risque thromboembolique.

- une augmentation significative de la survenue d'évènements hémorragiques majeurs dans le groupe association.

Elle a conclu en défaveur de l'association d'un AVK (INR 2.0-3.0) et d'un AAP faible dose (aspirine, ticlopidine ou clopidogrel), par rapport au traitement AAP seul (aspirine, ticlopidine ou clopidogrel), après angioplastie ou non.

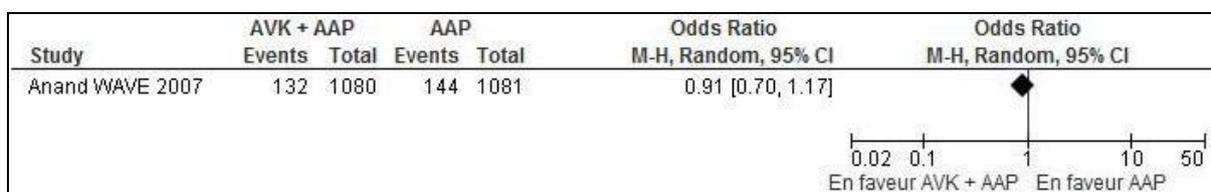


Figure 13: Forest plot Bithérapie AVK – AAP versus AAP. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.

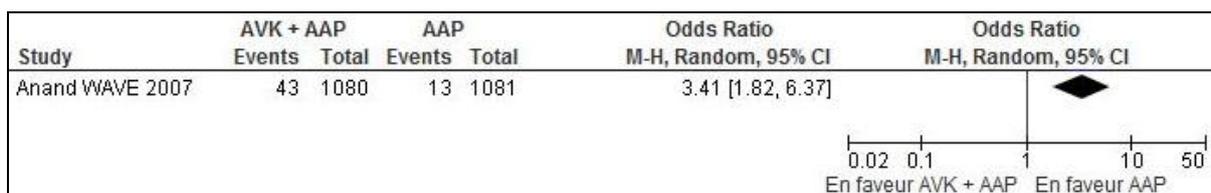


Figure 14 : Forest plot Bithérapie AVK – AAP versus AAP. Critère de jugement : Hémorragie majeure.

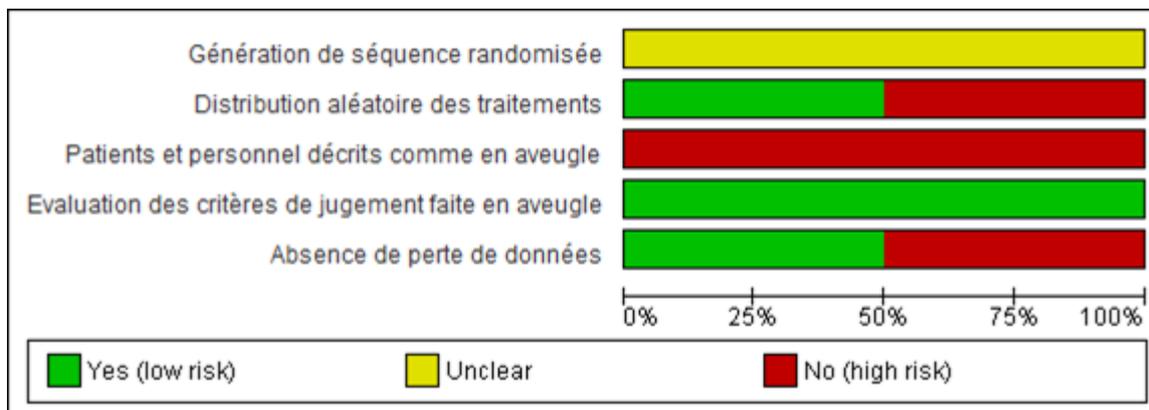


Figure 15 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forest plot » (deux essais) représentée en pourcentage.

En 2006, Anand et al (9) ont réalisé un essai randomisé, contrôlé, multicentrique, ouvert, comparant l'association d'un AVK (warfarine ou coumadine INR 2-3) et d'un AAP (aspirine ou thiénoxyridine), à un AAP seul, en prévention de survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs. L'essai a inclus 2061 patients ayant une AOMI, sur une durée de 2,5 à 3,5 années.

Il n'y avait pas de différence significative entre l'association de traitement et la monothérapie AAP,

concernant le risque thromboembolique (IDM, AVCi, décès cardio-vasculaire, ischémie périphérique sévère) [RR 0.92 IC 95% (0.73-1.16) p= 0.48].

L'association augmentait significativement le risque hémorragique majeur [RR 3.41 IC 95% (1.84-6.35) p< 0.001].

En 2013, Li et al (12) ont réalisé un essai thérapeutique randomisé monocentrique, ouvert, comparant l'association de warfarine (INR 1.8-2.5) et de clopidogrel (75 mg/jour), à du clopidogrel seul (75 mg/jour), incluant 50 patients ayant bénéficié d'une angioplastie pour une AOMI, totalisant 63 membres inférieurs étudiés. La durée de suivi était de un an. L'essai évaluait l'efficacité de ces traitements pour la prévention de resténose après angioplastie.

L'association n'a pas été plus efficace que la monothérapie AAP et tendait à augmenter le risque hémorragique.

Aucun résultat significatif n'a été obtenu.

V. Gestion du traitement antithrombotique après un infarctus du myocarde : coronaropathie non stentée

a. AAP et AVK:

i. AVK + AAP > AAP

La recherche a permis de retrouver :

- cinq méta-analyses d'essais thérapeutiques randomisés (34) (35) (36) (37) (38)
- Six essais randomisés contrôlés inclus dans ces méta-analyses (39) (40) (41) (42) (43) (44)
- un essai randomisé contrôlé non inclus dans une de ces méta-analyses (25).

En prévention secondaire de l'IDM, pour des patients ayant une coronaropathie non stentée, la synthèse des données a montré que l'association d'un AVK et d'un AAP permettait :

- **une diminution significative de survenue d'évènements thromboemboliques**
- **au prix d'une augmentation significative de survenue des hémorragies majeures**
- **sans différence concernant la mortalité totale.**

Elle a conclu à un bénéfice de l'association d'un AVK à dose modérée (INR 2.0-3.0) ou élevée (INR 2.8-4.8) à de l'aspirine à faible dose, comparée à l'aspirine à faible dose seule.

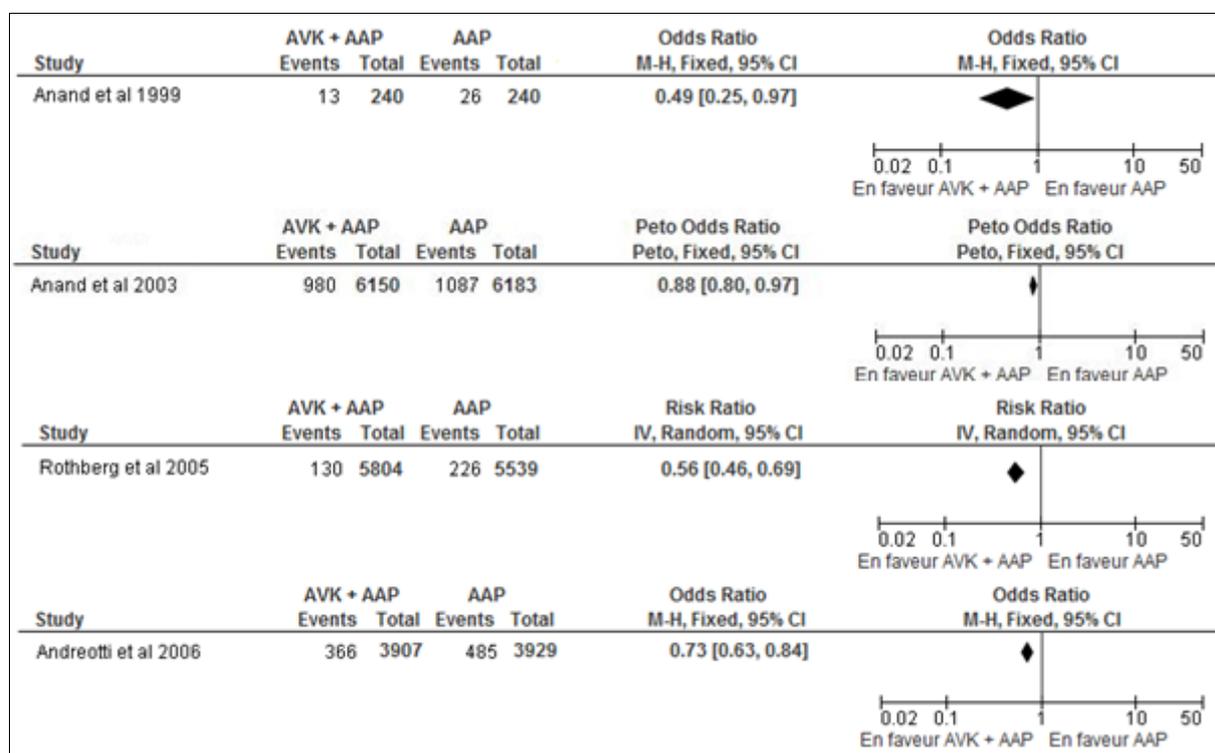


Figure 16 : Forest plot Bithérapie AVK INR (2,0-4,8) plus AAP versus AAP. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.

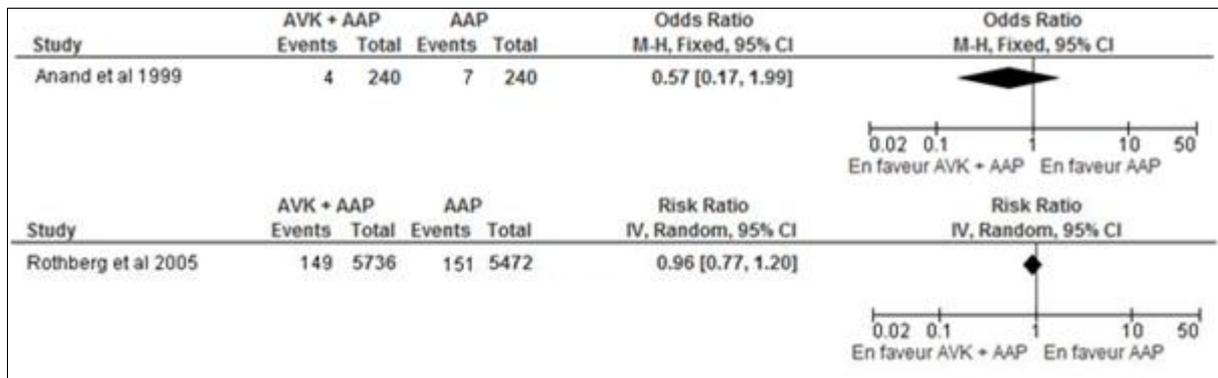


Figure 17 : Forest plot Bithérapie AVK INR (2,0-4,8) plus AAP versus AAP. Critère de jugement : Mortalité totale.

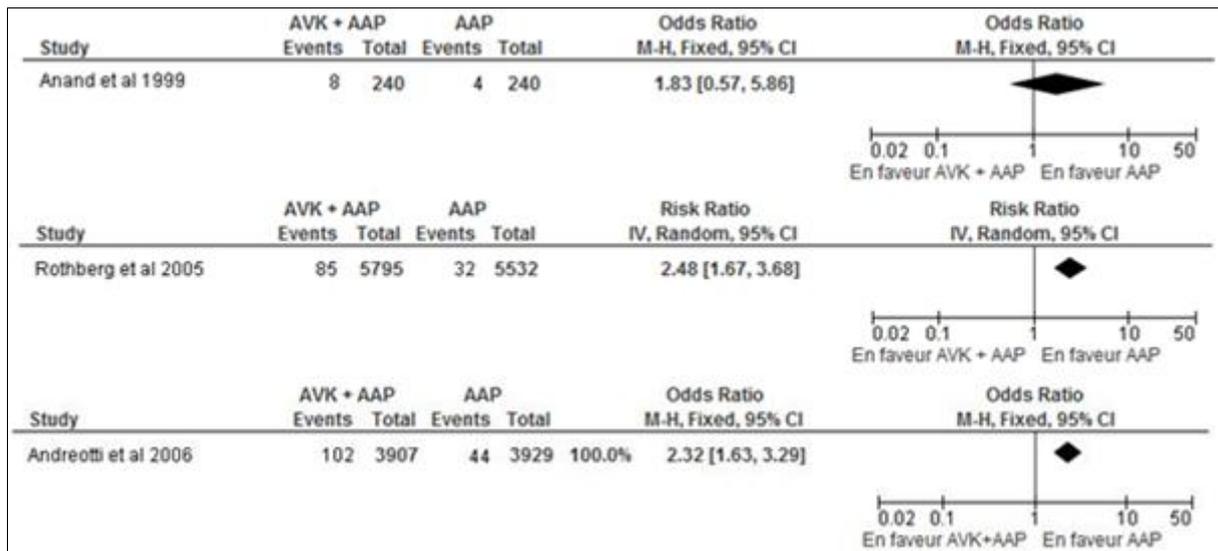


Figure 18 : Forest plot Bithérapie AVK INR (2,0-4,8) plus AAP versus AAP. Critère de jugement : Hémorragie majeure.

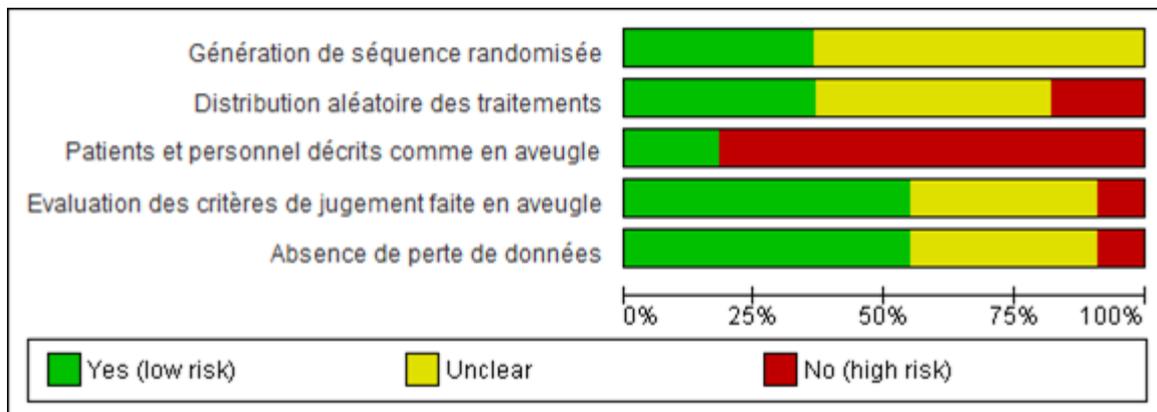


Figure 19 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forest plot » (onze essais) représentée en pourcentage.

En 1999, Anand et al (34) ont inclus, dans leur méta-analyse, vingt-huit essais dont trois comparant l'association de warfarine à moyenne ou haute intensité (INR 2 à 4,5) et d'aspirine, à de l'aspirine seule, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 480 patients, a démontré que l'association :

- diminuait le risque composite de mortalité, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral [Ored 56% IC 95% (17-77%) p=0,01]. Le seuil de significativité n'était pas atteint pour chaque critère indépendant
- augmentait le risque d'hémorragie majeure de manière non significative [OR 1,9 IC 95% (0,6-6,0) p>0,10].

En 2003, dans leur mise à jour de 1999, Anand et al (35) ont inclus six essais randomisés supplémentaires.

Dans cette méta-analyse, sept de ces essais comparaient l'association de warfarine INR (2,0-4,5) et d'aspirine, à de l'aspirine seule, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 12333 patients, a montré que l'association :

- diminuait le risque composite de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral [Ored 12% IC 95% (3-20%) p=0,01]
- augmentait le risque d'hémorragie majeure (calculé sur neuf essais incluant 13498 patients [OR 1,74 IC 95% (1,39-2,17) p>0,1].

En 2003, Hackam et al (36) ont inclus dans leur méta-analyse les mêmes essais qu'Anand et al (35) en 2003, en corrigeant une erreur de données sans conclure différemment.

En 2005, Rothberg et al (37) ont inclus dans leur méta-analyse dix essais randomisés, comparant l'association de warfarine à dose ajustée ([INR 2,0-3,0] sauf un essai (39) inclus pour le calcul du risque d'infarctus du myocarde [INR 3,0-4,5]) et d'aspirine, à de l'aspirine seule, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée. La synthèse des données de ces essais incluant 5398 patients, a démontré que l'association:

- diminuait le risque d'infarctus du myocarde [Rate Ratio 0,56 IC 95% (0,48-0,69)]
- diminuait le risque d'AVC ischémique [Rate Ratio 0,46 IC 95% (0,27-0,77)]
- diminuait le nombre de revascularisation [Ored 20% IC95% (5,0-33%)]
- augmentait le risque d'hémorragie majeure [Rate Ratio 2,48 IC 95% (1,67-3,68)].

La synthèse de ces résultats n'a pas montré de différence significative sur la mortalité [Rate Ratio 0,96 IC 95% (0,77-1,20) p>0,10]. Les seuils de significativité n'ont pas été publiés.

En 2006, Andreotti et al (38) ont inclus dans leur méta-analyse 13 essais randomisés, comparant l'association de warfarine (INR cible 1,5-3,0) et d'aspirine à de l'aspirine seule, chez des patients atteints de coronaropathie non stentée.

Dans une analyse de sous-groupe dont l'INR cible était entre 2,0 et 3,0, incluant dix essais et regroupant 7836 patients, l'association de traitement :

- diminuait le risque de survenue du critère thromboembolique composite « décès toute cause, infarctus du myocarde non fatal AVC ischémique non fatal » [OR 0,73 IC 95% (0,63-0,84) p<0,001].
- augmentait le risque d'hémorragie majeure [OR 2,32 IC 95% (1,63-3,29) p<0,001].

En 2009, Van den Berg et al (25) ont réalisé un essai thérapeutique randomisé multicentrique en intention de traiter, qui comparait l'association de warfarine (INR 2,0-3,0) et d'aspirine à l'aspirine seule, incluant 251 patients atteints de coronaropathie non stentée, sur une période de 8 ans.

L'association de traitement permettait :

- d'augmenter la survie sans infarctus du myocarde [86% vs 71% HR 0,49 IC 95% (0,27-0,88) p=0,001]
- de diminuer le risque relatif de réocclusion [RR 0,55 IC 95% (0,33-0,90) p<0,02].

Il n'existait pas de différence significative concernant la survie au long cours [HR 0,50 IC 95(0,20-1,22) p=0,12] et les hémorragies (sans données disponibles).

ii. AVK + AAP est équivalent à AVK seul

La recherche a permis de retrouver :

- deux méta-analyses (16) (17)
- trois essais randomisés inclus dans ces méta-analyses (42) (43) (45)
- une revue systématique (19).

La synthèse des données a conclu à une absence de différence significative, en prévention secondaire de l'IDM, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée, entre l'association d'un AVK à dose modérée (INR 2.0-3.0) et d'aspirine à faible dose, comparée à l'AVK seul à dose modérée ou élevée (INR 2.0-4.8).

Ces résultats s'appliquent au risque thromboembolique, hémorragique majeur, et à la mortalité totale.

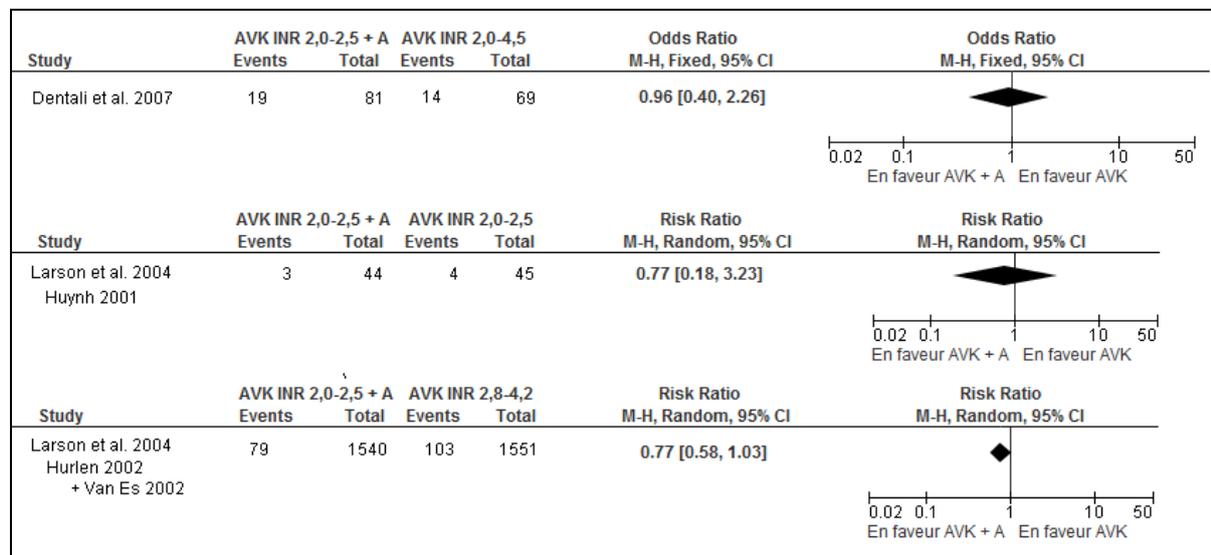


Figure 20 : Forest plot Bithérapie AVK dose ajustée plus aspirine versus monothérapie AVK dose ajustée. Critère de jugement : Évènements thromboemboliques.

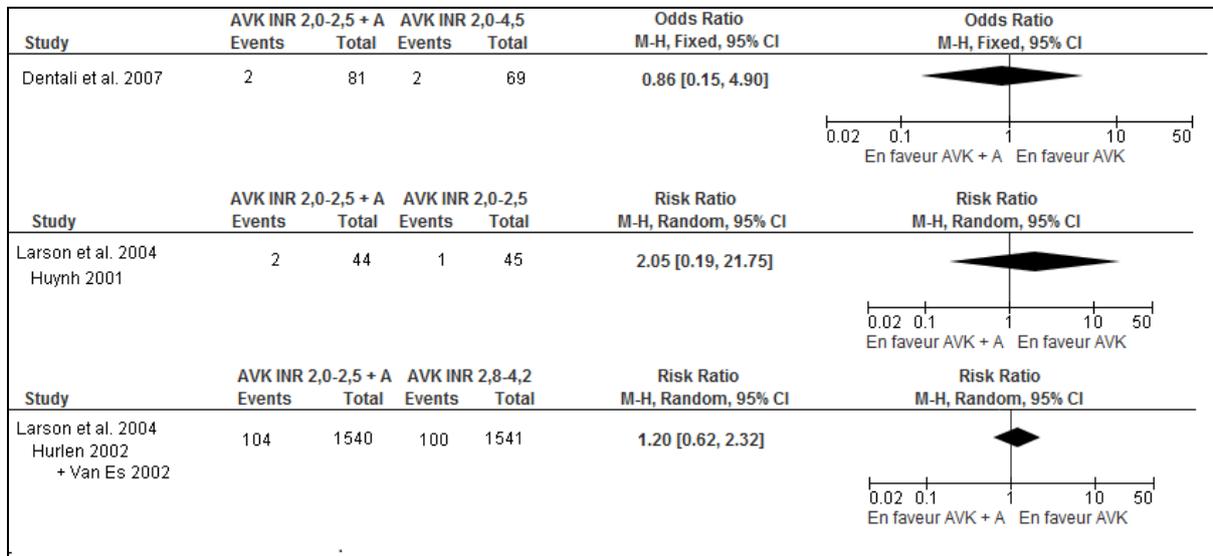


Figure 21 : Forest plot Bithérapie AVK dose ajustée plus aspirine versus monothérapie AVK dose ajustée. Critère de jugement : Mortalité totale.

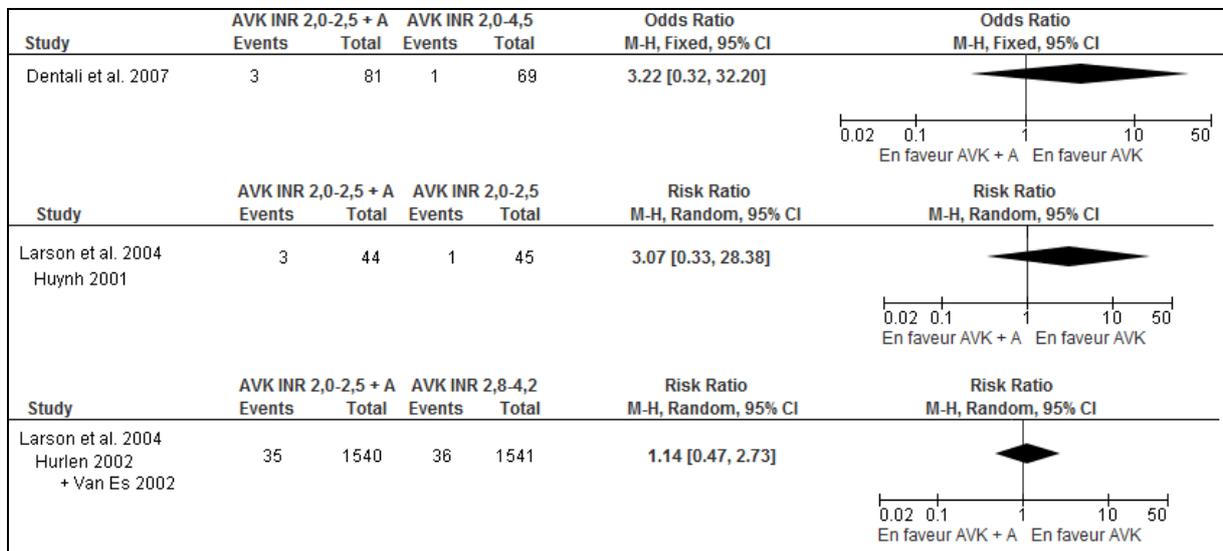


Figure 22 : Forest plot Bithérapie AVK dose ajustée plus aspirine versus monothérapie AVK dose ajustée. Critère de jugement : hémorragie majeure.

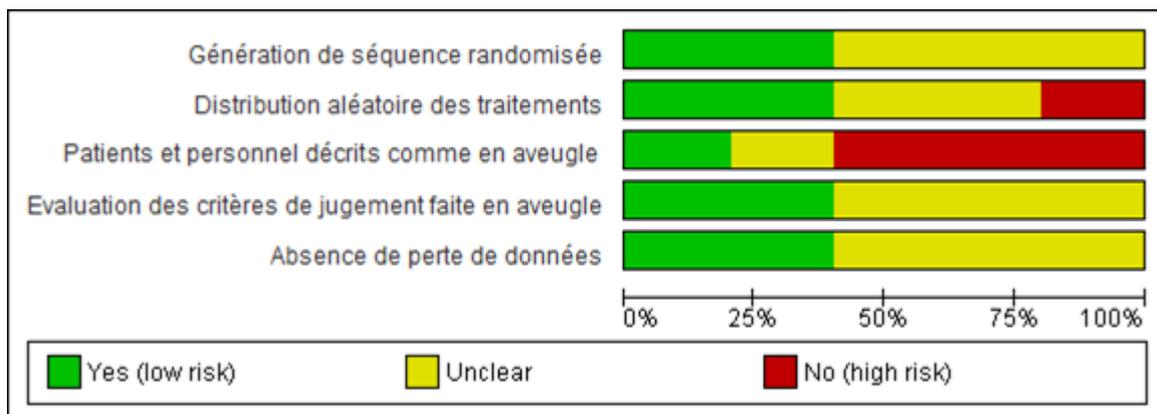


Figure 23 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forest plot » (cinq essais) représentée en pourcentage.

En 2004, Larson et al (16) ont inclus dans leur méta-analyse neuf essais thérapeutiques randomisés. Trois d'entre eux traitaient de la pathologie coronaire.

Huynh et al, en 2001(42), ont comparé l'association de warfarine (INR 2,0-2,5) et d'aspirine, à la warfarine seule (INR 2,0-2,5), en prévention secondaire de l'IDM, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée. Ils ont montré que l'association de traitement :

- diminuait non significativement le risque thromboembolique [RR 0,77 IC95% (0,18-3,23)]
- augmentait non significativement la mortalité totale [RR 2,05 (0,19-21,76)]
- augmentait non significativement le risque hémorragique [RR 3,07 IC95% (0,33-28,38)].

Hurlen et al. en 2002 (45), et Van Es et al. en 2002 (43) ont comparé l'association d'un AVK (INR 2,0-2,5) et d'un AAP, à un AVK seul (INR 2,8-4,2) et montré que l'association de traitement :

- diminuait non significativement le risque thromboembolique embolique [RR 0,77 IC95% (0,58-1,03)]
- augmentait non significativement la mortalité totale [RR 1,20 (0,62-2,32)]
- augmentait non significativement le risque hémorragique [RR 1,14 IC95% (0,47-2,73)].

Les seuils de significativité n'ont pas été publiés.

En 2007, Dentali et al (17) ont inclus dans leur méta-analyse dix essais thérapeutiques randomisés. Parmi ces essais, deux(39) (42) traitaient de la pathologie coronaire, incluant 196 patients.

Ils ont comparé l'association d'un AVK (INR 2,0-2,5) et d'un AAP à un AVK seul (INR 2,0-4,5), en prévention secondaire de l'IDM, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée.

La synthèse de leurs données a montré que l'association :

- diminuait non significativement le risque thromboembolique [OR 0.69 IC95% (0.35-1.36)]
- diminuait non significativement la mortalité totale [OR 0,86 IC 95% (0,15-4,90)]
- sans données disponibles sur le risque hémorragique.

Les seuils de significativité n'ont pas été publiés.

En 1998, Loewen et al (19) ont réalisé une revue systématique de la littérature incluant seize essais thérapeutiques randomisés.

Un de ces essais (46) incluant 2545 patients atteints de coronaropathie non stentée, comparait l'association d'un AVK (warfarine INR cible 1,5) et d'un AAP (aspirine) à un AVK seul (warfarine INR cible 1,5). Les auteurs ont conclu en défaveur de l'association par rapport à l'AVK seul.

iii. AVK + AAP > 2 AAP

La recherche a permis de retrouver :

- une méta-analyse (47)
- six essais randomisés contrôlés déjà inclus dans cette méta-analyse (39) (40) (41) (42) (43) (44).

La synthèse des données, évaluant l'association d'un AVK et d'un AAP comparée à la bithérapie AAP, en prévention secondaire de l'IDM, chez des patients ayant une coronaropathie non stentée a montré :

- une absence de différence significative pour le risque thromboembolique
- une absence de différence significative pour les décès toute cause
- une diminution significative du risque d'AVC ischémique par l'association d'un AVK et d'un AAP
- au prix d'une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure extra-crâniale.

Elle a conclu à une supériorité de l'association d'AVK et d'aspirine comparée à la bithérapie AAP.

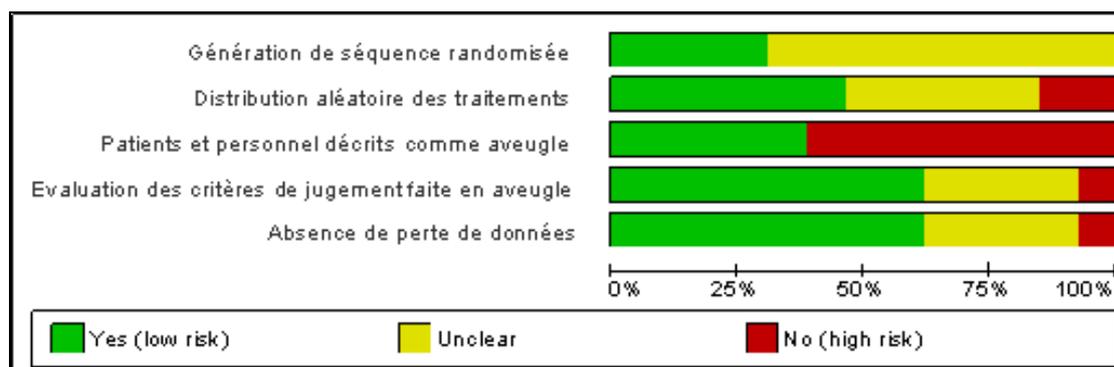


Figure 24 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (treize essais) représentée en pourcentage.

Dans leur méta-analyse, Testa et al en 2007 (47), ont fait une comparaison indirecte ajustée permettant de confronter l'association de warfarine (INR 2,0-3,0) et d'aspirine à l'association de clopidogrel et d'aspirine, chez des patients atteints d'une coronaropathie non stentée.

Ils ont inclus les dix essais de la méta-analyse d'Andreotti et al(38).

Leur recherche a permis d'inclure trois essais randomisés supplémentaires afin de constituer le groupe association clopidogrel-aspirine.

La synthèse de données des treize essais portant sur 69741 patients a montré :

- une absence de différence significative pour le critère de jugement principal composite « événements cardiovasculaires majeurs » (décès, infarctus du myocarde, AVC), le décès toute cause et l'infarctus du myocarde (respectivement [OR 0,84 IC 95% (0,71-1,20) p =0,2], [OR 1,06 IC 95% (0,85-1,31) p =0,5], [OR 0,9 IC 95% (0,66-1,24) p =0,6])

- une diminution significative du risque d'AVC ischémique par l'association warfarine plus aspirine [OR 0,53 IC 95% (0,31-0,88) p =0,03]
- une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure par l'association warfarine plus aspirine [OR 1,9 IC 95% (1,2-2,8) p=0,005].

b. AAP et ACOD

i. ACOD + 1 ou 2 AAP < 1 ou 2 AAP

La recherche a retrouvé :

- deux méta-analyses portant sur les mêmes essais (48) (49).
- un essai randomisé inclus dans ces méta-analyses (50).

Pour la prévention secondaire de la coronaropathie instable non stentée, la synthèse des données a conclu à une absence de bénéfice de l'association d'un ACOD à une mono ou une bithérapie AAP, comparée à la mono ou bithérapie AAP seule. Le risque hémorragique de cette association dépassait nettement le bénéfice ischémique.

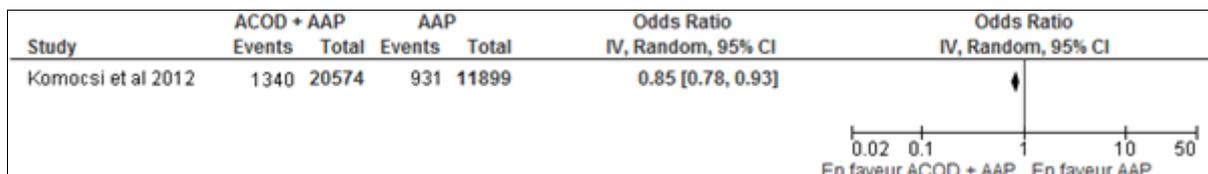


Figure 25 : Forest plot Bithérapie (ACOD + AAP) versus monothérapie AAP. Critère de jugement : Evènements thromboemboliques.

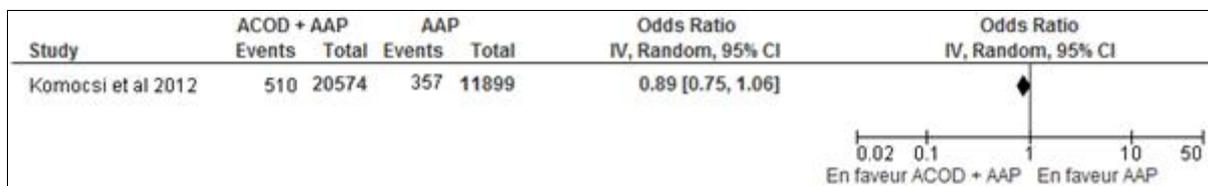


Figure 26 : Forest plot Bithérapie (ACOD + AAP) versus monothérapie AAP. Critère de jugement : Mortalité Totale.

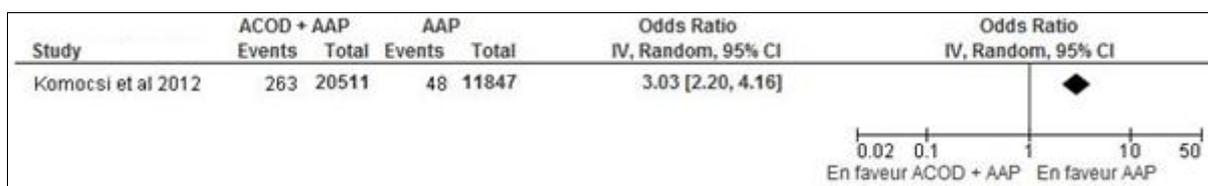


Figure 27 : Forest plot Bithérapie (ACOD + AAP) versus monothérapie AAP. Critère de jugement : Hémorragie majeure

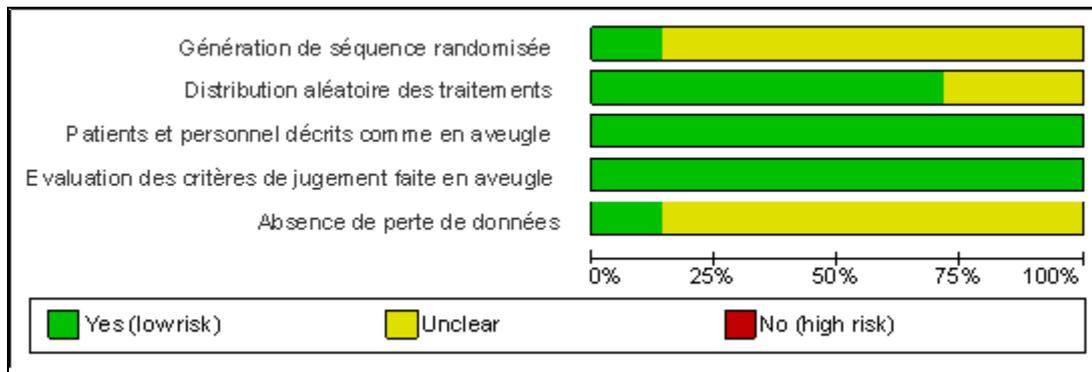


Figure 28 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (cinq essais) représentée en pourcentage.

En 2012, Oldgren et al (48) ont inclus sept essais thérapeutiques randomisés comparant l'association d'ACOD et d'AAP (en mono ou bithérapie, aspirine et clopidogrel principalement) au traitement AAP seul chez des patients atteints de coronaropathie instable non stentée (données non disponibles pour la réalisation d'un forrest plot).

La synthèse des données de ces essais, incluant 30 866 patients (4135 recevant une monothérapie AAP, 26731 recevant une bithérapie AAP), a montré :

- en cas de monothérapie AAP, une diminution des événements ischémiques dans le groupe association ACOD-AAP [HR 0.70, IC 95% (0.59-0.84)] et une augmentation des événements hémorragiques [HR 1.79, IC 95% (1.54-2.09)]
- en cas de bithérapie AAP, une diminution des événements ischémiques dans le groupe association ACOD-AAP [HR 0.87, IC 95% (0.80-0.95)] et une augmentation importante des événements hémorragiques [HR 2.34, IC 95% (2.06-2.66)].

Les seuils de significativité n'ont pas été publiés.

En 2012, Komocsi et al (49) ont inclus dans leur méta-analyse les mêmes essais que celle d'Oldgren et al. Elle comparait l'association d'ACOD et d'AAP (en mono ou bithérapie sans distinction cette fois-ci) au traitement AAP seul, chez des patients atteints de coronaropathie instable non stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 31286 patients, a montré que l'association ACOD-AAP :

- diminuait de manière non significative la mortalité totale [OR 0.89 IC 95% (0.75 – 1.06) p=0.22]
- diminuait de manière non significative les événements thromboemboliques [OR 0.86 IC 95% (0.79 – 0.94) p<0.001]
- augmentait de manière significative les événements hémorragiques majeurs [OR 3.03 IC 95 2.20 – 4.16 p<0.01].

VI. Gestion du traitement antithrombotique après un infarctus du myocarde :

coronaropathie stentée

a. Coronaropathie stentée instable

i. Chez des patients ne nécessitant pas d'ACO (AVK ou ACOD) au long cours

La recherche a retrouvé :

- une méta-analyse (51)
- deux essais thérapeutiques randomisés (8) (11).

- **La synthèse des données a conclu à une supériorité de la bithérapie AAP (ticlopidine plus aspirine), par rapport à l'association d'un AVK (INR 2.0-4.5) et d'aspirine à faible dose, en prévention secondaire de l'IDM, pour des patients ayant une coronaropathie instable stentée (cf VI.a.i.1 et 2).**
- **La synthèse des données a conclu à un bénéfice de l'association 2 AAP-ACOD (notamment avec le Rivaroxaban à 2.5 mg deux fois par jour), par rapport à 2 AAP, en prévention secondaire de l'IDM, pour des patients ayant une coronaropathie instable stentée (cf VI.a.i.3).**

1. 1 AAP est équivalent à AVK + 1 AAP

En 1999, Machraoui et al (8) ont réalisé un essai thérapeutique randomisé monocentrique ouvert, en intention de traiter, comparant l'association de la coumadine (INR 3.5-4.5) et de l'aspirine à de l'aspirine seule, chez 164 patients ayant bénéficié d'une coronarographie avec pose de stent après IDM. La durée de suivi était de 3 mois.

L'étude n'a pas montré de supériorité de l'aspirine par rapport à l'association, pour le critère de jugement principal (décès, occlusion coronarienne sub-aigue, infarctus du myocarde, pontage coronarien en urgence, coronarographie récurrente, hémorragie majeure, complication vasculaire périphérique nécessitant une transfusion ou une intervention chirurgicale hémostatique) et secondaire (événement cardiaque, effet secondaire iatrogène, re-sténose à 3 mois de suivi).

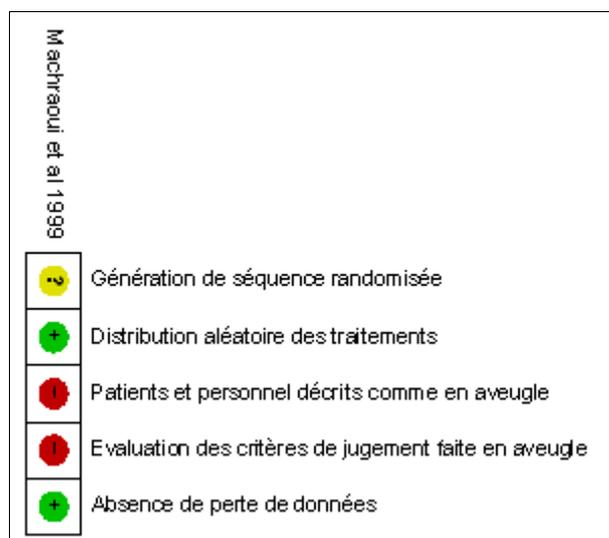


Figure 29 : Evaluation des biais de l'essai de Machraoui et al 1999

2. 2 AAP > AVK + AAP

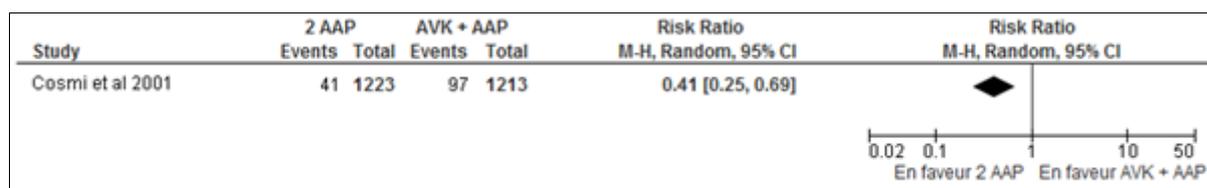


Figure 30 : Forest plot Bithérapie AAP versus Bithérapie AAP + AVK (INR 2,0-4,5). Critère de jugement : Evènements cardiovasculaire ischémiques majeurs.

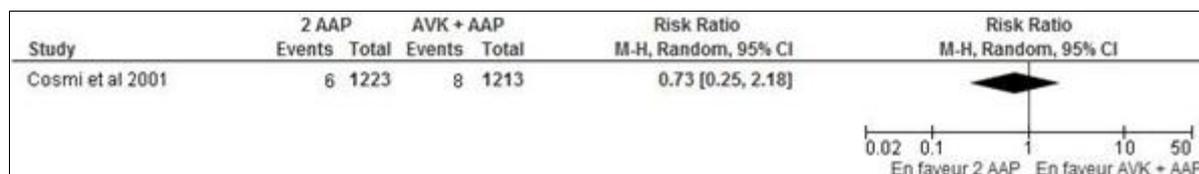


Figure 31 : Forest plot Bithérapie AAP versus Bithérapie AAP + AVK (INR 2,0-4,5). Critère de jugement : Mortalité totale.

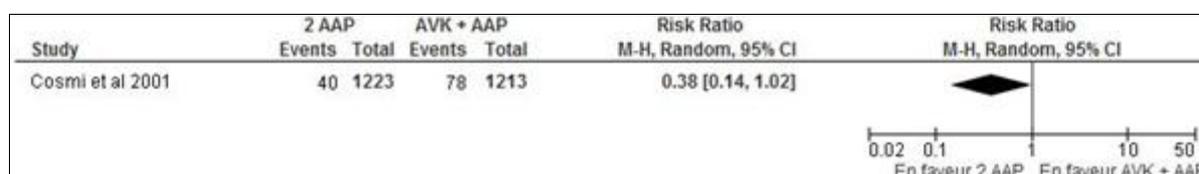


Figure 32 : Forest plot Bithérapie AAP versus Bithérapie AAP + AVK (INR 2,0-4,5). Critère de jugement : Hémorragie majeure.

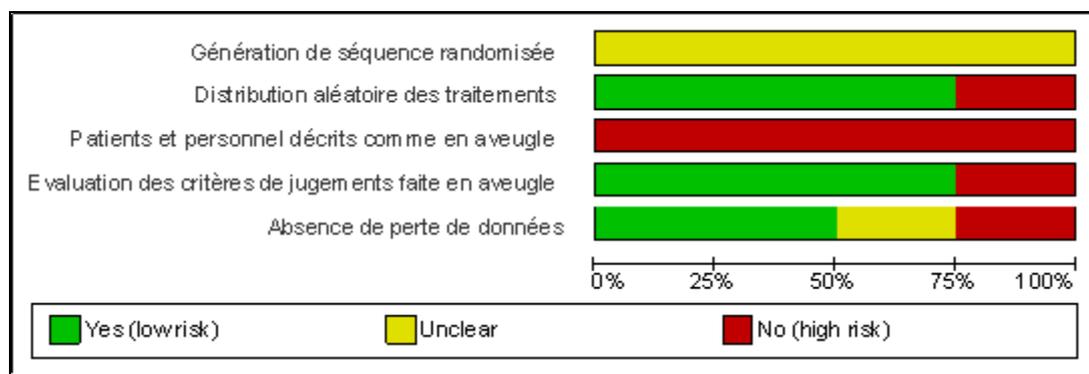


Figure 33 : Evaluation des biais des essais de Cosmi et al 2001 (quatre essais) représentée en pourcentage.

En 2001, Cosmi et al (51) ont inclus dans leur méta-analyse 4 essais thérapeutiques randomisés comparant la bithérapie AAP (Ticlopidine plus aspirine) à l'association d'un AVK (INR 2-4.5) et d'aspirine, chez des patients atteints de coronaropathie instable stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 2436 patients, a montré que la bithérapie AAP :

- diminuait significativement le risque d'évènements cardio-vasculaires ischémiques majeurs [RR 0.41, IC95% (0.25-0.69)]
- diminuait non significativement le risque d'hémorragies majeures [RR 0.38, IC 95% (0.14-1.02)]
- diminuait non significativement le risque de mortalité totale [RR 0.73, IC 95% (0.25-2.18)].

3. 2 AAP + ACOD > 2 AAP

La recherche a retrouvé un essai thérapeutique randomisé.

En 2013, Gibson et al (11) ont réalisé un essai thérapeutique de phase III, randomisé, en double aveugle, contre placebo, multicentrique, incluant 9361 patients, en prévention secondaire de l'IDM chez des patients ayant une coronaropathie stentée. Il comparait l'association de rivaroxaban (2.5 mg deux fois par jour ou 5 mg deux fois par jour), d'aspirine et d'une thiénoopyridine, à l'association d'aspirine et de thiénoopyridine, avec un suivi de 2 ans.

L'association ACOD-2 AAP permettait une diminution de la thrombose de stent :

- 1.5% dans le groupe Rivaroxaban (2.5 mg et 5 mg) contre 1.9% dans le groupe placebo (HR 0.65, IC 95 0.46 – 0.93, p=0.017)
- 1.5% dans le groupe Rivaroxaban 2.5 mg contre 1.9% dans le groupe placebo (HR 0.61, IC 95 0.39 – 0.94, p=0.023)
- 1.5% dans le groupe Rivaroxaban 5 mg contre 1.9% dans le groupe placebo (HR 0.70, IC 95 0.46 – 1.06, p=0.089).

Elle permettait également une diminution de la mortalité pour les patients recevant la dose de 2.5 mg de rivaroxaban, deux fois par jour, associée à une bithérapie AAP [HR: 0.56; IC 95%: (0.35-0.89); p = 0.014].

Aucune donnée concernant la survenue d'hémorragies majeures n'a été publiée.

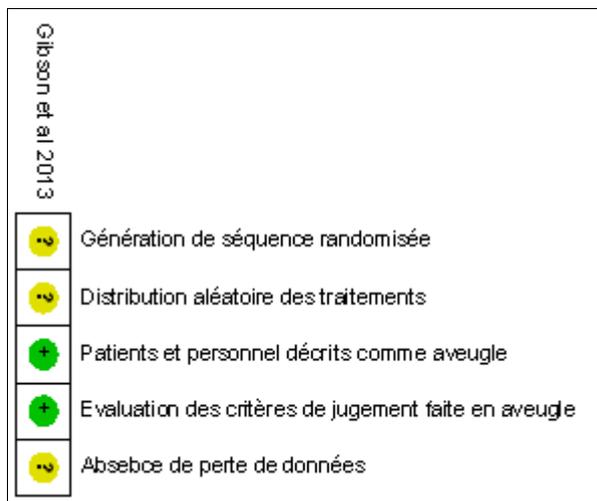


Figure 34 : Evaluation des biais de l'essai Gibson et al 2013

ii. Chez des patients nécessitant des ACO au long cours (valve cardiaque mécanique, ACFA Chads2Vasc ≥ 2 , MTEV < 6 mois), dans l'année de la pose du stent

1. 2 AAP (Aspirine + ticlopidine) est équivalent à AVK + 1 AAP

La recherche a retrouvé une méta-analyse (52).

La synthèse des données a montré, pour des patients ayant une coronaropathie instable stentée et une indication à la prise d'AVK (MTEV < 6 mois, ACFA CHADS2VASC > 2 , ou porteurs d'une valve cardiaque mécanique), que l'association d'un AVK et d'un AAP était une alternative acceptable à la bithérapie AAP.

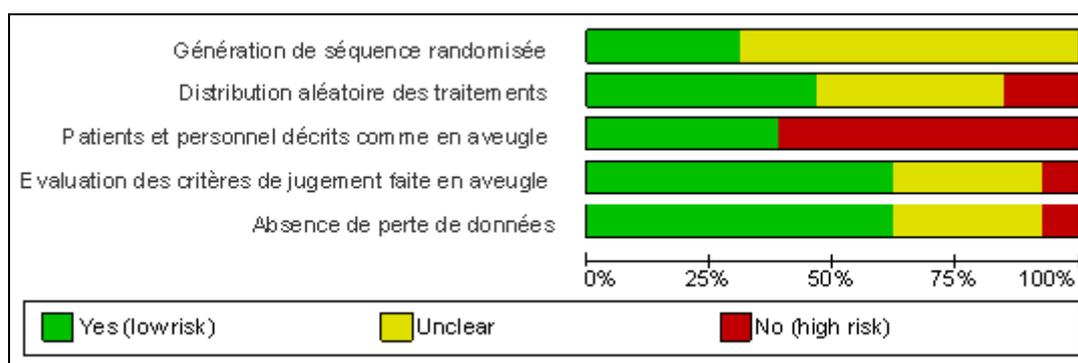


Figure 35 : Evaluation par les deux auteurs des biais de l'ensemble des essais inclus dans les « forrest plot » (treize essais) représentée en pourcentage.

En 2005, Rubboli et al (52) ont inclus dans leur méta-analyse quatre essais (les mêmes que la méta-analyse de Cosmi et al (51)), comparant la bithérapie AAP (Ticlopidine plus aspirine) à l'association d'un AVK (INR 2-4.5) et d'aspirine, chez des patients atteints de coronaropathie instable stentée. La synthèse des données de ces essais, incluant 2436 patients, a montré que l'association était une alternative acceptable à la bithérapie AAP chez ces patients, s'ils présentaient également une MTEV < 6 mois, une ACFA CHADS2VASC > 2 , ou s'ils étaient porteurs d'une valve cardiaque mécanique.

2. AVK + 2 AAP $>$ 2 AAP (Aspirine + clopidogrel)

La recherche a retrouvé trois méta-analyses (53) (54) (55).

En prévention secondaire de la coronaropathie instable stentée, la synthèse des données a montré que l'association AVK + 2 AAP permettait :

- une diminution significative de la mortalité totale
- une diminution significative de la survenue d'évènements thromboemboliques majeurs
- au prix d'une augmentation significative de la survenue d'hémorragies majeures.

Elle a conclu à un bénéfice à l'association d'un AVK (INR 2.0-3.0) à une bithérapie AAP (aspirine faible dose plus clopidogrel), par rapport à la bithérapie AAP seule (aspirine faible dose plus clopidogrel).

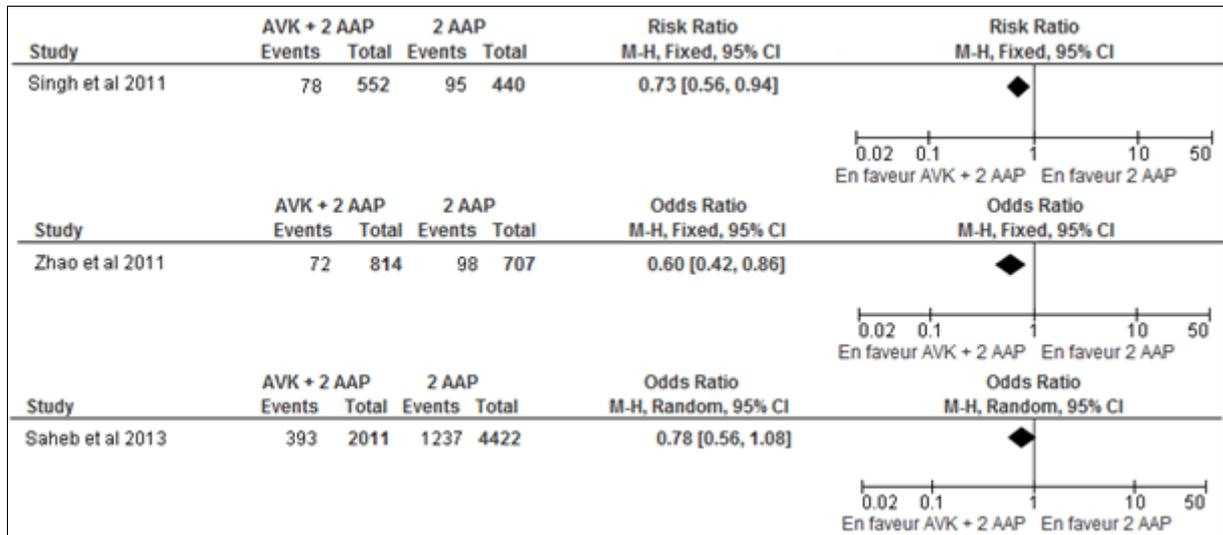


Figure 36 : Forest plot Bithérapie AAP versus AVK (INR 2,0-3,0). Critère de jugement : Evènements thromboemboliques «majeurs».

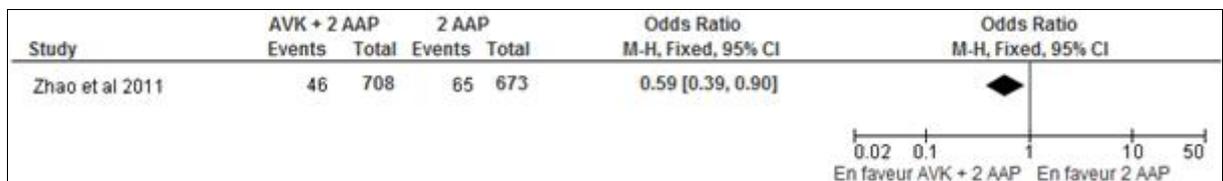


Figure 37 : Forest plot Bithérapie AAP versus AVK (INR 2,0-3,0). Critère de jugement : Mortalité totale.

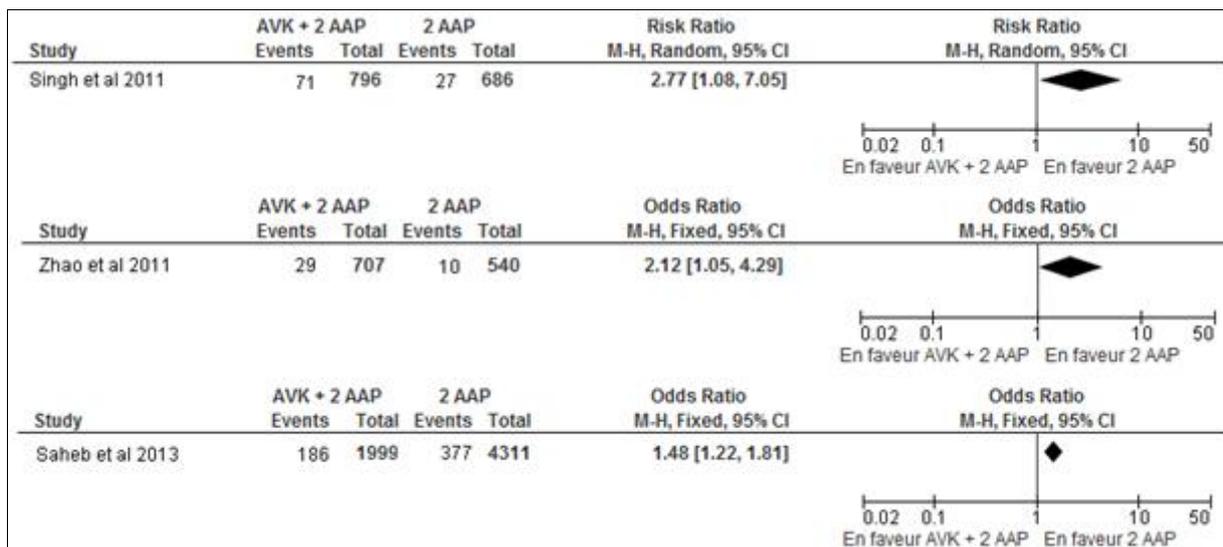


Figure 38 : Forest plot Bithérapie AAP versus AVK (INR 2,0-3,0). Critère de jugement : Hémorragie majeure.

En 2011, Singh et al (53) ont inclus dans leur méta-analyse six essais (cinq essais rétrospectifs et un essai prospectif non randomisé) comparant l'association d'un AVK (INR cible 2-3 pour deux essais, non précisés pour quatre essais) et d'une bithérapie AAP (aspirine et clopidogrel) à l'AVK seul, chez des patients atteints de coronaropathie instable stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 1482 patients, a montré que l'association AVK + 2 AAP :

- diminuait significativement les évènements cardio-vasculaires majeurs (décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation, thrombose de stent, complications thromboemboliques) [RR 0.72, IC 95% (0.56-0.94), p=0.01]
- augmentait significativement les hémorragies majeures [RR 2.74, IC 95% (1.08-6.98), p=0.002].

En 2011, Zhao et al (54) ont inclus dans leur méta-analyse neuf essais (les six essais de la méta-analyse de Singh et al (53) plus trois essais rétrospectifs) comparant l'association d'un AVK (INR cible 2-3 pour quatre essais, non précisés pour cinq essais) et d'une bithérapie AAP (aspirine et clopidogrel) à l'AVK seul, chez des patients atteints de coronaropathie instable stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 1996 patients, a montré que l'association AVK + 2 AAP :

- diminuait significativement les évènements cardio-vasculaires majeurs [OR 0.6, IC 95% (0.42-0.86), p=0.05]
- diminuait significativement la mortalité toute cause [OR 0.59, IC 95% (0.39-0.90), p=0.01]
- augmentait significativement les hémorragies majeures au cours des 6 premiers mois de traitement [OR 2.12, IC 95% (1.05-4.29), p=0.04].

En 2013, Saheb et al (55) ont inclus dix essais (six essais rétrospectifs et quatre essais prospectifs non randomisés) comparant l'association d'un AVK (INR cible 1.8-2.9 pour trois essais, non précisés pour sept essais) et d'une bithérapie AAP (aspirine et clopidogrel), à l'AVK seul, chez des patients atteints de coronaropathie instable stentée.

La synthèse des données de ces essais, incluant 6296 patients, a montré que l'association AVK + 2 AAP :

- diminuait de manière non significative la survenue des évènements cardio-vasculaires majeurs (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose de stent, revascularisation de la coronaire malade, accidents hémorragiques) [OR 0.76 CI 95% (0.54-1.07), p=0.11]
- diminuait de manière non significative la survenue des IDM [OR 0.57, IC 95% (0.22-1.50), p=0.26] et des thromboses de stent [OR 0.63, IC 95% (0.32-1.22), p=0.17]
- diminuait de manière significative la survenue des AVC ischémiques [OR 0.27, IC 95% (0.13-0.57), p=0.0006]
- augmentait de manière significative la survenue des hémorragies majeures [OR 1.47, IC 95% (1.22-1.78), p < 0.0001] et des hémorragies mineures [OR 1.55, IC 95% (1.07-2.24), p=0.02].

3. AVK + 1 AAP (clopidogrel) > AVK + 2 AAP

La recherche a permis de retrouver un essai thérapeutique randomisé (10).

En prévention secondaire de la coronaropathie instable stentée, la synthèse des données a montré que l'association d'un AVK et d'un AAP, comparée à l'association d'un AVK à 2 AAP, permettait une diminution significative:

- de la survenue d'évènements hémorragiques
- de la survenue d'évènements ischémiques (décès, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique, revascularisation de la coronaire traitée, thrombose de stent)
- de la mortalité toute cause.

Elle a conclu à une supériorité de l'association d'un AVK (INR 2.0-3.0) et de clopidogrel, comparée à la même association plus de l'aspirine à faible dose.



Figure 39 : Evaluation des biais selon le «Cochrane tool for assessing risk of biais».

En 2013, Dewilde et al (10) ont réalisé un essai thérapeutique randomisé multicentrique, contrôlé, ouvert, comparant l'association d'un AVK (INR 2.0) et de clopidogrel (75 mg/jour), à l'association d'un AVK (INR 2.0), de clopidogrel (75 mg/jour) et d'aspirine (80-100 mg/jour), incluant 573 patients atteints de coronaropathie instable stentée.

La durée de suivi était de un an.

Comparée à la trithérapie, la bithérapie permettait une diminution significative:

- du critère composite principal (hémorragie mineure, modérée, majeure) [HR 0.36, IC 95% (0.26-0.56), $p < 0.0001$]
- du critère composite secondaire (décès, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique, revascularisation de la coronaire traitée, thrombose de stent) [HR 0,60, IC 95% (0,38-0,94) $p = 0,025$]
- de la mortalité toute cause [HR 0,39, IC 95% (0,16-0,93) $p = 0,027$].

b. Coronaropathie stentée stable

i. Chez des patients nécessitant un AVK au long cours (valve cardiaque mécanique, ACFA Chads2Vasc ≥ 2 , MTEV < 6mois)

La recherche n'a retrouvé aucune méta-analyse, revue systématique ou essai thérapeutique randomisé sur cette situation clinique.

Les recommandations les plus adaptées semblent être celles du journal CHEST (56) et de la société européenne de cardiologie (1) :

- pour les patients présentant une fibrillation auriculaire CHADS2VASC ≥ 2 (par extension toute autre pathologie nécessitant formellement la prise d'un anticoagulant oral) et une coronaropathie stable (*cf définition annexe 1*), les sociétés savantes suggèrent une dose ajustée d'AVK (INR cible 2-3) plutôt que l'association d'une dose ajustée d'AVK et d'aspirine.

ii. Chez des patients ne nécessitant pas d'AVK au long cours

La recherche n'a retrouvé aucune méta-analyse, revue systématique ou essai thérapeutique randomisé sur cette situation clinique.

Les recommandations les plus adaptées semblent être celles du journal CHEST (56) et de l'ESC (1) :

- pour les patients atteints d'une coronaropathie stable stentée sans indication formelle d'AVK, les sociétés savantes suggèrent de l'aspirine à faible dose au long cours.

Discussion

Notre objectif était de définir les situations où l'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire a prouvé un bénéfice et d'en déduire la stratégie thérapeutique.

Synthèse

Il existe un nombre limité d'indications pour lesquelles l'association d'un anticoagulant oral et d'un antiagrégant plaquettaire pourrait être bénéfique au patient.

Elles concernent le patient :

- porteur d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique (Grade A).
- ayant une coronaropathie instable stentée, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, avec une indication formelle d'anticoagulant oral type AVK (Grade A).
- atteint d'une AOMI avec une indication formelle d'anticoagulant oral type AVK (Grade C).

A l'inverse, les situations pour lesquelles l'association d'un ACO AVK et d'un AAP n'est pas bénéfique au patient sont :

- la coronaropathie instable stentée, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, sans indication formelle d'anticoagulant oral type AVK. Le traitement proposé est la bithérapie antiagrégante plaquettaire (aspirine et clopidogrel).
- l'AOMI. Le traitement proposé est l'antiagrégant plaquettaire.
- l'ACFA CHA2DS2-VASC ≥ 1 . Le traitement proposé est l'anticoagulant oral.

Ces propositions doivent être adaptées au risque thromboembolique et hémorragique de chaque patient.

Selon les recommandations actuelles de l'ESC (1), le traitement de référence pour les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique est l'AVK (INR 2,5-4,0) (Grade B). L'ajout d'aspirine à faible dose est proposé aux patients atteints d'athérosclérose ou ayant un évènement thromboembolique malgré un traitement adapté (Grade C).

Nos résultats rejoignent l'*American Heart Association* (57) qui recommande l'association d'AVK à dose efficace et d'aspirine chez tous les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque (Grade A).

Les recommandations actuelles concernant le traitement de l'ACFA CHADS2VASC2 ≥ 1 rejoignent nos résultats. Le traitement anticoagulant oral seul (AVK INR 2-3 ou ACOD) reste le traitement de référence. Cependant, d'après notre recherche, la supériorité d'un AVK seul par rapport à un traitement AVK (INR 2-3) associé à de l'aspirine ne se base que sur un seul essai randomisé (32), étudié dans trois méta-analyses (16) (17) (27). Cet essai de bonne qualité (score JADAD =3) n'a inclus que 157

patients, le recrutement ayant dû être interrompu pour raisons financières. A ce stade, il n'existait pas de différence significative, ni sur le risque thromboembolique, ni sur les hémorragies majeures. Seule l'incidence des ecchymoses et des hémorragies sous conjonctivales était significativement augmentée dans le groupe association.

Pour la prévention des complications cardio-vasculaires chez les patients atteints d'AOMI, la littérature montre une supériorité des AAP par rapport aux AVK, (58) et (59). Pour cette situation, notre recherche n'a retrouvé que deux essais randomisés (9) (12), démontrant une supériorité de la monothérapie AAP face à son association à un AVK. Bien que l'AOMI puisse être considérée comme facteur aggravant de la coronaropathie, sa prévention secondaire par un anticoagulant oral seul n'est pas suffisante chez un patient qui a par ailleurs une indication préalable aux anticoagulants oraux. En conséquence, selon ces résultats, un patient présentant une indication formelle d'anticoagulant oral et une AOMI doit être traité par l'association d'un AVK à dose efficace et d'un AAP.

Les résultats traitant de la coronaropathie s'appliquent en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

Pour la coronaropathie non stentée, en prévention secondaire, nos résultats sont basés sur 5 méta-analyses (34) (35) (36) (37) (38). Les essais thérapeutiques inclus dans ces méta-analyses présentent des durées de suivi variables (dans l'année d'un IDM à plus d'un an), ne nous permettant pas de faire une distinction entre la coronaropathie stable ou instable. Ils montrent une supériorité de l'AVK (INR 2-3 ou haute intensité) associé à de l'aspirine faible dose, comparé à l'aspirine seule, pour la prévention des événements thromboemboliques et de la mortalité, au prix d'un risque d'hémorragie majeure augmenté.

Par ailleurs, deux autres méta-analyses (16) (17) concluent à une absence de différence significative entre l'association d'un AVK à dose modérée (INR 2.0-3.0) et d'aspirine faible dose, comparée à l'AVK seul, à dose modérée ou élevée (INR 2.0-4.8). Ainsi, un patient présentant une coronaropathie non stentée ne nécessite pas la prise ajoutée d'aspirine à faible dose.

En conséquence, en prévention secondaire de l'IDM, le patient atteint de coronaropathie non stentée pourrait ne prendre qu'un anticoagulant oral type AVK. Le choix thérapeutique doit prendre en compte le risque hémorragique, thromboembolique et l'indication préalable d'un ACO pour chaque patient.

Ces résultats rejoignent les recommandations actuelles de l'ESC (1) (Grade C) et de la CHEST (56) (Grade C) qui proposent l'arrêt de l'aspirine chez un patient ayant une coronaropathie stable (stentée ou non) et une indication préalable à un traitement anticoagulant oral.

Pour les patients sans indication préalable à un traitement anticoagulant oral, l'ESC (1) et la CHEST (56) recommandent l'aspirine à faible dose au long cours (grade A). Selon l'ESC (1), la coronaropathie non stentée instable doit être traitée par deux AAP (Grade C). Notre recherche n'ayant

pas pour objectif de comparer des monothérapies, les résultats présentés ci-dessus ne permettent pas de remettre en cause ces recommandations.

Nos résultats ne montrent aucun intérêt à associer un ACOD à un AAP dans la coronaropathie non stentée. Le bénéfice ischémique est nettement dépassé par le sur-risque hémorragique (48)(49).

Pour la coronaropathie stentée instable, après infarctus du myocarde, chez un patient sans indication formelle d'ACO, nos résultats basés sur une méta-analyse (51) rejoignent les recommandations de l'ESC (1). La bithérapie AAP est à prolonger pendant un an (Grade C) avec un minimum d'un mois pour les stents nus (Grade C) et de six mois pour les stents actifs (Grade B). Elle est supérieure à l'association d'un AVK et d'un AAP.

Pour la coronaropathie stentée instable, après infarctus du myocarde, nos résultats ne retrouvent qu'un seul article (11) comparant l'association d'un ACOD (rivaroxaban 2.5 mg deux fois par jour) et d'une bithérapie AAP, à une bithérapie AAP. Ce dernier est en faveur de l'association de traitement, bien qu'aucune donnée ne soit disponible concernant le risque hémorragique. Par ailleurs, d'après Mega et al 2012 (60), cette association augmente nettement la survenue des hémorragies majeures. Face à ces résultats conflictuels, des recherches complémentaires semblent nécessaires. Ainsi, nous ne ferons pas de proposition dans cette situation.

Chez les patients ayant une indication d'anticoagulation orale et atteints d'une coronaropathie stentée instable, les recommandations de l'ESC (1) préconisent l'association de deux AAP à un AVK (Grade C). La bithérapie AAP doit être la plus courte possible (Grade C).

L'essai de Dewilde et al en 2013(10) (score Jadad 4/5) montre que l'association d'un AVK au clopidogrel est supérieure à la trithérapie, immédiatement après la pose de stent et au long cours.

Notre recherche n'a pas retrouvé d'articles concernant la sténose carotidienne, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Pour l'insuffisance cardiaque, deux essais ont été retrouvés (29) (32). Ces essais évaluaient l'association d'un AVK à un AAP, face à un AVK seul, dans l'ACFA à haut risque thromboembolique. L'insuffisance cardiaque n'était pas étudiée en tant que pathologie spécifique mais bien comme un facteur de risque thromboembolique permettant le calcul du score CHADS2VACS2.

Concernant les ACOD, hormis pour la coronaropathie, aucun article n'a été retrouvé pour les autres pathologies étudiées.

Limites de l'étude

La méthode de revue systématique présente des imperfections.

L'équation de recherche est construite de manière empirique.

Cependant, la réalisation de deux équations de recherche distinctes pour deux bases de données minimise le biais de sélection.

La base de données EMBASE n'a pas été consultée. La recherche a été complétée par une exploration manuelle des références des études incluses.

Trois articles, retrouvés sur la Cochrane Library, n'ont pas pu être récupérés et analysés.

Les études ne présentant pas de résumé sur les bases de données ont été exclues, comme les articles écrits dans une autre langue que le français ou l'anglais.

Les chercheurs connaissaient le nom de la revue et les auteurs des articles lors de la sélection.

Il est possible que ces restrictions induisent un biais de sélection.

Le biais de publication n'a pas pu être évalué. Nous avons essayé de le minimiser en consultant différentes bases de données, dont clinicaltrials.gov et par la recherche manuelle des références des articles inclus.

La recherche retrouve de nombreuses méta-analyses. Leurs populations ne sont pas strictement identiques, mais pour chaque pathologie étudiée, les résultats ne sont pas conflictuels. Leur association est donc possible.

L'avantage d'une revue systématique est de prendre en compte un grand nombre d'études et donc une grande variété de patients. Ainsi, nos résultats sont applicables à une population plus large que ne le seraient ceux de chaque essai pris individuellement.

Les critères de jugement (événement thromboembolique, mortalité totale et hémorragie majeure) retenus pour notre travail l'ont été après la recherche préalable de GO dans son mémoire de DES. Ils ont été retrouvés dans la majorité des études incluses.

Bien qu'ils ne soient pas strictement identiques au travers des articles inclus, leurs données ont été intégrées dans nos résultats. Par exemple, certaines études présentaient des critères composites intégrant le risque thromboembolique et la mortalité totale. D'autres avaient une définition du risque d'hémorragie majeure différente.

Ces simplifications peuvent être responsables d'un biais d'interprétation.

Comparaison avec la littérature et perspectives

La majorité de nos résultats rejoignent les recommandations des différentes sociétés savantes (ESC CHEST AHJ).

Ce travail de recherche montre une divergence dans l'usage des antithrombotiques entre la pratique quotidienne et les données validées par la science pour les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique cardiaque et soulève des questions sur la prévention secondaire d'un infarctus du myocarde.

Nous relevons également un manque de données traitant de l'association d'antithrombotiques dans des pathologies courantes comme l'ACFA, l'AOMI, la sténose carotidienne et la maladie thromboembolique veineuse.

Dans la littérature, une étude présentait la même problématique que la nôtre (61). Sous sa forme d'article, elle ne décrivait pas de méthodologie détaillée, notamment pour la recherche bibliographique. Dans les pathologies qui nous concernaient, les références de cette étude ont toutes été retrouvées par notre recherche. Nous avons trouvé des essais supplémentaires qui étayaient et complètent ces résultats.

La prescription des ACOD, alternative aux AVK, est de plus en plus fréquente, et s'étend à de nouvelles indications.

Notre recherche tend à montrer une absence de bénéfice à l'association d'ACOD et d'AAP, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, pour la coronaropathie non stentée.

Il y aurait un bénéfice à l'association d'un ACOD aux AAP, en prévention secondaire de l'IDM, pour les patients atteints de coronaropathie stentée instable. Ces résultats sont de faible niveau de preuve et des recherches complémentaires paraissent nécessaires.

En l'état, aucune donnée n'est disponible pour les autres pathologies étudiées. Compte tenu de l'importance de la recherche dans ce domaine, l'actualisation de ce travail pourrait se révéler pertinente.

Certaines décisions restent difficiles, le but étant d'optimiser le traitement au cas par cas, en fonction de la balance entre le risque de la pathologie à traiter et les effets secondaires des traitements. Il existe des scores prédictifs validés qui peuvent aider le médecin, en individualisant le risque de survenue de complications d'une pathologie donnée. C'est le cas du score CHADSVACS qui évalue le risque thromboembolique chez un patient présentant une ACFA. De même, il existe des scores permettant d'évaluer le risque hémorragique d'un patient. Le score HAS-BLED est à l'heure actuelle le plus souvent cité. La combinaison des scores CHADS VASC, HAS-BLED et des résultats de notre travail de recherche, synthétisé sous la forme d'un tableau d'aide à la prescription (*cf figure 40*) permettrait d'optimiser le traitement pour les situations thérapeutiques conflictuelles.

Ce travail de recherche fournit aux patients une information éclairée en accord avec les données récentes de la science. Ces données permettront au patient et au médecin de faire le choix thérapeutique le plus adapté afin de construire une alliance thérapeutique de qualité.

PATHOLOGIES	Coronaropathie stentée instable	Coronaropathie stentée stable	AOMI	Prothèse valvulaire biologique > 3 mois	Coronaropathie non stentée instable et stable	ACFA à haut risque TE	Prothèse valvulaire biologique < 3 mois	MTEV < 6 mois	Prothèse valvulaire mécanique
Coronaropathie stentée instable	AAP		AAP	AAP		AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + APP
Coronaropathie stentée stable		AAP	AAP	AAP		AVK	AVK	AVK	AVK + AAP
AOMI	AAP	AAP	AAP	AAP	AAP	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP
Prothèse valvulaire biologique > 3 mois	AAP	AAP	AAP	AAP	AAP	AVK		AVK	
Coronaropathie non stentée instable et stable			AAP	AAP	AAP	AVK	AVK	AVK	AVK + AAP
ACFA à haut risque TE	AVK + AAP	AVK	AVK + AAP	AVK	AVK	AVK ou ACOD	AVK	AVK	AVK + AAP
Prothèse valvulaire biologique < 3 mois	AVK + AAP	AVK	AVK + AAP		AVK	AVK	AVK	AVK	AVK + AAP
MTEV < 6 mois	AVK + AAP	AVK	AVK + AAP	AVK	AVK	AVK	AVK	AVK	AVK + AAP
Prothèse valvulaire mécanique	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP	AVK + AAP		AVK + AAP	AVK + AAP

Figure 40 : Outil d'aide à la prescription (Bleu : Grade A selon notre recherche ; Orange : Grade C selon notre recherche ; Vert : recommandations officielles)

TITRE : Quand associer anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires dans la pratique de la médecine générale : une revue de la littérature

THESE SOUTENUE PAR : Gabriel O'CONNELL et Yann PELTIER le 12/09/2014

Malgré un risque hémorragique augmenté, l'association de traitements antithrombotiques est courante chez des patients polyopathologiques ayant des indications distinctes d'anticoagulants oraux et d'antiagrégants plaquettaires.

Notre objectif, à partir d'une revue de la littérature, était de définir les situations où l'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire a prouvé un bénéfice, et la stratégie thérapeutique à en déduire.

Les bases de données MEDLINE, CENTRAL et clinicaltrials.gov ont été interrogées, retrouvant 1382 articles. Une lecture des titres et des résumés, puis des articles complets, a été faite de manière indépendante par les deux auteurs. Quarante six articles ont finalement été retenus, principalement des méta-analyses d'essais randomisés, pour l'élaboration des résultats.

Il existe un nombre limité d'indications pour lesquelles l'association d'un anticoagulant oral et d'un antiagrégant plaquettaire pourrait être bénéfique au patient.

Elles concernent le patient :

- porteur d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique (Grade A).
- ayant une coronaropathie instable stentée, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, avec une indication formelle d'anticoagulant oral type AVK (Grade A).
- atteint d'une AOMI avec une indication formelle d'anticoagulant oral type AVK (Grade C).

A l'inverse, les situations pour lesquelles l'association d'un anticoagulant oral et d'un antiagrégant plaquettaire ne serait pas bénéfique au patient sont :

- la coronaropathie instable stentée, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, sans indication formelle d'anticoagulant oral type AVK. Le traitement proposé est la bithérapie antiagrégante plaquettaire (aspirine et clopidogrel).
- l'AOMI. Le traitement proposé est l'antiagrégant plaquettaire.
- l'ACFA CHA2DS2-VASC ≥ 1 . Le traitement proposé est l'anticoagulant oral.

Ces propositions doivent être adaptées au risque thromboembolique et hémorragique de chaque patient.

Selon cette revue de la littérature, le traitement proposé en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, pour la coronaropathie non stentée, serait l'anticoagulant oral type AVK. Ce résultat ne rejoint pas les recommandations actuelles, qui préconisent l'antiagrégant plaquettaire.

De la même façon, pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, chez des patients présentant une coronaropathie stentée instable et une indication formelle d'anticoagulation, l'association d'un anticoagulant oral type AVK au clopidogrel semblerait être le traitement le plus adapté.

De nouvelles recherches, fondées sur les données récentes de la science, sont nécessaire pour valider ces données.

Il existe peu de données concernant l'association de traitement dans l'ACFA et l'AOMI. La réalisation d'essais randomisés de bonne qualité pourrait étayer les recommandations actuelles.

Finalement, l'association d'anticoagulants oraux directs et d'AAP reste peu étudiée à l'heure actuelle. Elle devrait être l'un des enjeux de la recherche dans les prochaines années.

MOTS CLES : Antiagrégant plaquettaire ; anticoagulant oraux; association de traitement ; coronaropathie ; artériopathie périphérique, fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire mécanique ; maladie thromboembolique veineuse ; sténose carotidienne ; insuffisance cardiaque.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 27/7/2014

LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE


CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL
et UNIVERSITAIRE de GRENOBLE
Pr Gérald VANZETTO
CARDIOLOGIE
PROFESSEUR GERALD VANZETTO

Bibliographie

1. ESC | Guidelines & Surveys | Welcome to the ESC Clinical Practice Guidelines section [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.escardio.org/guidelines>
2. RevMan 5 download and installation | Informatics & Knowledge Management Department [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
3. Consort - Welcome to the CONSORT Website [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.consort-statement.org/>
4. PRISMA [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.prisma-statement.org/>
5. Revue systématique | Centre Cochrane Français [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr/revue-syst%C3%A9matique>
6. 8 Assessing risk of bias in included studies [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. févr 1996;17(1):1-12.
8. Machraoui A, Germing A, von Dryander S, Lange S, Jäger D, Lemke B, et al. Comparison of the efficacy and safety of aspirin alone with coumadin plus aspirin after provisional coronary stenting: final and follow-up results of a randomized study. *Am Heart J*. oct 1999;138(4 Pt 1):663-669.
9. WAVE Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J*. janv 2006;151(1):1-9.
10. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 30 mars 2013;381(9872):1107-1115.
11. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, Bode C, Bassand J-P, Verheugt FWA, et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*. 23 juill 2013;62(4):286-290.
12. Li H, Zhang F, Liang G, Luo X, Zhang C, Feng Y, et al. A prospective randomized controlled clinical trial on clopidogrel combined with warfarin versus clopidogrel alone in the prevention of restenosis after endovascular treatment of the femoropopliteal artery. *Ann Vasc Surg*. juill 2013;27(5):627-633.
13. Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J*. sept 1995;130(3 Pt 1):547-552.

14. Massel D, Little SH. Risks and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* févr 2001;37(2):569-578.
15. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003464.
16. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med.* août 2004;19(8):879-886.
17. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 22 janv 2007;167(2):117-124.
18. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD003464.
19. Loewen P, Sunderji R, Gin K. The efficacy and safety of combination warfarin and ASA therapy: a systematic review of the literature and update of guidelines. *Can J Cardiol.* mai 1998;14(5):717-726.
20. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazziota A, Turpie AG. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant. *Circulation.* 1 nov 1996;94(9):2113-2116.
21. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med.* 19 août 1993;329(8):524-529.
22. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 1997;113(5):910-916.
23. Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 2000;35(3):739-746.
24. Pengo V, Palareti G, Cucchini U, Molinatti M, Del Bono R, Baudo F, et al. Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP). *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* juill 2007;13(3):241-248.
25. Van den Bergh PJPC, Kievit PC, Brouwer MA, Aengevaeren WRM, Veen G, Verheugt FWA. Prolonged anticoagulation therapy adjunctive to aspirin after successful fibrinolysis: from early reduction in reocclusion to improved long-term clinical outcome. *Am Heart J.* mars 2009;157(3):532-540.

26. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001938.
27. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, Cutting P, Mediouni M, Alikhanov S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* janv 2012;66(1):53-63.
28. Lane DA, Raichand S, Moore D, Connock M, Fry-Smith A, Fitzmaurice DA, et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl.* juill 2013;17(30):1-188.
29. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 7 sept 1996;348(9028):633-638.
30. Gulløvv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med.* 27 juill 1998;158(14):1513-1521.
31. Gulløvv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation.* Arch Intern Med. 28 juin 1999;159(12):1322-1328.
32. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, Sanchez P, Derumeaux G, Lecompte T, et al. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané; FFAACS). *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2001;12(3):245-252.
33. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 19 oct 2004;44(8):1557-1566.
34. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 1 déc 1999;282(21):2058-2067.
35. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 19 févr 2003;41(4 Suppl S):62S-69S.
36. Hackam DG, Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Semin Vasc Med.* août 2003;3(3):323-332.
37. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 16 août 2005;143(4):241-250.
38. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-

- analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* mars 2006;27(5):519-526.
39. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol.* 1 déc 1990;66(19):1287-1292.
 40. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation.* janv 1994;89(1):81-88.
 41. Williams MJ, Morison IM, Parker JH, Stewart RA. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol.* août 1997;30(2):364-369.
 42. Huynh T, Thérout P, Bogaty P, Nasmith J, Solymoss S. Aspirin, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 26 juin 2001;103(25):3069-3074.
 43. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE, Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 13 juill 2002;360(9327):109-113.
 44. Brouwer MA, Verheugt FWA. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation.* 19 mars 2002;105(11):1270-1274.
 45. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 26 sept 2002;347(13):969-974.
 46. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet.* 24 janv 1998;351(9098):233-241.
 47. Testa L, Zoccai GB, Porto I, Trotta G, Agostoni P, Andreotti F, et al. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 15 juin 2007;99(12):1637-1642.
 48. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jönelid B, Steg G, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* juin 2013;34(22):1670-1680.
 49. Komócsi A, Vorobcsuk A, Aradi D. New oral anticoagulants in acute coronary syndromes: what does a meta-analysis tell us?--Reply. *JAMA Intern Med.* 13 mai 2013;173(9):835.
 50. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with

antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 25 août 2011;365(8):699-708.

51. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002133.
52. Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology.* 2005;104(2):101-106.
53. Singh PP, Singh M, Bedi U, Molnar J, Arora R, Khosla S. Safety and efficacy of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients needing long-term anticoagulation. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* févr 2011;5(1):23-31.
54. Zhao H-J, Zheng Z-T, Wang Z-H, Li S-H, Zhang Y, Zhong M, et al. « Triple therapy » rather than « triple threat »: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest.* févr 2011;139(2):260-270.
55. Saheb KJ, Deng B, Hu Q, Xie S, Geng D, Nie R. Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* juill 2013;126(13):2536-2542.
56. CHEST Publications | Guidelines & Consensus Statements [Internet]. [cité 2 juill 2014]. Disponible sur: <http://journal.publications.chestnet.org/ss/guidelines.aspx>
57. Statement & Guideline Topics Q-Z [Internet]. [cité 2 juill 2014]. Disponible sur: http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsQ-Z/Statement-Guideline-Topics-Q-Z_UCM_322830_Article.jsp
58. Dutch oral anticoagulation trial - Springer [Internet]. [cité 2 juill 2014]. Disponible sur: http://link.springer.com/article/10.1007%2F978-94-007-2601-9_1
59. Dettori AG, Pini M, Moratti A, Paolicelli M, Basevi P, Quintavalla R, et al. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. The APIC Study Group. *Angiology.* avr 1989;40(4 Pt 1):237-248.
60. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 5 janv 2012;366(1):9-19.
61. Paikin JS, Wright DS, Eikelboom JW. Effectiveness and safety of combined antiplatelet and anticoagulant therapy: a critical review of the evidence from randomized controlled trials. *Blood Rev.* mai 2011;25(3):123-129.

Annexes

Annexe 1 : Protocole de la revue systématique.

1/ Titre

Quand associer anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires dans la pratique de la médecine générale : une revue de la littérature.

Informations sur le protocole

Chercheurs : Gabriel O'CONNELL, Yann PELTIER

Directeur de thèse : Alain EL SAWY

Dates : début du travail juin 2013, soutenance septembre 2014

2/Résumé

Contexte :

Les traitements antithrombotiques sont largement prescrits au sein d'une population de plus en plus âgée. Le médecin est souvent confronté à des situations cliniques nécessitant plusieurs antithrombotiques, conduisant à des associations dangereuses, parfois responsables d'hémorragies graves.

Objectif :

Définir les situations où l'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire a prouvé un bénéfice, chez des patients atteints d'une pathologie indiquant la prise d'antithrombotiques et les stratégies thérapeutiques à en déduire.

Sources de données :

Les bases de données MEDLINE, CENTRAL et clinicaltrials.gov seront interrogées.

Critères de sélection des études :

Les articles retenus seront des essais thérapeutiques randomisés, méta-analyses et des revues systématiques, publiés en langue anglaise et française, entre le premier janvier 1980 et le quatre mai 2014. Une recherche manuelle des références de chaque essai randomisé, revue systématique et méta-analyse sélectionnés sera effectuée.

Population :

Adultes atteints de pathologies indiquant la prise d'antithrombotiques.

Evaluation des articles et synthèse :

La validité interne des méta-analyses et des revues systématique sera évaluée par la grille *PRISMA 2009 checklist* puis retranscrite selon six critères définis par la Cochrane. Les biais seront recherchés dans tous les essais randomisés, y compris pour les essais inclus dans les méta-analyses et revues systématiques sélectionnées par la recherche. Ils seront évalués à l'aide du *Cochrane risk of bias tool*. Chaque essai sera noté selon le score de qualité de *JADAD*. Un essai sera considéré de basse qualité si le score est inférieur à 3 et de haute qualité si le score est supérieur ou égal à 3.

Résultats :

Les trois critères de jugement recherchés seront : les évènements thromboemboliques, les hémorragies majeures et la mortalité totale. Ils sont définis par l'ESC :

- La thromboembolie artérielle est la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable nécessitant une hospitalisation, d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident ischémique transitoire ou d'une embolie artérielle systémique.
- La thromboembolie veineuse est la survenue d'une thrombose veineuse profonde périphérique ou d'une embolie pulmonaire.
- La mortalité est la survenue d'un décès quel qu'en soit la cause.
- L'accident hémorragique majeur est la survenue d'un saignement nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires ou siégeant au niveau de la boîte crânienne, ou étant responsable d'un décès.

Les résultats attendus sont :

- Odds Ratio (OR) et Risk Ratio (RR) lorsque le critère de jugement est considéré comme une variable binaire.
- Hazard Ratio (HR) lorsque le critère de jugement est considéré comme la durée avant l'apparition de l'évènement.

Limites

- Méthode de comparaison de résultats de méta-analyse.
- Essai en cours dont les résultats ne sont pas disponibles.
- Absence de recherche sur EMBASE.
- Biais de chaque étude incluse.
- Barrière de la langue.

Résultats attendus :

Situations pathologiques précises pour lesquelles l'association de traitements antithrombotiques est recommandée en fonction du risque hémorragique et thromboembolique du patient.

3/ Contexte

Les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux font l'objet d'une large prescription.

Leur bénéfice est clairement démontré en monothérapie.

L'initiation d'un traitement antithrombotique se fait aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

Certaines situations cliniques nécessitant plusieurs antithrombotiques conduisent à des associations dangereuses, parfois responsables d'hémorragies graves.

Cette revue de la littérature se propose de montrer quelles sont les indications précises pour lesquelles l'association de traitements antithrombotiques est bénéfique au patient.

4/ Objectif

Définir les situations où l'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire a prouvé un bénéfice, chez des patients atteints d'une pathologie indiquant la prise d'antithrombotiques et les stratégies thérapeutiques à en déduire.

5/Protocole

Pathologies étudiées et leurs définitions selon l'ESC :

Embolie pulmonaire :

Obstruction brutale et soudaine de l'artère pulmonaire ou d'une de ses branches par un caillot sanguin pouvant être responsable d'un cœur pulmonaire aigu mettant en danger la vie du patient.

Thrombose veineuse profonde :

Inflammation veineuse avec thrombose, pouvant affecter un territoire veineux quelconque, mais localisée le plus souvent aux veines profondes des jambes.

ACFA non valvulaire :

Mouvements irrégulier et anarchique du myocarde auriculaire dû à l'activité de stimuli extrêmement nombreux, agissant au niveau des oreillettes. Le rythme ventriculaire est irrégulier, un certain nombre seulement de stimuli auriculaire parvenant à activer les ventricules.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques :

Carbomédics, MedTronic Hall, St jude medical, ON-X, Bilefleat vavles, tillekei kaster, Omniscience, Starr Edwards, Tilting-dix valves.

Insuffisance cardiaque :

Dysfonction systolique hypokinétique avec fraction d'éjection inférieure à 35% et insuffisance cardiaque diastolique congestive.

Incapacité du cœur à répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme.

Coronaropathie stable :

Affections coronaires d'origine athéromateuse caractérisées par la survenue d'épisodes brefs et réversibles de souffrance myocardique, consécutifs à une ischémie myocardique ou hypoxie. Ils sont associés à une douleur thoracique gênante transitoire (angine de poitrine).

La coronaropathie stable inclut également l'état stabilisé, souvent asymptomatique, qui suit un infarctus du myocarde.

Coronaropathie instable :

Affections coronaires d'origine athéromateuse responsables d'un syndrome coronarien aigu (angor instable, un infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST), datant de moins d'un an.

Maladie athéromateuse carotidienne :

Sténose de la partie extra-crânienne de la carotide interne d'origine athéromateuse. Elle peut être asymptomatique.

Maladie athéromateuse des extrémités inférieures :

Elle correspond à l'atteinte athéromateuse débutant à partir de l'aorte abdominale sous rénale.

Il existe différentes présentations cliniques définies par la classification de FONTAINE.

Cependant la pathologie peut être asymptomatique.

Critères de jugement principaux définis par l'ESC :

La thromboembolie artérielle est la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable nécessitant une hospitalisation, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire ou une embolie artérielle systémique.

La thromboembolie veineuse est la survenue d'une thrombose veineuse profonde périphérique ou d'une embolie pulmonaire.

La mortalité est la survenue d'un décès quel qu'en soit la cause.

L'accident hémorragique majeur est la survenue d'un saignement nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires ou siégeant au niveau de la boîte crânienne, ou étant responsable d'un décès.

Nous avons sélectionné les traitements antithrombotiques classiquement prescrits en médecine générale :

- Les anticoagulants oraux (warfarine, fluindione, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban, apixaban).
- Les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticagrelor et prasugrel).
- Exclusion de l'héparine et de ses dérivés.

6/ Critères d'éligibilité

Critères d'inclusions à la lecture du titre et du résumé :

- Gestion de l'association ou non de traitement antithrombotique dans une ou plusieurs des pathologies prédéfinies.
- Gestion d'une association de traitements antithrombotiques.
- Gestion des ACOD dans les pathologies prédéfinies.
- Effets secondaires des traitements antithrombotiques pour les pathologies étudiées.
- Tout article ne pouvant être exclu sur la lecture du titre.

Critères d'exclusions à la lecture du titre et du résumé :

- Tout article n'étant pas une méta-analyse, une revue systématique de la littérature ou un essai thérapeutique randomisé multicentrique prospectif en intention de traiter.
- Etude de faible niveau de preuve (monocentrique, non randomisée, rétrospective, descriptive, avis d'expert).
- Gestion des traitements antithrombotiques ne faisant pas partie de la liste prédéfinie.
- Gestion des traitements antithrombotiques en cardiologie interventionnelle.
- Gestion des traitements antithrombotiques dans le cadre d'une pathologie cardiaque aigue.
- Complications et gestion per opératoire des traitements antithrombotiques.
- Complications hémorragiques post traumatique sous antithrombotiques.
- Guidelines, recommandations, et conférence de consensus.
- Etude pharmacologique, génétique et pharmacogénétique.
- Etude des interactions entre traitements antithrombotiques et autres traitements.
- Etude pédiatrique (< 18 ans).
- Essai thérapeutique à une phase inférieure à 3.
- Réponse d'auteur et lettre.
- Forme de publication autre qu'article.
- Etude obstétricale.
- Etude de coût.
- Absence de résumé indexé dans MEDLINE.
- Article en langue autre que française ou anglaise.
- Article publié avant le 01/01/1980.

Critères d'inclusions à la lecture des articles

- Ces articles devront respecter les critères d'exclusions décrits à la lecture du titre et du résumé.
- Ils devront comparer l'intérêt de l'association d'un traitement anticoagulant et d'un traitement antiagrégant plaquettaire face à une monothérapie antithrombotique, chez des patients de plus de 18 ans, tous sexes confondus, porteurs d'au moins une des pathologies prédéfinies.

- Ils devront évaluer le risque hémorragique, les événements thromboemboliques, et la mortalité globale.

7/ Sources d'informations

Interrogation jusqu'au mois de mai 2014 de manière répétée et indépendante par deux chercheurs des bases de données MEDLINE, COCHRANE LIBRARY. Une veille sera mise en place jusqu'à la date de soutenance.

8/ Recherche

Utilisation d'équations de recherche sur la base de données MEDLINE (Cf Annexe 2):

- Une équation définira les associations de traitements.
- Les autres équations définiront les pathologies étudiées.

Chaque mot-clé sera défini par son terme MESH et l'ensemble de ses synonymes.

Chaque équation de pathologie sera croisée avec l'équation de traitement dans MEDLINE grâce à l'opérateur booléen « AND ».

Nous appliquerons les filtres suivants :

Date de publication depuis 01/01/1980 jusqu'au 31 mai 2014, « french », « english », « humans », « meta-analysis », « systematic reviews », et « randomised control trial ».

La même démarche sera effectuée sur la base de données COCHRANE LIBRARY (Cf Annexe 2). Sur celle-ci, les termes MESH seront utilisés et complétés par leur définition en texte intégral.

9/ Sélection des études

Filtrage des études : Le filtrage initial par le titre et le résumé sera réalisé de manière indépendante par les deux chercheurs (OG et YP) pour identifier les études pertinentes. Il se fera par grâce aux critères d'inclusions et d'exclusions cités ci-dessus.

Les désaccords seront résolus par consensus entre les deux chercheurs. En cas de désaccord persistant, la triangulation des données avec un tiers (Dr EL SAWY ou Dr CHATELARD) permettra de le résoudre.

Un coefficient de corrélation kappa sera calculé pour mesurer le degré d'accord entre les deux chercheurs pour la sélection des articles pertinents.

Les études repérées après le filtrage seront lues de manière intégrale (réalisée par YP et OG), afin de les inclure ou non de manière définitive, selon les critères de sélections prédéfinis ci-dessus.

L'ensemble des articles ainsi conservés, suite à cette deuxième sélection, seront inclus dans la revue de la littérature.

L'analyse détaillée des références de chaque article inclu nous permettra d'évaluer l'exhaustivité de notre recherche.

L'ensemble du processus de sélection de ces essais sera représenté dans cette revue par un « flow chart ».

10/ Extraction des données

L'extraction des données sera réalisée à l'aide de la grille « *CONSORT 2010* » pour les essais randomisés et à l'aide de la grille « *checklist PRISMA 2009* » pour les méta-analyses et les revues systématiques.

Ces grilles d'analyses seront testées sur quelques études repérées par notre sélection, afin de vérifier sa pertinence avant de l'appliquer à l'ensemble des études incluses.

Elles nous permettront d'établir un tableau de synthèse résumant les caractéristiques des articles inclus.

11/ Items

A partir des grilles CONSORT 2010 et checklist PRIMSA 2009, deux nouvelles grilles seront proposées afin d'analyser le PICO, les résultats des articles inclus et la validité interne des études incluses.

12/ Risque de biais dans les études

Les biais dans les études seront recherchés grâce à l'outil « Cochrane risk of bias tool ». Ils seront synthétisés par des tableaux grâce à l'utilisation du logiciel REVIEW MANAGER.

Ils seront classés selon trois niveaux : Haut risque, faible risque, risque incertain.

Cette classification nous permettra d'évaluer la qualité méthodologique des essais thérapeutiques inclus, selon le score de JADAD (noté sur cinq ; score ≥ 3 article de bonne qualité ; score < 3 article de mauvaise qualité). La même démarche sera faite pour les articles non retrouvés par notre recherche, mais inclus dans chaque méta-analyse ou revue systématique étudiées.

13/ Résultats attendus

Les trois critères de jugement recherchés seront : les évènements thromboemboliques, les hémorragies majeures et la mortalité totale. Ils sont définis par l'ESC :

- La thromboembolie artérielle est la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable nécessitant une hospitalisation, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire ou une embolie artérielle systémique.
- La thromboembolie veineuse est la survenue d'une thrombose veineuse profonde périphérique ou d'une embolie pulmonaire.
- La mortalité est la survenue d'un décès quel qu'en soit la cause.
- L'accident hémorragique majeur est la survenue d'un saignement nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires ou siégeant au niveau de la boîte crânienne, ou étant responsable d'un décès.

Les résultats attendus sont :

- OR et RR lorsque le critère de jugement est considéré comme une variable binaire.
- HR Lorsque le critère de jugement est considéré comme la durée avant l'apparition de l'évènement.

14/ Méthode d'analyse

Nous ne prévoyons pas de réaliser de méta-analyse.

Notre travail sera centré sur la description des études, de leurs résultats, de leur applicabilité et sur la synthèse de ces données.

15/ Risques de biais entre les études

Le risque de biais de publication ne pourra pas être évalué. Nous le limiterons par l'analyse des références de chaque article inclu et par la consultation de la base de données ClinicalTrials.gov pour les essais non publiés.

16/ Analyse supplémentaire

Aucune analyse supplémentaire n'est prévue.

17/ Sélection des études

Le processus de sélection des études sera détaillé dans un « flow chart ».

18/ Caractéristiques des études

Les caractéristiques des études seront présentées dans un tableau récapitulatif.

19/ Risque de biais dans les études

Cinq types de biais seront recherchés :

- description d'une génération de séquence randomisée.
- évaluation de la distribution aléatoire des traitements.
- description de la réalisation de l'étude en double aveugle.
- description d'une évaluation des critères de jugement faite en double aveugle.
- évaluation de l'absence de perte de données.

Ils seront représentés sous forme de graphiques construits grâce au logiciel REVIEW MANAGER.

20/ Résultats

La présentation des résultats se fera sous la forme d'une synthèse pour chacun d'entre eux, puis sous la forme de graphiques type « forrest plot » lorsque cela sera possible. Ils seront également développés sous forme narrative.

Tous les résultats disponibles des articles inclus seront présentés.

21/ Synthèse des résultats

Nous ne prévoyons pas de réaliser de méta-analyse.

Notre travail sera centré sur la description des études, de leurs résultats, de leur applicabilité et sur la synthèse de ces données.

22/ Risque de biais entre les études

Le risque de biais de publication ne pourra pas être évalué. Nous le limiterons par l'analyse des références de chaque article inclus et par la consultation de la base de données ClinicalTrials.gov pour les essais non publiés.

23/ Analyses supplémentaires

Aucune analyse supplémentaire ne sera réalisée.

24/ Synthèse

Les résultats principaux seront présentés sous la forme d'une courte synthèse et classés selon les niveaux de preuve définis par l'ESC. Ils seront représentés dans un tableau à double entrée.

Leur applicabilité sera discutée en fonction des caractéristiques propres à chaque patient.

25/ Limites

Les limites de notre travail seront discutés pour :

- La méthodologie de la revue systématique.
- Le choix des critères de jugement.
- Les articles inclus dans la revue systématique.

Les propositions des chercheurs seront à discuter en fonction de l'applicabilité des résultats à une population générale.

26/ Conclusion

La conclusion répondra à l'objectif principal défini dans le protocole. Les résultats seront comparés aux données existantes de la littérature et il sera proposé de nouvelles pistes de recherche.

27/ Financement

Aucun financement n'est prévu pour cette étude.

Références utilisées pour la construction du protocole

PRISMA [Internet]. [cité 20 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.prisma-statement.org/>

Consort - Welcome to the CONSORT Website [Internet]. [cité 20 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.consort-statement.org/>

Revue systématique Cochrane [Internet]. [cité 20 juin 2013]. Disponible sur: http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=71&Itemid=506

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. févr 1996;17(1):1-12.

ESC | Guidelines & Surveys | Welcome to the ESC Clinical Practice Guidelines section [Internet]. [cité 15 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>

RevMan 5 download and installation | Informatics & Knowledge Management Department [Internet]. [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: <http://tech.cochrane.org/revman/download>

Tableaux et figures prévus :

- « Flow chart ».
- Caractéristiques des études incluses dans un tableau récapitulatif.
- Présentation des biais dans un tableau de synthèse.
- « Forest plot ».
- Outil d'aide à la prescription sous forme d'un tableau à double entrée.

Recherche faite sur MEDLINE le 10/07/2013 : 1484 articles

- Equation définissant les associations de traitements recherchés :
((((((((("anticoagulants"[MAJR] OR (("anticoagulant"[TI] OR "anticoagulant, nos"[TI] OR "anticoagulant drug, nos"[TI] OR "anticoagulant (substance)"[TI] OR "anticoagulant drug"[TI] OR "thrombin inhibitors, indirect"[TI] OR "drugs, anticoagulant"[TI] OR "anticoagulant (product)"[TI] OR "anticoagulant drugs"[TI] OR "anticoagulants"[TI] OR "anticoagulant agents"[TI] OR "anticoagulant, nos"[TI] OR "inhibitors, indirect thrombin"[TI] OR "indirect thrombin inhibitors"[TI] OR "agents, anticoagulant"[TI] OR "anticoagulant (substance)"[TI]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))) OR ("warfarin"[MH] OR ("warfarin sodium"[TIAB] OR "goldshield brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "genwarfarin"[TIAB] OR "marevan"[TIAB] OR "potassium warfarin"[TIAB] OR "estedi brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "boots brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2h-1-benzopyran-2-one"[TIAB] OR "aldocumar"[TIAB] OR "2h-1-benzopyran-2-one, 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-" AND MeSHlibelleCAS OR "81-81-2"[EC/RN Number] OR "warfarin"[TIAB] OR "warfarin sodium"[TIAB] OR "apowarfarin"[TIAB] OR "potassium, warfarin"[TIAB] OR "warfarin (product)"[TIAB] OR "coumadin"[TIAB] OR "warfarin-induced skin necrosis"[TIAB] OR "tedicumar"[TIAB] OR "warfarin (substance)"[TIAB] OR "warfarin potassium"[TIAB] OR "warfarin"[TIAB] OR "bristol-myers squibb brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "warfarin (substance)"[TIAB] OR "bailly brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "genpharm brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "sodium warfarin"[TIAB] OR "warfant"[TIAB] OR "sodium, warfarin"[TIAB] OR "coumadine"[TIAB] OR "antigen brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "apotex brand of warfarin sodium"[TIAB] OR "aldo brand of warfarin sodium"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))) OR ("fluindione"[NM] OR (("previscan"[TIAB] OR "procter & gamble brand of fluindione"[TIAB] OR "fluindione"[TIAB] OR "eq35yms20q"[EC/RN Number] OR "1h-indene-1,3(2h)-dione, 2-(4-fluorophenyl)-" AND MeSHlibelleCAS OR "957-56-2"[EC/RN Number] OR "2-(4-fluorophenyl)-1,3-indanedione"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))) OR ("acenocoumarol"[MH] OR (("acenocoumarol (product)"[TIAB] OR "sintrom"[TIAB] OR "minisintrom"[TIAB] OR "acenocoumarol ciba-geigy brand"[TIAB] OR "acenocoumarin"[TIAB] OR "nicoumalone"[TIAB] OR "acenocoumarol"[TIAB] OR "nicoumalone"[TIAB] OR "ciba-geigy brand of acenocoumarol"[TIAB] OR "acenocoumarol alliance brand"[TIAB] OR "sintrome"[TIAB] OR "syncoumar"[TIAB] OR "acenocoumarol (substance)"[TIAB] OR "acenocoumarol (substance)"[TIAB] OR "2h-1-benzopyran-2-one, 4-hydroxy-3-(1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl)-" AND MeSHlibelleCAS OR "sinkumar"[TIAB]

OR "acenocoumarol novartis brand"[TIAB] OR "ciba geigy brand of acenocoumarol"[TIAB]
 OR "syncumar"[TIAB] OR "mini-sintrom"[TIAB] OR "alliance brand of
 acenocoumarol"[TIAB] OR "152-72-7"[EC/RN Number] OR "acenocoumarol"[TIAB] OR
 "synthrom"[TIAB] OR "nicoumalone"[TIAB] OR "mini sintrom"[TIAB] OR "novartis brand
 of acenocoumarol"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb])))) AND (((("platelet
 aggregation inhibitors"[MAJR] OR (("platelet aggregation inhibitors"[TI] OR "inhibitors,
 platelet aggregation"[TI] OR "antiaggregants, blood platelet"[TI] OR "blood platelet
 aggregation inhibitors"[TI] OR "platelet inhibitors"[TI] OR "agents, antiplatelet"[TI] OR
 "inhibitors, platelet"[TI] OR "platelet antiaggregants"[TI] OR "blood platelet antagonists"[TI]
 OR "platelet antagonists"[TI] OR "aggregation inhibitors, platelet"[TI] OR "antagonists, blood
 platelet"[TI] OR "antiplatelet agents"[TI] OR "drugs, antiplatelet"[TI] OR "blood platelet
 antiaggregants"[TI] OR "antagonists, platelet"[TI] OR "antiaggregants, platelet"[TI] OR
 "antiplatelet drugs"[TI]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb])))) OR ("aspirin"[MH] OR
 ("easprin"[TIAB] OR "polopiryna"[TIAB] OR "acid, acetylsalicylic"[TIAB] OR
 "endosprin"[TIAB] OR "acylpyrin"[TIAB] OR "50-78-2"[EC/RN Number] OR
 "aspirin"[TIAB] OR "magnecyl"[TIAB] OR "aspirin (substance)"[TIAB] OR
 "acetysal"[TIAB] OR "o-acetylsalicylic acid"[TIAB] OR "aspirin (product)"[TIAB] OR
 "aspirin"[TIAB] OR "2-(acetyloxy)benzoic acid"[TIAB] OR "dispril"[TIAB] OR
 "ecotrin"[TIAB] OR "zorprin"[TIAB] OR "solprin"[TIAB] OR "aspirin - chemical"[TIAB]
 OR "solupsan"[TIAB] OR "acetylsalicylic acid"[TIAB] OR "aloxiprimum"[TIAB] OR
 "aspirin (substance)"[TIAB] OR "acetylsalicylic acid"[TIAB] OR "micristin"[TIAB] OR
 "benzoic acid, 2-(acetyloxy)-" AND MeSHlibelleCAS OR "colfarit"[TIAB] OR
 "acetylsalicylic acid"[TIAB] OR "polopirin"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR
 oldmedline[sb])))) OR ("clopidogrel"[NM] OR (("clopidogrel bisulfate"[TIAB] OR "sc
 25990c"[TIAB] OR "90055-48-4"[EC/RN Number] OR "clopidogrel"[TIAB] OR
 "clopidogrel, (+)(s)-isomer" AND MeSHlibelleRelatedCAS OR "pcr-4099"[TIAB] OR "pcr
 4099"[TIAB] OR "a74586sno7"[EC/RN Number] OR "methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-
 tetrahydrothieno(3,2-c)pyridin-5-yl)acetate" AND MeSHlibelleCAS OR "sc 25989c"[TIAB]
 OR "bms brand 2 of clopidogrel bisulfate"[TIAB] OR "sr 25989"[TIAB] OR "clopidogrel
 napadisilate"[TIAB] OR "plavix"[TIAB] OR "113665-84-2 (clopidogrel, (+)(s)-isomer)" AND
 MeSHrelatedRegistryNumber OR "clopidogrel (substance)"[TIAB] OR "clopidogrel"[TIAB]
 OR "clopidogrel (product)"[TIAB] OR "clopidogrel (substance)"[TIAB] OR "iscover"[TIAB]
 OR "bms brand 1 of clopidogrel bisulfate"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR
 oldmedline[sb])))) OR ("prasugrel"[NM] OR (("prasugrel (substance)"[TIAB] OR
 "prasugrel"[TIAB] OR "ly640315"[TIAB] OR "prasugrel"[TIAB] OR "prasugrel
 (product)"[TIAB] OR "ly 640315"[TIAB] OR "34k66tbt99"[EC/RN Number] OR "cs
 747"[TIAB] OR "cs-747"[TIAB] OR "ly-640315"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR
 oldmedline[sb])))) NOT ("heparin"[MAJR] OR (("sodium heparin"[TI] OR "heparin,

unfractionated"[TI] OR "unfractionated heparin"[TI] OR "heparin (product)"[TI] OR "heparin sodium"[TI] OR "heparin sodium"[TI] OR "9005-49-6"[EC/RN Number] OR "alpha-heparin"[TI] OR "liquaemin"[TI] OR "heparinic acid"[TI] OR "heparin, sodium"[TI] OR "heparin (substance)"[TI] OR "heparin"[TI] OR "heparin"[TI] OR "heparin (substance)"[TI] OR "alpha heparin"[TI]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))

Filters: From 1980/01/01 to 2014/01/01, Humans, English, French

Equations par pathologie :

- ACFA

((("atrial fibrillation"[MH] OR ("atrial fibrillation"[TW] OR "auricular fibrillations"[TW] OR "fibrillation, atrial"[TW] OR "fibrillation, auricular"[TW] OR "fibrillations, atrial"[TW] OR "auricular fibrillation"[TW] OR "atrial fibrillations"[TW] OR "fibrillations, auricular"[TW])))

- Insuffisance cardiaque

((("heart failure"[MH] OR ("heart failure"[TW] OR "Right-Sided heart failure"[TW] OR "left sided heart failure"[TW] OR "cardiac failure"[TW] OR "Left-Sided heart failure"[TW] OR "heart failure, Right-Sided"[TW] OR "decompensation, heart"[TW] OR "congestive heart failure"[TW] OR "heart failure, Left-Sided"[TW] OR "heart decompensation"[TW] OR "myocardial failure"[TW] OR "heart failure, right sided"[TW] OR "heart failure, congestive"[TW] OR "heart failure, left sided"[TW] OR "right sided heart failure"[TW])))

- Prothèse valvulaire cardiaque

((("heart valve prosthesis"[MH] OR ("heart valve prosthesis"[TW] OR "prostheses, cardiac valve"[TW] OR "valve prosthesis, heart"[TW] OR "prosthesis, cardiac valve"[TW] OR "prostheses, heart valve"[TW] OR "valve prostheses, cardiac"[TW] OR "prosthesis, heart valve"[TW] OR "valve prosthesis, cardiac"[TW] OR "valve prostheses, heart"[TW] OR "cardiac valve prosthesis"[TW] OR "heart valve prostheses"[TW] OR "cardiac valve prostheses"[TW])))

- AOMI

((("peripheral arterial disease"[MH] OR ("peripheral arterial disease"[TW] OR "peripheral artery disease"[TW] OR "disease, peripheral artery"[TW] OR "artery diseases, peripheral"[TW] OR "peripheral arterial diseases"[TW] OR "disease, peripheral arterial"[TW] OR "arterial disease, peripheral"[TW] OR "diseases, peripheral artery"[TW] OR "artery disease, peripheral"[TW] OR "peripheral artery diseases"[TW] OR "diseases, peripheral

arterial"[TW] OR "arterial diseases, peripheral"[TW]))))

- Coronaropathie

((((("coronary disease"[MH] OR (("coronary disease"[TW] OR "disease, coronary heart"[TW] OR "diseases, coronary heart"[TW] OR "diseases, coronary"[TW] OR "coronary heart diseases"[TW] OR "coronary diseases"[TW] OR "heart diseases, coronary"[TW] OR "disease, coronary"[TW] OR "coronary heart disease"[TW] OR "heart disease, coronary"[TW]))))

- Sténose carotidienne

((((("carotid stenosis"[MH] OR (("carotid stenosis"[TW] OR "ulcer, carotid"[TW] OR "plaques, carotid artery"[TW] OR "carotid artery plaques"[TW] OR "plaque, ulcerating, carotid artery"[TW] OR "carotid artery plaque"[TW] OR "carotid stenoses"[TW] OR "stenosis, external carotid artery"[TW] OR "stenosis, carotid artery"[TW] OR "carotid artery narrowings"[TW] OR "carotid ulcers"[TW] OR "plaque, carotid artery"[TW] OR "artery stenosis, carotid"[TW] OR "artery stenoses, carotid"[TW] OR "stenoses, carotid artery"[TW] OR "carotid artery stenoses"[TW] OR "artery narrowing, carotid"[TW] OR "carotid ulcer"[TW] OR "common carotid artery stenosis"[TW] OR "artery plaque, carotid"[TW] OR "stenosis, common carotid artery"[TW] OR "narrowing, carotid artery"[TW] OR "carotid artery stenosis"[TW] OR "narrowings, carotid artery"[TW] OR "carotid artery ulcerating plaque"[TW] OR "artery plaques, carotid"[TW] OR "internal carotid artery stenosis"[TW] OR "stenosis, carotid"[TW] OR "ulcerating plaque, carotid artery"[TW] OR "external carotid artery stenosis"[TW] OR "carotid artery narrowing"[TW] OR "artery narrowings, carotid"[TW] OR "stenoses, carotid"[TW] OR "ulcers, carotid"[TW]))))

- Thrombose veineuse profonde

((((("venous thrombosis"[MH] OR (("venous thrombosis"[TW] OR "thromboses, deep vein"[TW] OR "phlebothromboses"[TW] OR "deep venous thromboses"[TW] OR "venous thromboses"[TW] OR "phlebothrombosis"[TW] OR "vein thrombosis, deep"[TW] OR "thrombosis, deep vein"[TW] OR "Deep-Vein thrombosis"[TW] OR "thrombosis, deep venous"[TW] OR "Deep-Venous thrombosis"[TW] OR "deep vein thrombosis"[TW] OR "vein thromboses, deep"[TW] OR "deep venous thrombosis"[TW] OR "venous thrombosis, deep"[TW] OR "thromboses, deep venous"[TW] OR "thromboses, Deep-Vein"[TW] OR "thromboses, Deep-Venous"[TW] OR "thrombosis, venous"[TW] OR "venous thromboses, deep"[TW] OR "deep vein thromboses"[TW] OR "thrombosis, Deep-Venous"[TW] OR "Deep-Vein thromboses"[TW] OR "thrombosis, Deep-Vein"[TW] OR "Deep-Venous thromboses"[TW] OR "thromboses, venous"[TW]))))

- Embolie pulmonaire

((("pulmonary embolism"[MH] OR ("pulmonary embolism"[TW] OR "thromboembolism, pulmonary"[TW] OR "pulmonary thromboembolisms"[TW] OR "embolisms, pulmonary"[TW] OR "embolism, pulmonary"[TW] OR "pulmonary thromboembolism"[TW] OR "pulmonary embolisms"[TW] OR "thromboembolisms, pulmonary"[TW]))) AND (("1980/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])))).

Recherche faite sur COCHRANE LIBRARY le 17/03/2014 : 695 articles

- ACFA

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and atrial fibrillation

Date Run: 17/03/14 18:41:59.267

Description:

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#2	anticoagulants	5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1179
#4	warfarin	2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	107
#6	acenocoumarol	228
#7	fluindione	23
#8	apixaban	136
#9	dabigatran	223
#10	rivaroxaban	222
#11	xarelto	16
#12	pradaxa	15
#13	eliquis	5
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7281
#15	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#16	"antiplatelet agents"	336
#17	"antiplatelet drugs"	227
#18	"platelet aggregation inhibitors"	3000
#19	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	1463
#20	aspirin	8572
#21	MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees	1198
#22	thienopyridines	61
#23	clopidogrel	1923
#24	prasugrel	170
#25	plavix	54
#26	efient	5
#27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	10810
#28	#14 and #27	1602
#29	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4051

#30	heparin	8040
#31	#29 or #30	8330
#32	#28 not #31	1013
#33	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	2482
#34	"atrial fibrillation"	4453
#35	"atrial fibrillations"	6
#36	#33 or #34 or #35	4454
#37	#32 and #36	293

- Insuffisance cardiaque

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and heart failure

Date Run: 17/03/14 18:48:34.777

Description:

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#2	anticoagulants	5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1179
#4	warfarin	2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	107
#6	acenocoumarol	228
#7	fluindione	23
#8	apixaban	136
#9	dabigatran	223
#10	rivaroxaban	222
#11	xarelto	16
#12	pradaxa	15
#13	eliquis	5
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7281
#15	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#16	"antiplatelet agents"	336
#17	"antiplatelet drugs"	227
#18	"platelet aggregation inhibitors"	3000
#19	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	1463
#20	aspirin	8572
#21	MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees	1198
#22	thienopyridines	61

#23	clopidogrel	1923	
#24	prasugrel	170	
#25	plavix	54	
#26	efient	5	
#27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26		10810
#28	#14 and #27	1602	
#29	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4051	
#30	heparin	8040	
#31	#29 or #30	8330	
#32	#28 not #31	1013	
#33	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	5294	
#34	"heart failure"	11985	
#35	#33 or #34	11992	
#36	#32 and #35	130	

- Prothèse valvulaire cardiaque

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and heart valve prothesis

Date Run: 17/03/14 18:51:54.502

Description:

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#2	anticoagulants	5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1179
#4	warfarin	2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	107
#6	acenocoumarol	228
#7	fluindione	23
#8	apixaban	136
#9	dabigatran	223
#10	rivaroxaban	222
#11	xarelto	16
#12	pradaxa	15
#13	eliquis	5
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7281
#15	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#16	"antiplatelet agents"	336

#17 "antiplatelet drugs" 227
 #18 "platelet aggregation inhibitors" 3000
 #19 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees 1463
 #20 aspirin 8572
 #21 MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees 1198
 #22 thienopyridines 61
 #23 clopidogrel 1923
 #24 prasugrel 170
 #25 plavix 54
 #26 efient 5
 #27 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 10810
 #28 #14 and #27 1602
 #29 MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees 4051
 #30 heparin 8040
 #31 #29 or #30 8330
 #32 #28 not #31 1013
 #33 MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis] explode all trees 456
 #34 "heart valve prosthesis" 1
 #35 #33 or #34 456
 #36 #32 and #35 27

- AOMI

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and peripheral artery disease

Date Run: 17/03/14 18:38:33.765

Description:

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees 3704
#2	anticoagulants 5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees 1179
#4	warfarin 2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees 107
#6	acenocoumarol 228
#7	fluindione 23
#8	apixaban 136
#9	dabigatran 223
#10	rivaroxaban 222

#11 xarelto 16
 #12 pradaxa 15
 #13 eliquis 5
 #14 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 7281
 #15 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees 2957
 #16 "antiplatelet agents" 336
 #17 "antiplatelet drugs" 227
 #18 "platelet aggregation inhibitors" 3000
 #19 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees 1463
 #20 aspirin 8572
 #21 MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees 1198
 #22 thienopyridines 61
 #23 clopidogrel 1923
 #24 prasugrel 170
 #25 plavix 54
 #26 efient 5
 #27 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 10810
 #28 #14 and #27 1602
 #29 MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees 4051
 #30 heparin 8040
 #31 #29 or #30 8330
 #32 #28 not #31 1013
 #33 MeSH descriptor: [Peripheral Arterial Disease] explode all trees 133
 #34 "peripheral arterial disease" 872
 #35 "peripheral arterial diseases" 16
 #36 "peripheral artery disease" 208
 #37 #33 or #34 or #35 or #36 1012
 #38 #32 and #37 36

- Coronaropathie

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and coronary disease

Date Run: 17/03/14 18:50:28.848

Description:

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees 3704
#2	anticoagulants 5873

#3 MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees 1179

#4 warfarin 2541

#5 MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees 107

#6 acenocoumarol 228

#7 fluindione 23

#8 apixaban 136

#9 dabigatran 223

#10 rivaroxaban 222

#11 xarelto 16

#12 pradaxa 15

#13 eliquis 5

#14 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 7281

#15 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees 2957

#16 "antiplatelet agents" 336

#17 "antiplatelet drugs" 227

#18 "platelet aggregation inhibitors" 3000

#19 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees 1463

#20 aspirin 8572

#21 MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees 1198

#22 thienopyridines 61

#23 clopidogrel 1923

#24 prasugrel 170

#25 plavix 54

#26 efient 5

#27 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 10810

#28 #14 and #27 1602

#29 MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees 4051

#30 heparin 8040

#31 #29 or #30 8330

#32 #28 not #31 1013

#33 MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees 9867

#34 "coronary disease" 6980

#35 "coronary diseases" 25

#36 #33 or #34 or #35 10593

#37 #32 and #36 91

- Sténose carotidienne

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and carotid artery disease

Date Run: 17/03/14 18:46:16.974

Description:

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#2	anticoagulants	5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1179
#4	warfarin	2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	107
#6	acenocoumarol	228
#7	fluindione	23
#8	apixaban	136
#9	dabigatran	223
#10	rivaroxaban	222
#11	xarelto	16
#12	pradaxa	15
#13	eliquis	5
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7281
#15	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#16	"antiplatelet agents"	336
#17	"antiplatelet drugs"	227
#18	"platelet aggregation inhibitors"	3000
#19	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	1463
#20	aspirin	8572
#21	MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees	1198
#22	thienopyridines	61
#23	clopidogrel	1923
#24	prasugrel	170
#25	plavix	54
#26	efient	5
#27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	10810
#28	#14 and #27	1602
#29	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4051
#30	heparin	8040
#31	#29 or #30	8330

#32 #28 not #31 1013
 #33 MeSH descriptor: [Carotid Stenosis] explode all trees 556
 #34 MeSH descriptor: [Carotid Artery Diseases] explode all trees 935
 #35 "carotid stenosis" 813
 #36 "carotid artery disease" 168
 #37 "carotid artery diseases" 497
 #38 #33 or #34 or #35 or #36 or #37 1339
 #39 #32 and #38 33

- Thrombose veineuse profonde

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and venous thrombosis

Date Run: 17/03/14 18:53:35.214

Description:

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#2	anticoagulants	5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1179
#4	warfarin	2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	107
#6	acenocoumarol	228
#7	fluindione	23
#8	apixaban	136
#9	dabigatran	223
#10	rivaroxaban	222
#11	xarelto	16
#12	pradaxa	15
#13	eliquis	5
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7281
#15	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#16	"antiplatelet agents"	336
#17	"antiplatelet drugs"	227
#18	"platelet aggregation inhibitors"	3000
#19	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	1463
#20	aspirin	8572
#21	MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees	1198
#22	thienopyridines	61

#23	clopidogrel	1923	
#24	prasugrel	170	
#25	plavix	54	
#26	efient	5	
#27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26		10810
#28	#14 and #27	1602	
#29	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4051	
#30	heparin	8040	
#31	#29 or #30	8330	
#32	#28 not #31	1013	
#33	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	2223	
#34	"venous thrombosis"	2395	
#35	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	361	
#36	"venous thromboembolism"	1713	
#37	"venous thromboses"	56	
#38	#33 or #34 or #35 or #36 or #37	4333	
#39	#32 and #38	49	

- Embolie pulmonaire

Search Name: anticoagulants and antiaggregants not heparin and pulmonary embolism

Date Run: 17/03/14 18:55:19.629

Description:

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#2	anticoagulants	5873
#3	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1179
#4	warfarin	2541
#5	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	107
#6	acenocoumarol	228
#7	fluindione	23
#8	apixaban	136
#9	dabigatran	223
#10	rivaroxaban	222
#11	xarelto	16
#12	pradaxa	15
#13	eliquis	5

#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7281
#15	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#16	"antiplatelet agents"	336
#17	"antiplatelet drugs"	227
#18	"platelet aggregation inhibitors"	3000
#19	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	1463
#20	aspirin	8572
#21	MeSH descriptor: [Thienopyridines] explode all trees	1198
#22	thienopyridines	61
#23	clopidogrel	1923
#24	prasugrel	170
#25	plavix	54
#26	efient	5
#27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	10810
#28	#14 and #27	1602
#29	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4051
#30	heparin	8040
#31	#29 or #30	8330
#32	#28 not #31	1013
#33	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	887
#34	"pulmonary embolism"	2188
#35	"pulmonary embolisms"	41
#36	#33 or #34 or #35	2202
#37	#32 and #36	36

Annexe 3 : calcul du coefficient de corrélation kappa

	Peltier		
O'connell	0	1	Total
0	65	3	68
1	4	33	37
Total	69	36	105

Expected					
Agreement	Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
93.33%	54.64%	0.8530	0.0976	8.74	0.0000

Tableau 1 : Kappa OG YP

Annexe 4 : Grille d'extraction des données

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
TITRE & RESUME			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour Abstract)	
INTRODUCTION			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
MÉTHODES			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "à priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
RANDOMISATION			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
d'assignation secrète		randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en oeuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	

RESULTATS			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
		Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalles de confiance à 95%)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
		valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées à priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir ‘ <i>CONSORT for harms</i> ’)	
DISCUSSION			
Limitations	20	Limitations de l’essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d’imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
“Généralisabilité”	21	“Généralisabilité“ (validité externe, applicabilité) des résultats de l’essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES			
Enregistrement	23	Numéro d’enregistrement de l’essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l’essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants; and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and data last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

PRISMA

Check list 2009



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICO/S, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Annexe 5 : Définitions des critères de jugement et des pathologies étudiées

Pathologies étudiées et leurs définitions selon l'ESC :

Embolie pulmonaire :

Obstruction brutale et soudaine de l'artère pulmonaire ou d'une de ses branches par un caillot sanguin pouvant être responsable d'un cœur pulmonaire aigu mettant en danger la vie du patient.

Thrombose veineuse profonde :

Inflammation veineuse avec thrombose, pouvant affecter un territoire veineux quelconque, mais localisée le plus souvent aux veines profondes des jambes.

ACFA non valvulaire :

Mouvements irréguliers et anarchiques du myocarde auriculaire dû à l'activité de stimuli extrêmement nombreux, agissant au niveau des oreillettes. Le rythme ventriculaire est irrégulier, un certain nombre seulement de stimuli auriculaires parvenant à activer les ventricules.

Prothèses valvulaire mécanique :

Carbomédics, MedTronic Hall, St Jude medical, ON-X, Bilefleat vavles, tillekei kaster, Omniscience, Starr Edwards, Tilting-dix valves.

Insuffisance cardiaque :

Dysfonction systolique hypokinétique avec fraction d'éjection inférieure à 35% et insuffisance cardiaque diastolique congestive.

Incapacité du cœur à répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme.

Coronaropathie stable :

Affections coronaires d'origine athéromateuse caractérisées par la survenue d'épisodes brefs et réversibles de souffrance myocardique, consécutifs à une ischémie myocardique ou hypoxie. Ils sont associés à une douleur thoracique gênante transitoire (angine de poitrine).

La coronaropathie stable inclut également l'état stabilisé, souvent asymptomatique, qui suit un infarctus du myocarde.

Coronaropathie instable :

Affections coronaires d'origine athéromateuse responsables d'un syndrome coronarien aigu (angor instable, un infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST), datant de moins d'un an.

Maladie athéromateuse carotidienne :

Sténose de la partie extra-crânienne de la carotide interne d'origine athéromateuse. Elle peut être asymptomatique.

Maladie athéromateuse des extrémités inférieures :

Elle correspond à l'atteinte athéromateuse débutant à partir de l'aorte abdominale sous rénale.

Il existe différentes présentations cliniques définies par la classification de FONTAINE.

Cependant la pathologie peut être asymptomatique.

Critères de jugement principaux définis par l'ESC :

- La thromboembolie artérielle est la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable nécessitant une hospitalisation, d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident ischémique transitoire ou d'une embolie artérielle systémique.
- La thromboembolie veineuse est la survenue d'une thrombose veineuse profonde périphérique ou d'une embolie pulmonaire.
- La mortalité est la survenue d'un décès quel qu'en soit la cause.
- L'accident hémorragique majeur est la survenue d'un saignement nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires, ou siégeant au niveau de la boîte crânienne, ou étant responsable d'un décès.

Annexe 6 : Grille PICO et d'évaluation de la validité interne des méta-analyses

Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée				
2. Stratégie de recherche documentaire complète				
3. Sélection des articles explicitée				
4. Méthode d'évaluation des risques de biais				
5. Méthode d'analyse justifiée				
6. Conclusions en rapport avec les résultats				

1. Une question clinique claire a-t-elle été spécifiée ?

2. La stratégie de recherche documentaire est-elle complète et explicitée ?

L'auteur doit décrire toutes ses sources de données et sa stratégie de recherche, notamment pour la recherche d'études non publiées.

3. La sélection des articles est-elle explicitée?

La sélection des études doit se faire sur des critères de sélection prédéfinis et justifiés, décrits et pertinents. Pour être reproductible et réduire au maximum la subjectivité du lecteur, elle doit être réalisée par 2 personnes au minimum, indépendamment l'une de l'autre. En cas de désaccord, un consensus doit être recherché.

4. La méthode d'évaluation du risque de biais est-elle précisée et reproductible ?

- Une grille d'extraction standardisée doit être utilisée, avec la définition précise de chaque type de biais à rechercher.

- L'évaluation doit être faite par au moins 2 lecteurs indépendants, avec recherche de consensus en cas de désaccord. Les lecteurs doivent être formés à l'utilisation de la grille.

5. La méthode d'analyse a-t-elle été justifiée ?

- Les résultats des essais inclus doivent être suffisamment homogènes pour être combinés.

L'hétérogénéité doit être évaluée et prise en compte dans l'analyse.

- Le risque de biais de publication doit être évalué. Dans une synthèse de la littérature, la recherche non exhaustive et la non prise en compte des études non publiées (dont le résultat est souvent négatif : non significatif) peut entraîner une surestimation de l'effet en faveur du traitement évalué.

6. Les conclusions sont-elles en rapport avec les résultats ?

Annexe 7 : Grille PICO et d'évaluation des biais des essais randomisés

Article	
Objectif	
Méthode	
Participants	
Interventions	
Comparateur	
Critère de jugement	
Résultats	
Conclusion	

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)				
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)				
3.1 Patients et personnel décrits comme aveugles (biais de performance)				
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)				
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)				

Score Jadad : /5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Risk of Bias Table judgement criteria Criteria for judgments for the sources of bias

1. Was the allocation sequence randomly generated?

Yes, low risk of bias

The investigators describe a random component in the sequence generation process such as: Referring to a random number table; using a computer random number generator; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; drawing of lots.

No, high risk of bias

The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example: sequence generated by odd or even date of birth; sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number.

Unclear

Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Yes' or 'No'

2. Was the treatment allocation adequately concealed?

Yes, low risk of bias

Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation: Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); Sequentially numbered drug containers of identical appearance; Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.

No, high risk of bias

Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non opaque or not sequentially numbered); Alternation or rotation; Date of birth; Case record number; Any other explicitly unconcealed procedure.

Unclear

Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.

3. Blinding was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?

Yes, low risk of bias

Any one of the following:

- No blinding, but the review authors judge that the outcome and the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding;*
- Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken;*
- Either participants or some key study personnel were not blinded, but outcome assessment was blinded and the non-blinding of others unlikely to introduce bias.*

No, high risk of bias

Any one of the following:

- No blinding or incomplete blinding, and the outcome or outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding;*
- Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken;*
- Either participants or some key study personnel were not blinded, and the non-blinding of others likely to introduce bias.*

Unclear

Any one of the following:

- Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No';*
- The study did not address this outcome.*

4. Were incomplete outcome data adequately addressed?

Yes, low risk of bias

Any one of the following:

- No missing outcome data;*
- Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias);*
- Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups*
- For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate;*
- For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect*

size;

- *Missing data have been imputed using appropriate methods.*

No, high risk of bias

Any one of the following:

- *Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups;*
- *For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate;*
- *For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size;*
- *'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization;*
- *Potentially inappropriate application of simple imputation.*

Unclear

Any one of the following:

- *Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Yes' or 'No' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided);*
- *The study did not address this outcome.*

Annexe 8 : Caractéristiques des méta-analyses sélectionnées

Méta-analyses auteur année	Pathologies étudiées	Essais	Patients	Comparaison	Critères de jugement
Capellari et al. 1995	Valve mécanique cardiaque	Essais randomisés contrôlés n = 6	n = 1337	AVK + Aspirine versus AVK seul INR cible > 1,8 dans toutes les études.	<u>Critères principaux</u> : Evènements thromboemboliques, Hémorragie digestive majeure <u>Critères secondaires</u> : Evènements thromboemboliques Mortalité totale, Hémorragie toute cause, Hémorragie digestive majeure, Hémorragie intracrânienne
Anand et al. 1999	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 28	n = 23793	AVK seule ou associée à l'Aspirine, à plusieurs niveaux d'intensité	Décès, IDM, accident, vasculaire cérébral (AVC), accident hémorragique
Cosmi et al. 2001	Coronaropathie stentée après IdM	n = 4	n = 2436	Aspirine + Ticlopidine versus AVK (INR 2-4.5) +/- Aspirine	<u>Critères principaux</u> : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, récurrence d'angiographie. <u>Critères secondaires</u> : thrombose de stent et angiographie, neutropénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, hémorragie majeure ou mineure
Massel et al. 2001	Valve mécanique	Essais randomisés contrôlés n = 10	n = 2199	AVK + Aspirine versus AVK sans définition INR cible. Mais INR cible > 1,8 dans toutes les études sauf 4 (<i>1 sans données, 1 avec TP 1,3-1,6, 1 avec TP cible 1,7, 1 temps de quick 25-35% du contrôle</i>)	Evènement thromboembolique artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure
Segal et al. 2001	ACFA	Essais randomisés contrôlés n = 14	n = 9683	AVK versus Aspirine versus AVK faible dose d'AVK + Aspirine versus Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase versus héparines de bas poids moléculaires.	AVC Mortalité toute cause Hémorragie majeure incluant hémorragie cérébrale
Anand et al. 2003	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 34	n = 38350	AVK seul ou associé à l'Aspirine, à plusieurs niveaux d'intensité	<u>Critère principal composite</u> : décès d'origine cardiovasculaire, IDM, accident vasculaire cérébral (AVC) <u>Critère secondaire</u> : accident hémorragique
Hackam et al. 2003	Coronaropathie non stentée après IdM	Idem Anand et al. 2003			
Little et al. 2003	Valve mécanique	Essais randomisés contrôlés n=11	n = 2428	AVK + Aspirine versus AVK sans définition INR cible. Mais INR cible > 1,8 dans toutes les études sauf 4 (<i>1 sans données, 1 avec TP 1,3-1,6, 1 avec TP cible 1,7, 1 temps de quick 25-35% du contrôle</i>)	Evènement thromboembolique artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure
Larson et al. 2004	Valve mécanique cardiaque, ACFA, coronaropathie non stentée après IdM	Essais randomisés contrôlés n = 9	n = 4689	AVK (INR > à 2) + Aspirine versus AVK (INR > à 2).	Evènement thromboembolique Mortalité toute cause Hémorragie majeure
Rothberg et al. 2005	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 10	n = 5938	AVK (INR>2) + Aspirine (80 – 162.5 mg/j) versus Aspirine (80 – 160 mg/j)	Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, décès, hémorragie majeure
Rubboli et al. 2005	Coronaropathie stentée après IdM	n = 4	n = 2436	Aspirine + AVK (INR 2-4.5) versus Aspirine plus Ticlopidine	<u>Critères principaux</u> : décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, récurrence d'angiographie, critère composite reprenant ces 3 critères <u>Critères secondaires</u> : thrombose de stent et angiographie, complications vasculaires hémorragiques, hémorragie majeure

Tableau 2 : Caractéristiques des méta-analyses sélectionnées

Méta-analyses auteur année	Pathologies étudiées	Essais	Patients	Comparaison	Critères de jugement
Andreotti et al. 2006	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 14	n = 25307	Aspirine (75 à 325 mg/j) + AVK (INR 1.4 – 3.6) versus Aspirine	<u>Critère principal</u> : décès toutes causes confondues, IDM non fatal, AVC non fatal <u>Critère secondaire</u> : hémorragie majeure
Dentali et al. 2007	Valve mécanique cardiaque, ACFA, coronaropathie non stentée après IdM	Essais randomisés contrôlés n = 10	n = 4180	AVK + Aspirine versus AVK INR > à 1,8 dans toutes les études sauf 2 (1 avec low dose warfarine, 1 avec INR 1,5)	<u>Critères principaux</u> : Evènements thromboemboliques artériel, mortalité toute cause, hémorragie majeure <u>Critères secondaires</u> : Evènement thromboembolique artériel mortel, hémorragie majeure mortelle.
Testa et al. 2007	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 17	n = 87212	(1) Aspirine + AVK (INR 2-3) versus Aspirine. (2) Aspirine + Clopidogrel versus Aspirine. Puis comparaisons indirectes ajustées permettant de comparer Aspirine + AVK et Aspirine + Clopidogrel.	<u>Critère principal</u> : taux combiné d'effets secondaires majeurs (décès toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire non fatal) <u>Critère secondaire</u> : taux combiné de saignements majeurs, intra et extra-craniaux
Singh et al. 2011	Coronaropathie stentée après IdM	n = 6	n = 1482	Aspirine + clopidogrel versus Aspirine + clopidogrel + AVK (INR non précisé)	<u>Critère principal</u> : évènements cardio-vasculaires majeurs (décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation, thrombose de stent, complications thrombo-emboliques). <u>Critère secondaire</u> : hémorragies majeures.
Zhao et al. 2011	Coronaropathie stentée après IdM	n = 9	n = 1996	Aspirine + clopidogrel versus Aspirine + clopidogrel + AVK (INR non précisé)	évènements cardio-vasculaires majeurs, mortalité toutes causes, hémorragies majeures durant les 6 premiers mois, hémorragies mineures, accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi).
Coleman et al. 2012	ACFA	Essais randomisés contrôlés n=17	n = 42983	Non décrit cf annexe	Hémorragie digestive majeure
Komocsi et al. 2012	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 7	n = 31286	ACOD + AAP versus AAP + placebo (mono ou bithérapie antiplaquettaire dans les 2 groupes)	<u>Critères d'efficacité</u> : mortalité totale, thrombose de stent, critère composite ischémique comprenant décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, récurrences ischémiques sévères. <u>Critère de sécurité</u> : hémorragie majeure selon le TIMI, hémorragies non majeures cliniquement importantes, tous évènements hémorragiques confondus.
Oldgren et al. 2012	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 7	n = 30866	ACOD + AAP versus AAP + placebo (mono ou bithérapie antiplaquettaire dans les 2 groupes)	<u>Critère principal</u> : évènements ischémiques cardio-vasculaires majeurs (mortalité toute cause, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) <u>Critère secondaire</u> : évènements hémorragiques majeurs
Massel et al. 2013	Valve mécanique cardiaque	Essais randomisés contrôlés n = 13	n = 4122	AVK + Aspirine versus AVK sans définition INR cible. Mais INR cible > 1,8 dans toutes les études sauf 4 (1 sans données, 1 avec TP 1,3-1,6, 1 avec TP cible 1,7, 1 temps de quick 25-35% du contrôle)	Evènements thromboemboliques artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure
Saheb et al. 2013	Coronaropathie stentée après IdM	n = 10	n = 6296	Aspirine + clopidogrel versus Aspirine + clopidogrel + AVK (INR non précisé)	Evènements cardio-vasculaires majeurs (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose de stent, revascularisation de la coronaire malade, accidents hémorragiques)

Tableau 2 : Caractéristiques des méta-analyses sélectionnées

Annexe 9 : Caractéristiques des revues systématiques sélectionnées

Revue systématique auteur année	Pathologies étudiées	Type et nombre d'essais	Comparaison	Critères de jugement
Lowen et al. 1998	Valve mécanique cardiaque, coronaropathie non stentée post IdM, ACFA	<u>Catégorie A</u> : essai randomisé contrôlé. <u>Catégorie B</u> : essai non randomisé ou non contrôlé. n = 16	AVK + Aspirine versus AVK Pas de définition stricte de l'INR	Evènements thromboemboliques Mortalité Hémorragie significative
Lane et al. 2013	ACFA	Essais contrôlés randomisés (n= 5). Essais non randomisés (n = 18). n = 23	AVK + AAP versus AVK Pas de définition stricte de l'INR	Mortalité toute cause AVC ischémique mortel ou non AIT Embolie systémique Infarctus du myocarde Thrombose de stent Mortalité vasculaire

Tableau 3 : Caractéristiques des revues systématiques sélectionnées

Annexe 10 : Caractéristiques des essais randomisés sélectionnés

RCT Auteur Année	Pathologies étudiées	Nombre de patients et suivi	Comparaison	Critères de jugement	JADAD / 5
Cohen et al. 1990 (ATACS pilot)	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 93 sur 12 semaines	Aspirine (325 mg/j) versus AVK (INR 3-4,5) versus AVK (INR 3-4,5) + Aspirine (80 mg/j)	<u>Critères principaux</u> : angor de repos avec modification électrocardiographique, infarctus du myocarde, décès (toutes causes confondues) <u>Critères secondaires</u> : angor de repos avec ou sans modification électrocardiographique, revascularisation (angioplastie ou pontage), saignement majeur	0
Meade et al. 1992	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 3667 sur 1,12 ans	AVK (INR 1.5) + Aspirine (75 mg/jour) versus AVK seule (INR 1.5) versus Aspirine seule (75 mg/jour) versus Placebo	Hémorragies : majeures, intermédiaires, mineures	1
Turpie et al. 1993	Valve mécanique	n = 370 sur 2,5 ans	AVK (INR 3-4,5) + Aspirine (100 mg/j) versus AVK (INR 3- 4,5) + placebo	<u>Critère principal composite</u> : Mort de cause vasculaire, embolie massive systémique, thrombose de valve, hémorragie importante. <u>Critères secondaires</u> : Évènement thromboembolique, hémorragie majeur, mortalité	4
Cohen et al. 1994 (ATACS trial)	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 214 sur 12 semaines	Aspirine (162.5 mg/jour) versus Aspirine (162.5mg/jour) + AVK (INR 2-3)	<u>Critère principal</u> : angor de repos avec modification électrocardiographique, infarctus du myocarde, décès (toutes causes confondues) <u>Critères secondaire</u> : saignement majeur	0
Altman et al. 1996	Valve mécanique	n = 122 sur 22,5 mois	AVK (INR 1,8-2,3) + Aspirine (500mg/j) versus AVK (INR 1,8-2,3)	Évènement thromboembolique, évènement hémorragique mortalité	0
SPAF III 1996	ACFA	n = 1044 sur 1,1 an	AVK (INR 1,2-1,5) + Aspirine (325 mg/j) versus AVK (INR 2- 3)	<u>Critère principal</u> : AVC, embolie artérielle systémique <u>Critère secondaire</u> : Hémorragie majeure	2
Meschengieser et al. 1997	Valve mécanique	n = 503 sur 23 mois	AVK (INR 2,5-3,5) + Aspirine (100 mg/j) versus AVK (INR 3,5-4,5)	Évènement thrombo-embolique Hémorragie majeure	1
Williams et al. 1997	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 57 angiographi e à 10 semaines	Aspirine (150 mg/jour) + placebo versus Aspirine (150 mg/jour) + AVK (INR 2-2.5)	Evolution de la lésion identifiée sur la coronaire malade : - progression définie comme une diminution d'au moins 0.4mm du diamètre initial - régression définie comme une augmentation d'au moins 0.4mm du diamètre initial	3
Gullov et al. 1998	ACFA	n= 667 sur 3 ans	AVK (1,25 mg/jour) + Aspirine (300 mg/jour) versus AVK (1,25 mg/j) versus Aspirine (300 mg/j) versus AVK (INR 2,0-3,0)	<u>Critère principal composite</u> : AVC (ischémique et hémorragique) et évènement thromboembolique. <u>Critères secondaires</u> : Infarctus aigu du myocarde, AIT, décès dû à une autre cause.	1
Gullov et al. 1999 (AFASAK II)	ACFA	n= 677 arrêt prématuré	Aspirine (300 mg/j) versus AVK INR (2,0-3,0) versus AVK (1.25 mg/j) versus AVK (1.25 mg/j) + Aspirine (300 mg/j)	<u>Critères principaux</u> : AVC (ischémique et hémorragique) ou embolie artérielle systémique. <u>Critères secondaires</u> : Infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, ou la mort non due à une des autres points. Hémorragie majeure ou Hémorragie mineure	1
Machraoui et al. 1999	Coronaropathie stentée après IdM	n = 164 sur 3 mois	AVK (INR 3,5-4,5) + Aspirine (100 mg/j) versus Aspirine (100 mg/j)	<u>Critère principal</u> : absence de décès, d'évènement cardiaque, d'hémorragie majeure, de complication vasculaire périphérique <u>Critère secondaire</u> : évènement cardiaque, effet secondaire iatrogène, re-sténose à 3 mois de suivi	2

Tableau 4 : Caractéristiques des essais randomisés sélectionnés

RCT Auteur Année	Pathologies étudiées	Nombre de patients et suivi	Comparaison	Critères de jugement	JADAD / 5
Laffort et al. 2000	Valve mécanique	n = 229 sur 1 an	AVK (INR 2,5-3,5) et aspirine (200 mg/j) versus AVK (INR 2,5-3,5)	<u>Critère composite mixte comprenant</u> : Mortalité Évènement thromboembolique majeur Hémorragie majeure	0
Huynh et al. 2001	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 135 sur 12 mois	Aspirine (80mg/j) + placebo versus AVK (INR 2-2.5) + placebo versus AVK (INR 2-2.5) + Aspirine (80 mg/j)	<u>Critère composite</u> : décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde (IDM), angor instable nécessitant une nouvelle hospitalisation	2
Lechat et al. 2001	ACFA	n = 157 sur 0,83 année	AVK (INR 2,0-2,6) + Aspirine (100 mg/j) versus AVK (INR 2,0-2,6) + Placebo	<u>Critère primaire composite</u> : AVC (ischémique ou hémorragique), infarctus du myocarde, embolie artérielle systémique, décès d'origine vasculaire. <u>Critère secondaire composite</u> : Hémorragie sévère et non sévère, Mortalité toute cause, Mortalité cardiovasculaire	3
Brouwer et al. 2002 (APRICOT-2)	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 251 coronarogr aphie à 3 mois	Aspirine (80 mg/j) versus Aspirine (80mg/j) + AVK (INR 2-3)	<u>Critère principal</u> : réocclusion de la coronaire concernée au suivi angiographique (TIMI grade 0, 1, 2) <u>Critère secondaire</u> : survie sans événement (mort, récurrence ischémique, revascularisation), saignements	3
Van Es et al. 2002 (ASPECT II)	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 999 sur 26 mois	Aspirine faible (80mg/jour) versus AVK (INR 3-4) versus Aspirine (80mg/jour) + AVK (INR 2-2.5)	<u>Critère principal</u> : Critère composite de mort, d'IDM ou d'accident vasculaire ischémique (AVCi) <u>Critère secondaire</u> : Décès toutes causes confondues et saignements <u>Critère de sécurité</u> : Saignements majeurs	2
Anand et al. 2006 (WAVE)	AOMI	n = 2061 sur 2,5-3,5 ans	AVK (INR 2-3) + Aspirine 81 à 325 mg/j ou ticlopidine ou clopidogrel) versus AAP	<u>Principaux</u> : 1. Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique(AVCi), mort d'origine cardiovasculaire 2. Infarctus du myocarde, AVCi, ischémie artérielle périphérique ou coronarienne sévère, conduisant à une intervention ou à une mort d'origine cardiovasculaire <u>Secondaires</u> : Saignements mineurs, modérés, mettant la vie en danger	3
Pengo et al. 2007 (LIWACAP)	Valve mécanique	n= 198 sur 6 mois	AVK (INR 2,0-3,0) et aspirine (100 mg/j) versus AVK (INR 3,0-4,5)	Mortalité vasculaire Évènement thromboembolique Hémorragie majeure	1
Dewilde et al. 2009 (WOEST)	Coronaropathie stentée après IdM	n = 573 sur 1 an	AVK(INR 2,0) + Clopidogrel (75 mg/j) versus AVK (INR 2,0) + Clopidogrel (75 mg/j) + Aspirine (80-100 mg/j)	<u>Critère de jugement principal composite</u> : Hémorragie mineure modérée ou majeure selon les critères TIMI et GUSTO Critères secondaires : composantes individuelles du critère principal <u>Critères de sécurité composite</u> : Décès, infarctus du myocarde AVC, embolie systémique, revascularisation de la coronaire traitée, thrombose de stent. ET composantes individuelles du critère de sécurité composite	4
Van den Berg et al. 2009	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 251 sur 8 ans	Aspirine seule (80 mg/j) versus Aspirine (80mg/j) + AVK (INR 2-3)	Décès, récurrence d'infarctus du myocarde (IDM), revascularisation, hémorragie	3
Alexander et al. 2011 (APPRAISE II)	Coronaropathie non stentée après IdM	n = 7392 sur 1,25 ans	Apixaban (5 mg 2j versus) placebo	<u>Critère principal composite</u> : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral ischémique, récurrence ischémique sévère <u>Critère principal de sécurité</u> : hémorragie majeure ou cliniquement importante	3

Tableau 4 : Caractéristiques des essais randomisés sélectionnés

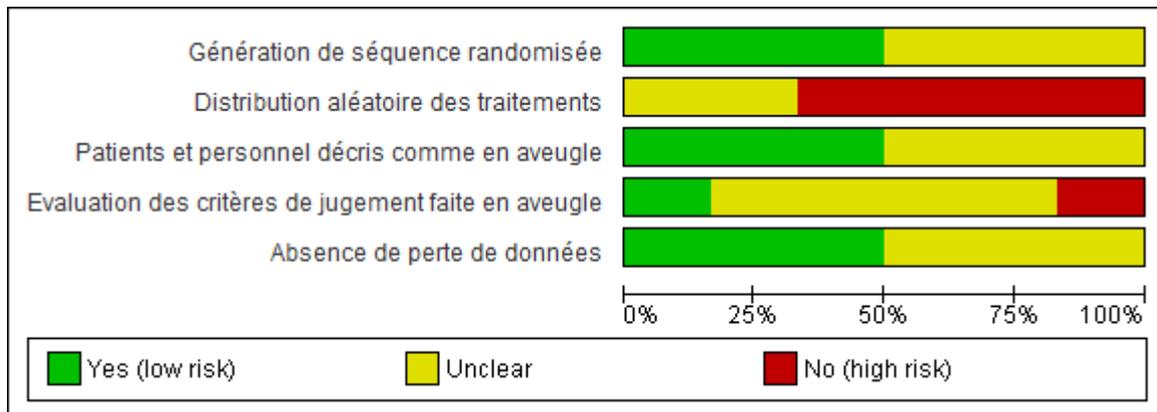
RCT Auteur Année	Pathologies étudiées	Nombre de patients et suivi	Comparaison	Critères de jugement	JADAD / 5
Gibson et al. 2013	Coronaropathie stentée après IdM	n = 9361 patients sur 2 ans	Rivaroxaban 2.5 mg 2/j ou Rivaroxaban 5 mg 2/j versus Placebo.	Thrombose de stent, définit selon l'ARC (Academic Research Consortium) : - certaine, probable	2
Li et al. 2013	AOMI	n= 88 sur 1 an	AVK (INR 1.8-2 ,5) + Clopidogrel (75 mg/j) versus Clopidogrel (75 mg/j)	<u>Critère principal composite</u> : Détérioration clinique, nouvelle revascularisation, évènements cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, amputation due à une cause vasculaire, décès. <u>Critère de sécurité</u> : Hémorragie majeure et mineure	1

Tableau 4 : Caractéristiques des essais randomisés sélectionnés

Annexe 11 : PICO et biais détaillés des essais thérapeutiques de chaque méta-analyse incluse :

Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. Am Heart J. 1995 Sep;130(3 Pt 1):547-52.				
Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'association antiagrégant plaquettaire et anticoagulant oral après la pose d'une valve mécanique
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> 6 essais randomisés contrôlés.</p> <p><u>Type intervention :</u> comparaison de l'association anticoagulant oral et aspirine versus anticoagulant oral seul INR cible > 1,8 dans toutes les études.</p> <p><u>Type de participants :</u> patients dans les suites immédiates d'une chirurgie valvulaire cardiaque.</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Primaires Evènements thromboemboliques Hémorragie digestive majeure Secondaires Evènements thromboemboliques Mortalité totale Hémorragie toute cause Hémorragie digestive majeure Hémorragie intracrânienne</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			imprécis	MEDLINE En anglais uniquement
3. Sélection des articles explicitée			imprécis	Recherche de littérature grise 2 lecteurs Désaccord résolu par consensus
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui			Méthode citée : score attribué entre 0 et 1 à l'étude moyenne 0,56 (0,20-0,73) Cotation des articles faite en tableau Analyse hétérogénéité Analyse sensibilité Calcul de l'odds ratio Random effect-model
5. Méthode d'analyse justifiée			imprécis	Fixed effect model Chi 2 test Funnel plot Forrest plot I ² test Analyse de sensibilité

				Dipyridamole et aspirine dans le même groupe d'analyse
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			<p>n = 1337 regroupé n= 803 L'association d'un antiagrégant plaquettaire diminue le risque thrombo-embolique chez les patients porteurs d'une valve mécanique</p> <p><u>risque d'évènement thromboembolique</u> regroupé <i>OR 0,33 (0,16-0,69) soit une Réduction Relative du Risque 67 % p=0,0032</i> <i>Différence statistique</i> Aspirine <i>OR 0,40 (0,16-0,95) p=0,038</i></p> <p><u>Réduction de la mortalité</u> regroupé <i>OR 0,60 (0,32-1,12) p=0,11</i> <i>Pas de Différence statistique</i> Aspirine seule <i>OR 0,41(0,21-0,79) p =0,0086</i></p> <p><u>Hémorragie toute causes</u> regroupé <i>OR 1,65 (1,15-2,39) p= 0,0069</i> Aspirine <i>OR 1,75 (1,19-2,25) p=0,0041</i></p> <p><u>Hémorragie digestive comme intracrânienne:</u> pas de différence regroupé et aspirine seule</p> <p><u>Hémorragie majeure :</u> regroupé <i>OR 1,49 (0,86-2,59) p= 0,16</i> Aspirine <i>OR 1,76 (1,00-3,11) p=0,099</i></p> <p><u>Hémorragie digestive majeure</u> regourpé <i>OR 3,47 (1,43-8,40) p =0,0058</i> Aspirine <i>3,67(1,12-12,05) p=0,032</i></p>



Fig

ure : Evaluation par les deux auteurs des biais des essais de Capelliri et al 1995 (six essais) représenté en pourcentage.

	Turpie 1993	Dale 1980	Dale 1977	Altman 1976	
+	+	+	?	?	Génération de séquence randomisée
-	?	?	-	-	Distribution aléatoire des traitements
+	+	+	?	?	Patients et personnel décrits comme en aveugle
+	?	?	?	-	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle
+	?	?	+	?	Absence de perte de données

Figure : Evaluation des biais par les auteurs des quatre essais de Cappeliri et al 1995.

Anand SS, Yusuf S. *Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis*. JAMA. 1 déc 1999;282(21):2058-2067.

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	Oui			<p>Evaluer de manière globale les effets des anticoagulants sur la mort, la récurrence d'infarctus du myocarde (IDM), les accidents vasculaires cérébraux et les hémorragies en prévention secondaire de la coronaropathie.</p> <p>Déterminer ces effets à des doses variables d'anticoagulants, associés ou non à de l'aspirine.</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés.</p> <p><u>Type d'intervention</u> : anticoagulation seule ou associée à l'aspirine, à plusieurs niveaux d'intensité.</p> <p><u>Type de participants</u> : patients atteints d'une coronaropathie.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	Oui			<p>Recherche faite sur EMBASE, MEDLINE et CURRENT CONTENTS. Période de recherche 1960 à juillet 1999.</p> <p>Les équations de recherche ne sont pas données.</p> <p>Pas de restriction de langage.</p> <p>Recherche manuelle complémentaire faite.</p>
3. Sélection des articles explicitée	Oui			<p>2 lecteurs indépendants, consensus pour résoudre les désaccords.</p> <p><u>Critères de jugements</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès - IDM - Accident vasculaire cérébral (AVC) - Accident hémorragique
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		Non		Aucune méthode précisée.
5. Méthode d'analyse justifiée			Imprécis	<p>Calcul des Odds ratio et des Odds reduction (OReds) pour chaque étude, combinaison des données par la méthode de Mantel-Haenszel.</p> <p>Hétérogénéité évaluée par le test X² pour chaque niveau d'anticoagulation et l'utilisation concomitante d'aspirine.</p> <p>Biais de publication non évalué.</p>

6. Conclusions en rapport avec les résultats	Oui		<p>Anticoagulation à haute intensité (INR 2.8-4.8) versus contrôle (20 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité OReds 22%, IC 95 13% - 31%, p<0.001 - IDM OReds 42%, IC 95 34%- 48%, p<0.001 - Complications thromboemboliques OReds 63%, IC 95 53% - 71%, p<0.001 - Mortalité, IDM, AVC, combinés (13 essais) OReds 43%, IC 95 37% - 49%, p<0.001 - Tout accident hémorragique confondu ORatio 4,7, IC 95 4.0 – 5.6, p<0.001 - Hémorragie majeure ORatio 6, IC 95 4.4 – 8.2, p<0.001 <p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) versus contrôle (4 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité OReds non significatif 18%, IC 95 6% - 37%, p>0.1 - IDM OReds 52%, IC 95 37% - 64%, p<0.001 - AVC OReds 53%, IC 95 19% - 73%, p=0.02 - Hémorragie majeure ORatio 7.7, IC 95 3.3 – 18, p<0.001 <p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) versus aspirine (7 essais) : pas de résultat significatif</p> <p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) plus aspirine versus aspirine (3 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité, IDM, AVC, combinés OReds 56%, IC 95 17% - 77%, p=0.01 - Pas d'autre résultat significatif <p>Anticoagulation faible intensité (INR<1.5) plus aspirine versus aspirine (3 essais) : pas de résultat significatif</p> <p>Donc en prévention secondaire de la coronaropathie, comparée au traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les anticoagulants utilisés à haute intensité sont efficaces pour réduire la mortalité, les IDM, les
--	-----	--	--

				<p>AVC, au prix d'un risque hémorragique accru.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les anticoagulants à dose moyenne, associés ou non à de l'aspirine, réduisent les IDM et les AVC et augmentent le risque hémorragique. - Les anticoagulant à faible dose, seuls ou associés à de l'aspirine n'ont pas d'intérêt.
--	--	--	--	---

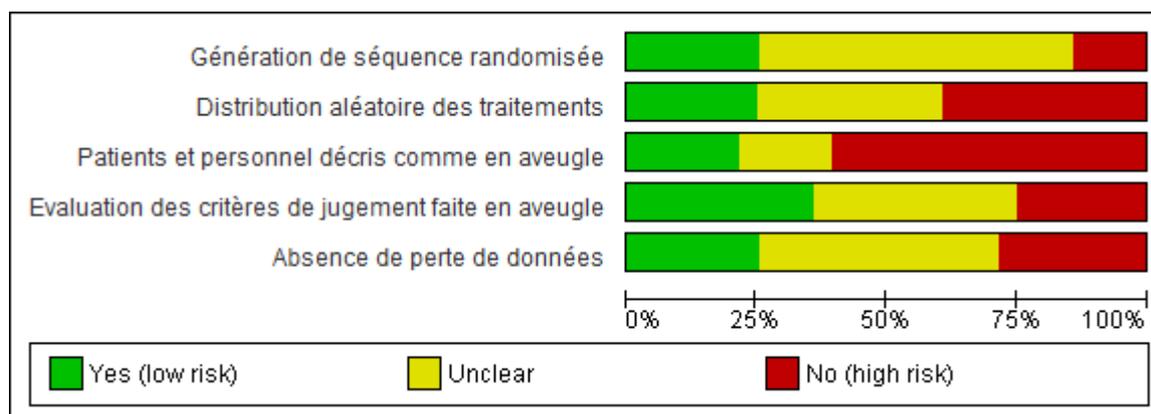


Figure 1 : Evaluation des biais des essais d'Anand et al 1999 (vingt-huit essais) représenté en pourcentage.

Trial	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Anonymous OASIS 2 2001	?	+	-	+	+
Cohen ATACS pilot 1990	?	-	-	?	?
Cohen ATACS Trial 1994	?	-	-	?	?

Figure Evaluation des biais des trois essais d'Anand et al 1999.

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	Oui			<p>Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de ticlopidine et d'aspirine comparée aux anticoagulants après coronarographie et pose de stent, dans les 30 jours suivant l'angiographie.</p> <p><u>Type d'étude</u> : essais thérapeutiques randomisés, contrôlés.</p> <p><u>Intervention</u> : aspirine plus ticlopidine versus anticoagulants oraux (INR 2-4.5) associé ou non à l'aspirine, ou versus héparine.</p> <p><u>Participants</u> : patients bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent suite à une pathologie coronarienne (angor, angor instable, ischémie silencieuse).</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	Oui			<p>Recherche faite sur MEDLINE, le registre de la COCHRANE, EMBASE, période de recherche 1991-1999.</p> <p>Les équations de recherche sont données.</p> <p>Pas de restriction de langue.</p> <p>Recherche manuelle faite.</p>
3. Sélection des articles explicitée	Oui			<p>Recherche faite par 3 lecteurs indépendants avec intervention d'un quatrième lecteur en cas de désaccord.</p> <p><u>Critères de jugement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Principaux = critère composite comprenant décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, récurrence d'angiographie. - Secondaires = thrombose de stent et angiographie, neutropénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, hémorragie majeure ou mineure.
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	Oui			<p>Evaluation par chaque lecteur, de manière indépendante, de la qualité des articles inclus selon le score de JADAD. Intervention d'un quatrième lecteur en cas de désaccord.</p> <p>Evaluation de l'accord entre chaque lecteur selon le test statistique Kappa de Cohen (k=0.90).</p>
5. Méthode d'analyse justifiée	Oui			<p>Extraction et combinaison des risques relatifs (RR).</p> <p>Analyse de sensibilité faite et hétérogénéité évaluées.</p> <p>Biais de publication recherché selon le test d'egger.</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats	Oui			<p>Supériorité de la bithérapie antiplaquettaire par rapport aux traitements anticoagulants pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal composite RR 0.41, IC 95 0.25-0.69 - Infarctus du myocarde non fatal RR

				<p>0.5, IC 95 0.3-0.83</p> <ul style="list-style-type: none"> - Récidive d'angiographie RR 0.29, IC 95 0.16-0.56 - Thrombose de stent en combinant les RR des études en aveugle seulement RR 0.14, IC 95 0.03-0.6 - Hémorragie majeure RR 0.24, IC 95 0.07-0.79, en combinant les études de haute qualité <p>Pas de différence significative concernant la mortalité totale, les troubles de la crase sanguine ou les hémorragies mineures.</p>
--	--	--	--	--

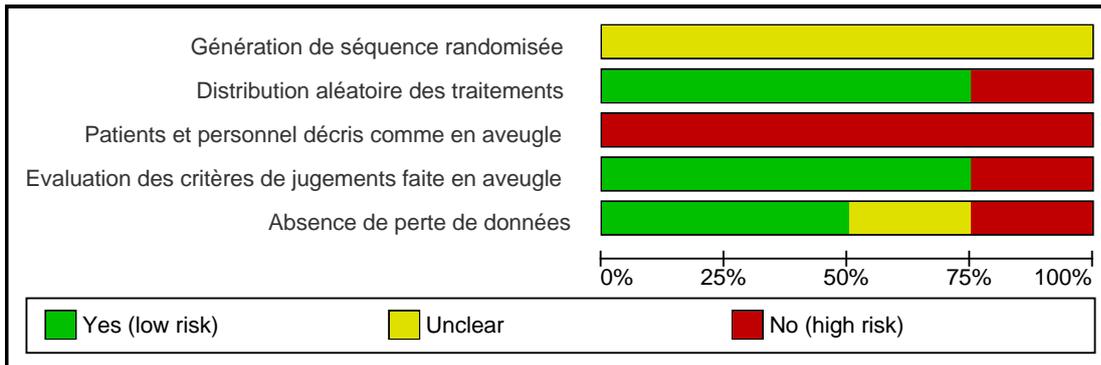


Figure : Evaluation des biais des essais de Cosmi et al 2001 (quatre essais) représenté en pourcentage.

Essai	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugements faite en aveugle	Absence de perte de données
FANTASTIC Study 1996	?	+	-	-	-
ISAR 1996	?	+	-	+	+
MATTIS 1998	?	+	-	+	+
STARS 1998	?	-	-	+	?

Figure : Evaluation des biais des quatre essais de Cosmi et al 2001.

Massel D, Little SH. Risks and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2001 Feb;37(2):569–78.				
Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Efficacité et sécurité de l'association aspirine ou dipyridamole + AVK vs AVK chez les patients porteurs d'une valve mécanique
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> essais randomisés contrôlés n=10</p> <p><u>Type intervention :</u> comparaison de l'association anticoagulant oral et aspirine versus anticoagulant oral seul sans définition INR cible.</p> <p>Mais INR cible > 1,8 dans toutes les études sauf 4 :</p> <p><i>1 sans données</i> <i>1 avec TP 1,3-1,6</i> <i>1 avec TP cible 1,7</i> <i>1 temps de quick 25-35% du contrôle</i></p> <p><u>Type de participants :</u> n = 2199 patients dans les suites immédiates d'une chirurgie valvulaire cardiaque.</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Evènements thromboemboliques artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			imprécis	<p>MEDLINE</p> <p>Recherche manuelle associée</p> <p>Equation disponible</p> <p>Pas de filtre de langue</p>
3. Sélection des articles explicitée	oui			<p>Deux auteurs indépendants, si conflit résolu par consensus</p> <p>Caractéristiques des patients données</p> <p>Motifs d'exclusions disponibles</p> <p>Séquence d'exclusion disponible</p>
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui			<p>Cochrane handbook : évaluation des biais des articles inclus.</p> <p>Analyse d'hétérogénéité</p> <p>Analyse de sensibilité</p> <p>Limite de l'étude dans la discussion</p>
5. Méthode d'analyse justifiée	oui			<p>Fixed effect model</p> <p>Chi 2 test</p> <p>Funnel plot</p> <p>Forrest plot</p> <p>I² test</p> <p>Analyse de sensibilité</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			<p>Les auteurs concluent à une supériorité de l'association anticoagulant oral et antiagrégant plaquettaire (aspirine ou dipyridamole) par rapport à l'anticoagulant oral seul.</p>

			<p><u>Evènements Thromboembolique</u> :</p> <p>OR 0,41 (0,29-0,58) p<0,001</p> <p>Basé sur 10 études</p> <p><u>Mortalité totale</u> :</p> <p>OR : 0,49 (0,35-0,67) p<0,001</p> <p>Basé sur 10 études</p> <p><u>Hémorragie</u> :</p> <p>OR : 1,50 (1,03-2,18) p=0,033</p> <p>Basé sur 10 études</p> <p><u>Hémorragie</u> : Exclusion Meschengeiser</p> <p>OR : 1,81 (1,21-2,71) p=0,0041</p> <p>Basé sur 9 études</p>
--	--	--	--

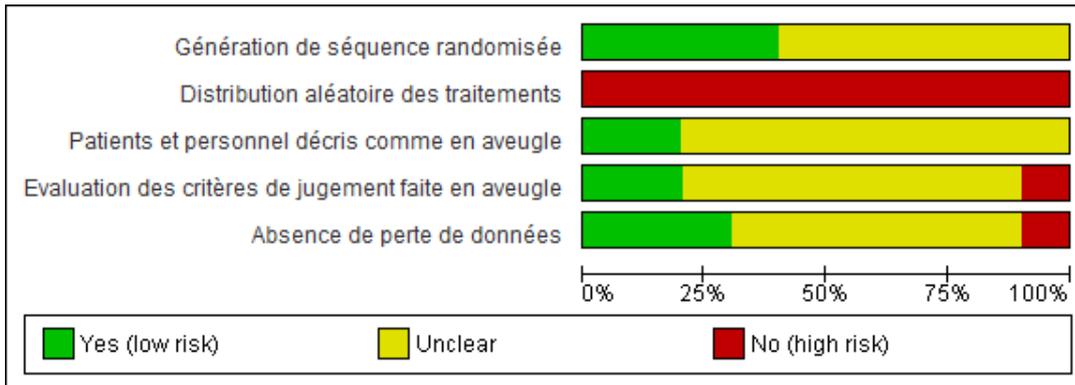


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais de Massel et al. 2013 (dix essais) représenté en pourcentage.

Étude	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Altman 1976	?	-	?	-	?
Anonymous PACTE 1978	+	-	?	+	?
Bran 1980	?	-	?	?	-
Dale 1977	?	-	?	?	+
Kashara 1977	?	-	?	?	?
Meschengeiser 1997	+	-	?	?	?
Rajah 1980	?	-	?	?	?
Starkman 1982	?	-	?	?	?
Sullivan 1971	+	-	+	?	+
Turpie 1993	+	-	+	+	+

Figure : Evaluation des biais des dix essais de la Massel et al. 2013

Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD001938.

Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			<p>5 objectifs</p> <p>Quelle est l'efficacité et la sureté de la warfarine dans l'ACFA chronique non rhumatismale non post-opératoire ?</p> <p>Quelle est l'efficacité et la sureté de l'aspirine dans l'ACFA ?</p> <p>Quelle est l'efficacité et la sureté de l'anticoagulation par warfarine par rapport à l'aspirine dans l'ACFA ?</p> <p>Quelle est l'efficacité et la sureté de la warfarine associée à l'aspirine dans l'ACFA ?</p> <p>Quelle est l'efficacité et la sureté de nouveaux traitements comme l'indobufene et les HBPM dans la prévention embolique de l'ACFA ?</p>
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> 14 essais randomisés contrôlés</p> <p><u>Type intervention :</u> Warfarine, aspirine, association de faible dose de warfarine et aspirine, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, les héparines de bas poids moléculaires.</p> <p><u>Type de participants :</u> patients adultes porteurs d'ACFA non secondaire à une chirurgie ou à une valvulopathies d'origine rhumatismale.</p> <p><u>Critères de jugements</u> AVC Mortalité toute cause Hémorragie majeure incluant hémorragie cérébrale</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	oui			<p>CENTRAL MEDLINE EMBASE</p> <p>Recherche de littérature grise</p> <p>Deux lecteurs indépendants</p> <p>Stratégie en termes MESH</p> <p>Equation non disponible</p>
3. Sélection des articles explicitée	oui			<p>Date de recherche données jusqu'en 1999</p> <p>Deux lecteurs indépendants</p> <p>Pas de limites de langue</p>

4. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui		<p>I² test pour hétérogénéité Analyse de sensibilité Funnel plot Echelle d'évaluation des articles détaillée 22 questions en 5 catégories avec calcul de score Limites dans la discussion</p>
5. Méthode d'analyse justifiée	oui		<p>Fixed effects model et random effect model Calcul odds ratio Chi 2 test Forrest plot Calcul de réduction absolue du risque Liste des études de faible qualité méthodologique</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui		<p>N=9683 <u>Warfarine dose ajustée (INR 2-3) vs warfarine dose fixe associée aspirine</u> 2 études 1385 patients AVC : OR 0,38 (0,24-0,60) <i>Chi square</i> 3,78 <i>P=0,05 I=73,6%</i> <i>Total overall effect z =4,07</i> <i>P = 0,00005</i> Hémorragie : OR 1,14 (0,55-2,4) Décès toute cause : OR 1,02(0,68-1,5)</p> <p><u>Warfarine dose ajustée INR (2-3) vs warfarine dose fixe 1,25 mg</u> : 1 étude 303 patients AVC : 0,13 (0,02-0,75) <i>Overall effect z =2,27 p=0,02</i> Hémorragie : 3,80 (0,76-19,10) Décès toute cause : 0,83 (0,28-2,53)</p> <p><u>Warfarine vs aspirine</u> 4 études 2382 patients AVC : OR 0,65 (0,43-0,97) <i>Chi square</i> 3,03 <i>p=0,55 I =0,0%</i> <i>Overall effect z =2,14 p =0,03</i> Hémorragie : OR 1,56 (0,77-3,18) Décès toute cause : OR 0,95 (1,60-1,50)</p> <p>La warfarine semble indiquée s'il existe un risque moyen ou élevé d'AVC sauf contre-indication formelle aux AVK. Cela augmente le risque hémorragique mais le nombre d'AVC prévenus surpasse ce risque hémorragie La warfarine à dose ajustée est supérieure à la faible dose de warfarine associé à l'aspirine dans l'ACFA uniquement sur le critère AVC.</p>

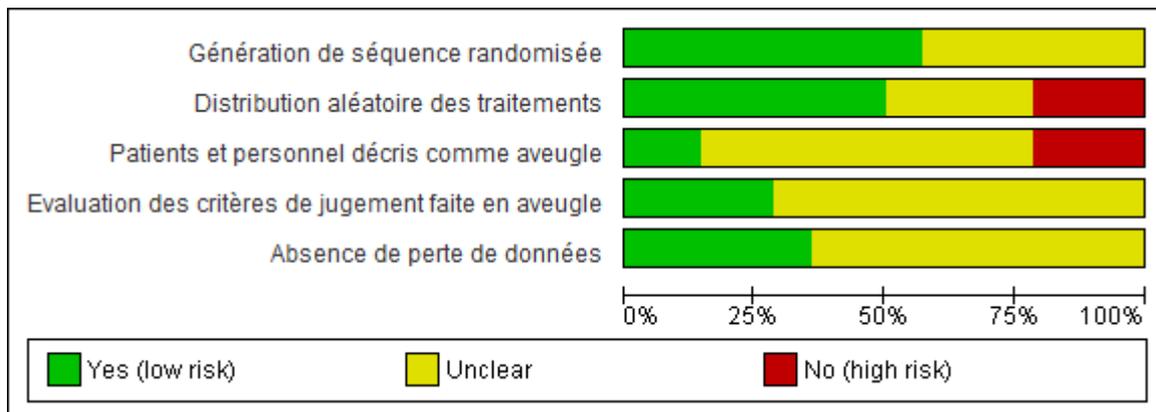


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais des essais Segal et al. 2001 (seize essais) représenté en pourcentage.

	Anonymous SPAF III 1996	Guillev AFASAK II 1999	
Génération de séquence randomisée	+	+	
Distribution aléatoire des traitements	-	?	
Patients et personnel décrits comme aveugle	?	?	
Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	?	?	
Absence de perte de données	+	?	

Figure : Evaluation des biais par les auteurs des deux essais de Segal et al 2001

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	Oui			Evaluer les effets des anticoagulants à dose modérée, avec ou sans aspirine, sur la mort, la récurrence d'infarctus du myocarde (IDM), les accidents vasculaires cérébraux et les hémorragies en prévention secondaire de la coronaropathie. <u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés. <u>Type d'intervention</u> : anticoagulation seule ou associée à l'aspirine, à plusieurs niveaux d'intensité. <u>Type de participants</u> : patients atteints d'une coronaropathie.
2. Stratégie de recherche documentaire complète	Oui			Recherche faite sur EMBASE, MEDLINE et CURRENT CONTENTS. Période de recherche 1960 à juillet 1999. Les équations de recherche ne sont pas données. Pas de restriction de langage. Recherche manuelle complémentaire faite.
3. Sélection des articles explicitée	Oui			2 lecteurs indépendants, consensus pour résoudre les désaccords. <u>Critères de jugement principal composite</u> : - Décès d'origine cardio-vasculaire, IDM, accident vasculaire cérébral (AVC) <u>Critère de jugement secondaire</u> : - Accident hémorragique
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		Non		Aucune méthode précisée.
5. Méthode d'analyse justifiée			Imprécis	Calcul des Odds ratio et des Odds reduction (OReds) pour chaque étude, combinaison des données par la méthode de Mantel-Haenszel. Pas d'autres précisions (analyse de sensibilité, évaluation de l'hétérogénéité, biais de publication ?)
6. Conclusions en rapport avec les résultats		Non		Anticoagulation à haute intensité (INR 2.8-4.8) versus contrôle (13 essais) : - Critère principal : 20.3% dans le groupe anticoagulant contre 30.3% dans le groupe contrôle (OReds 43 %, IC 95 37-49, P<0.0001) - Critère secondaire : 4.6% groupe anticoagulant contre 0.7% groupe contrôle (OR 4.5, IC 95 2.5-6, p<0.00001) Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) versus contrôle (3 essais) : - Critère principal : OReds non significatif 16%, IC 95 11% - 37%, p=0.2 - Critère secondaire : 3.5 % des patients du

				<p>groupe anticoagulant contre aucun du groupe aspirine ORatio 7.67, IC 95 3.3 – 18, p<0.00001</p> <p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) versus aspirine (6 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : 13.5% groupe anticoagulant contre 16.3% groupe aspirine (OReds 21%, IC 95 6-33, p=0.008) - Critère secondaire : multiplication par 2.1 des hémorragies majeures dans le groupe anticoagulant (IC 95 1.7-2.1, p<0.00001) <p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) plus aspirine versus aspirine (7 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : 15.9% groupe association contre 12.6% groupe aspirine seule (ORed 12%, IC 95, 3 - 20; p=0.01) - Critère secondaire : 3% dans le groupe association contre 1.7% dans le groupe aspirine seule (risque multiplié par 1.74, IC 95 1.39-2.17, p>0.10) <p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) plus aspirine versus anticoagulation seule (3 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : 12.5% groupe association contre 14.3% groupe anticoagulant (OReds 14%, IC 95 6-30%, p=0.15) - Critère secondaire : pas de différence <p>Anticoagulation faible intensité (INR<1.5) plus aspirine versus aspirine (3 essais) : pas de résultat significatif</p> <p>La prévention secondaire de la coronaropathie par le traitement anticoagulant à dose modérée, associé à de l'aspirine, est plus efficace que l'aspirine seule. Cette association devrait être considérée pour les patients à haut risque cardio-vasculaire. Le bénéfice de ce traitement doit être mis en balance avec un risque hémorragique accru.</p> <p>Discordance entre le résultat « Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) plus aspirine versus aspirine » et la conclusion (les résultats sont inversés).</p>
--	--	--	--	---

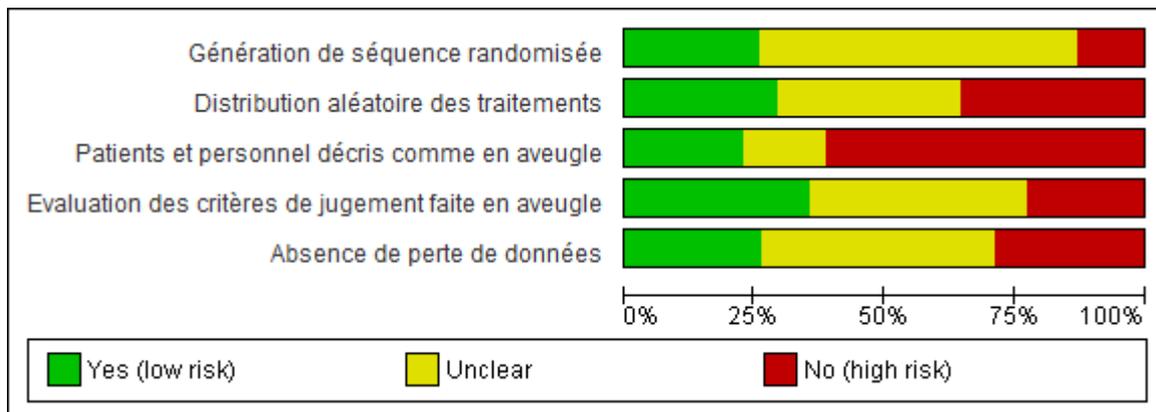


Figure 3 : Evaluation des biais des essais d'Anand et al 2003 (trente et un essais) représenté en pourcentage.

Essai	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Anand OASIS pilot study	?	?	-	+	?
Anonymous OASIS 2 2001	?	+	-	+	+
Cohen ATACS pilot 1990	?	-	-	?	?
Cohen ATACS Trial 1994	?	-	-	?	?
Flore CHAMP 2002	+	+	-	+	?
Hurlen WARIS II 2002	+	?	-	+	+
Van the ASPECT-2 study	?	+	-	+	+

Figure 4 Evaluation des biais des sept essais d'Anand et al 2003.

Hackam DG, Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Semin Vasc Med.* août 2003;3(3):323-332

	oui	no n	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée				Article strictement identique à « Anand SS, Yusuf S. <i>Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease.</i> <i>J Am Coll Cardiol.</i> 19 févr 2003;41(4 Suppl S):62S-69S ». La seule modification est un résultat différent, indiqué ci-dessous, probablement une correction de l'article précédent.
2. Stratégie de recherche documentaire complète				
3. Sélection des articles explicitée				
4. Méthode d'évaluation des risques de biais				
5. Méthode d'analyse justifiée				
6. Conclusions en rapport avec les résultats				<p>Anticoagulation moyenne intensité (INR 2-3) plus aspirine versus aspirine (7 essais) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : 12.6% groupe association contre 15.9% groupe aspirine seule (ORed 12%, IC 95, 3 - 20; p=0.01) - Critère secondaire : 3% dans le groupe association contre 1.7% dans le groupe aspirine seule (risque multiplié par 1.74, IC 95 1.39-2.17, p>0.10)

Méta-analyse	oui	non	imprécisions	commentaires
7. Question clinique claire spécifiée	oui			Efficacité et sécurité de l'association aspirine + OAC vs OAC chez les patients porteurs d'une valve mécanique
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> essais randomisés contrôlés n=11</p> <p><u>Type intervention :</u> comparaison de l'association anticoagulant oral et aspirine versus anticoagulant oral seul sans définition INR cible.</p> <p>Mais INR cible > 1,8 dans toutes les études sauf 4 :</p> <p><i>1 sans données</i> <i>1 avec TP 1,3-1,6</i> <i>1 avec TP cible 1,7</i> <i>1 temps de quick 25-35% du contrôle</i></p> <p><u>Type de participants :</u> n = 2428 patients patients dans les suites immédiates d'une chirurgie valvulaire cardiaque.</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Evènements thromboemboliques artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure</p>
8. Stratégie de recherche documentaire complète	oui			CENTRAL MEDLINE OVID EMBASE Equation disponible Pas de filtre de langue
9. Sélection des articles explicitée	oui			Deux auteurs indépendants, si conflit résolu par consensus Caractéristiques des patients données Motifs d'exclusions disponibles Séquence d'exclusion disponible
10. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui			Cochrane handbook : évaluation des biais des articles inclus. Analyse d'hétérogénéité Analyse de sensibilité Funnel plots pour le biais de publication Limite de l'étude dans la discussion : <ol style="list-style-type: none"> 1. Faible qualité des articles inclus 2. Pas de vérification des séquences de randomisation 3. Méta-analyse par sommation → adaptation du grade : moderate
11. Méthode d'analyse justifiée	oui			Fixed effect model Chi 2 test, Funnel plot Forrest plot

				I ² test Analyse de sensibilité
12. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			Les auteurs concluent à une supériorité de l'association anticoagulant oral et antiagrégant plaquettaire (aspirine ou dipyridamole) par rapport à l'anticoagulant oral seul. <u>Evènements Thromboembolique :</u> OR 0,39 (0,28-0,56) p<0,00001 Basé sur 11 études <u>Mortalité totale :</u> OR : 0,55 (0,40-0,77) p<0,0003 Grade modéré Basé sur 11 études <u>Hémorragie :</u> OR : 1,66 (1,18-2,34) p=0,003 Grade modéré Basé sur 11 études

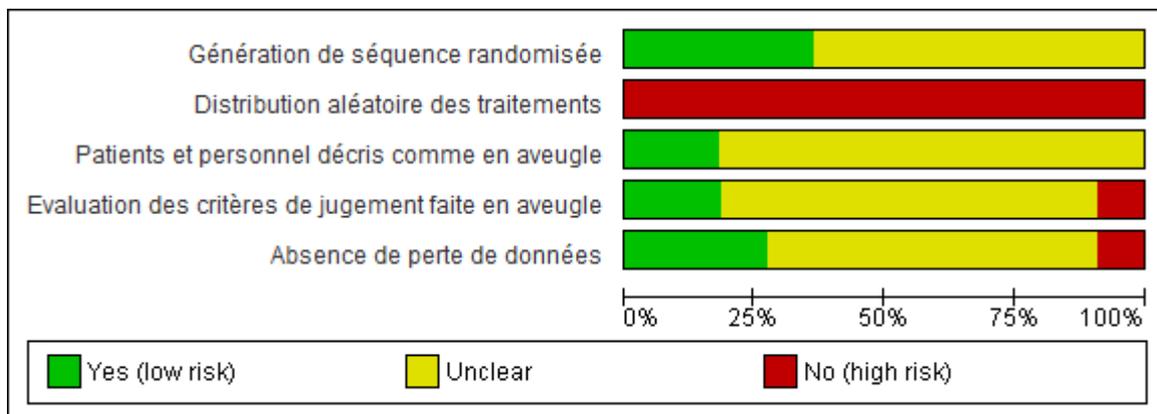


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais de Little et al. 2013 (onze essais) représenté en pourcentage.

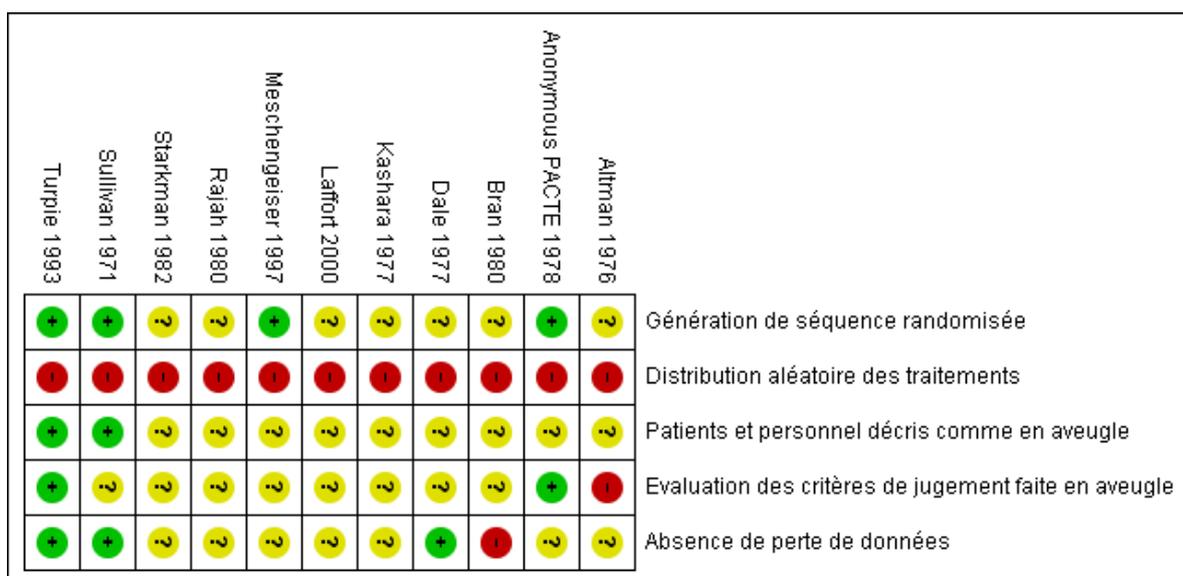


Figure : Evaluation des biais des onze essais de la Little et al. 2013

Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? J Gen Intern Med. 2004 Aug;19(8):879–86.

Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'association warfarine-aspirine vs aspirine en comparant la survenue d'évènements thromboemboliques d'hémorragies ou d'un décès.
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> 9 essais randomisés contrôlés</p> <p><u>Type intervention :</u> comparaison de la warfarine à dose ajustée avec INR > à 2 et aspirine versus la warfarine à dose ajustée avec INR > à 2 seule.</p> <p><u>Type de participants :</u> patients porteurs d'ACFA ou de valves mécaniques ou dans les suites d'un infarctus du myocarde.</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Evènements thromboemboliques Mortalité toute cause Hémorragie majeure</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	oui			MEDLINE CENTRAL CDRS DARE ACP Revue de la littérature grise et recherche narrative Equation en annexe Dates de recherche 1966 à 2003
3. Sélection des articles explicitée	oui			Flow chart Deux lecteurs indépendants en aveugle sur le titre les auteurs avec troisième si conflit
4. Méthode d'évaluation des risques de biais			imprécis	I ² test pour hétérogénéité Pas d'analyse de sensibilité Pas d'évaluation du biais de publication Pas d'échelle d'évaluation des articles inclus Limites dans la discussion
5. Méthode d'analyse justifiée			imprécis	Fixed effect model Chi 2 test Forrest plot Calcul de réduction absolue du risque

6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui		<p>Les patients porteurs d'une valve mécanique ont un bénéfice à continuer l'aspirine en sus d'un traitement anticoagulant. N = 4689</p> <p>Dans les suites d'un infarctus du myocarde les patients semblent avoir une diminution du risque thromboembolique sans bénéfice sur la mortalité globale à poursuivre l'association par rapport à la monothérapie</p> <p>Pour les patients porteurs d'ACFA, au vu de la seule étude retrouvée et du fait de l'interruption prématurée du recrutement, aucune conclusion ne peut être donnée par les auteurs.</p> <p><u>Valve mécanique</u> : 5 études</p> <p><i>Évènements thromboemboliques</i></p> <ol style="list-style-type: none"> N= 869 RR 0,33 (0,19-0,58) I² = 1,54 p =0,67 ARR 7,8% NNT =13 N=503 RR 0,95 (0,34-2,67) <p><i>Hémorragie majeure</i></p> <ol style="list-style-type: none"> N= 721 RR 1,58 (1,02-2,44) I² =1,83 p = 0,40 ARR -5,0% NNH=20 N=503 RR 0,52 (0,19-1,38) <p><i>Mortalité toutes causes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> N= 869 RR 0,72 (0,29-1,83) I² =6,99 p = 0,072 -> hétérogénéité ARR 2,5% NNT 40 N = 640 RR 0,43 (0,23-0,81) I²=0,11 p=0,95 ARR 5,2% NNT 19 N = 503 RR 0,41 (0,19-0,87) <p><u>Post infarctus</u> : 3 études</p> <p><i>Infarctus non fatal (prévention secondaire)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> N= 89 RR 0,77 (0,18-3,23) N=3091 RR 0,77 (0,58-1,03) ARR 1,3 % NNT 77 <p><i>Hémorragie majeure</i></p> <ol style="list-style-type: none"> N=89 RR 3,07 (0,33-28,38) N=3091 RR 1,14 (0,47-2,73) <p><i>Mortalité toutes causes</i></p>
--	-----	--	---

				1. N= 89 RR 2,05 (0,19-21,76) 2. N=3091 RR 1,20 (0,62-2,32) ARR -0,3% NNH 333 <u>ACFA</u> 1 seule étude N= 157 Evènements thromboemboliques 1. RR 2,13 (0,20-23,03) Hémorragie majeure 1. RR 2,13 (0,20-23,03) Mortalité toutes causes 1. RR 1,07 (0,22-5,12)
--	--	--	--	--

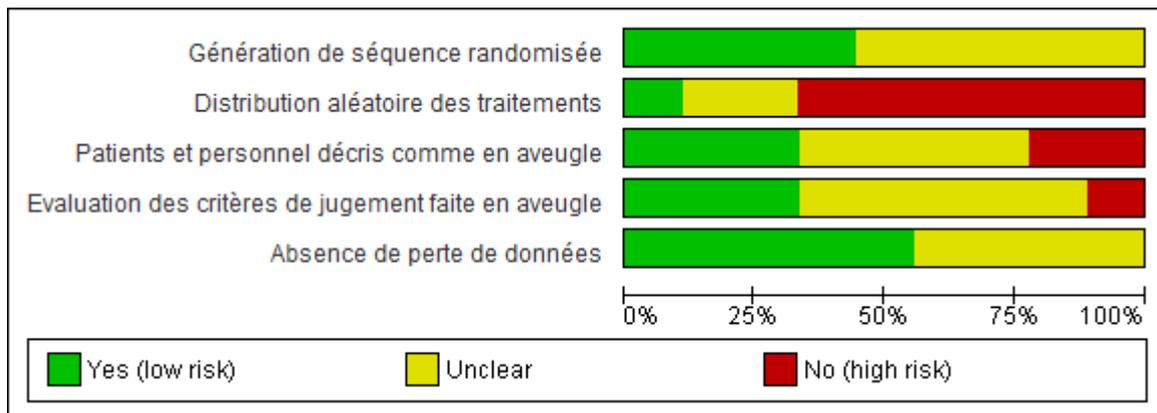


Figure : Evaluation des biais des essais de Larson et al. 2004 (Neuf essais) représenté en pourcentage.

Essai	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Altman 1976	?	-	?	-	?
Dale 1977	?	-	?	?	+
Hurlen 2002	+	?	-	+	+
Huynh 2001	?	?	+	?	+
Laffont 2000	?	-	?	?	?
Lechat 2001	+	-	+	?	+
Meschengaiser 1997	+	-	?	?	?
Turpie 1993	+	-	+	+	+
Van Es 2002	?	+	-	+	?

Figure : Evaluation des biais par les auteurs des neuf essais de Larson et al. 2004

Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. *Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit*. Ann Intern Med. 16 août 2005;143(4):241-250

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	Oui			<p>Evaluer les risques et bénéfices de la warfarine en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu (SCA), chez des patients non stentés et à faible risque hémorragique.</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés</p> <p><u>Type de participants</u> : patients présentant un syndrome coronarien aigu non stenté, et à faible risque hémorragique</p> <p><u>Type d'intervention</u> : warfarine (INR>2) plus aspirine (80 – 162.5 mg/jour) versus aspirine seule (80 – 160 mg/jour)</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			Imprécis	<p>Recherche faite sur MEDLINE.</p> <p>Pas de recherche sur EMBASE.</p> <p>Les équations de recherche ne sont pas données.</p> <p>Seuls les articles en anglais sont retenus.</p> <p>Intervalle de recherche janvier 1990 – octobre 2004</p>
3. Sélection des articles explicitée			Imprécis	<p>Sélection des revues faite par 2 lecteurs indépendants, sur la lecture du titre et du résumé.</p> <p>Pas d'indication en cas de divergence sur cette sélection.</p> <p>Sélections d'essais thérapeutiques randomisés, contrôlés, testant l'association d'aspirine et de warfarine (INR>2) chez des patients ayant un SCA, non stentés.</p> <p><u>Définition préalable des critères de jugements principaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1/Infarctus du myocarde - 2/Accident vasculaire cérébral ischémique - 3/Décès - 4/Hémorragie majeure
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		Non		<p>La lecture complète des articles n'est pas faite par 2 lecteurs indépendants.</p> <p>Sélection d'essais thérapeutiques randomisés, en double aveugle, avec un suivi complet.</p> <p>Pas de méthode bien précisée pour l'évaluation de la qualité des articles retenus.</p>
5. Méthode d'analyse justifiée	Oui			<p>Extraction et combinaison des Odds ratios selon un modèle d'effet aléatoire, pour les critères de jugements sus-cités.</p> <p>Hétérogénéité évaluée selon le test de Mantel-Haenzel ($p \leq 0.005$)</p> <p>Analyse de sensibilité faite.</p> <p>Evaluation du biais de publication par le test de Begg et Mazumdar.</p>

6. Conclusions en rapport avec les résultats			Imprécis	<p>L'association d'aspirine et de warfarine (INR>2) après SCA, non stenté, chez des patients à faible risque cardio-vasculaire permet d'abaisser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque d'IDM OR 0.56, IC 95 0.48-0.69 - Le risque d'AVC OR 0.46, IC 0.27-0.77 - D'hémorragie majeure OR 2.48, IC 95 1.67-3.68 (asp vs asp+warf) <p>Les seuils de significativité ne sont pas donnés. Pas de différence significative sur la mortalité.</p>
--	--	--	----------	--

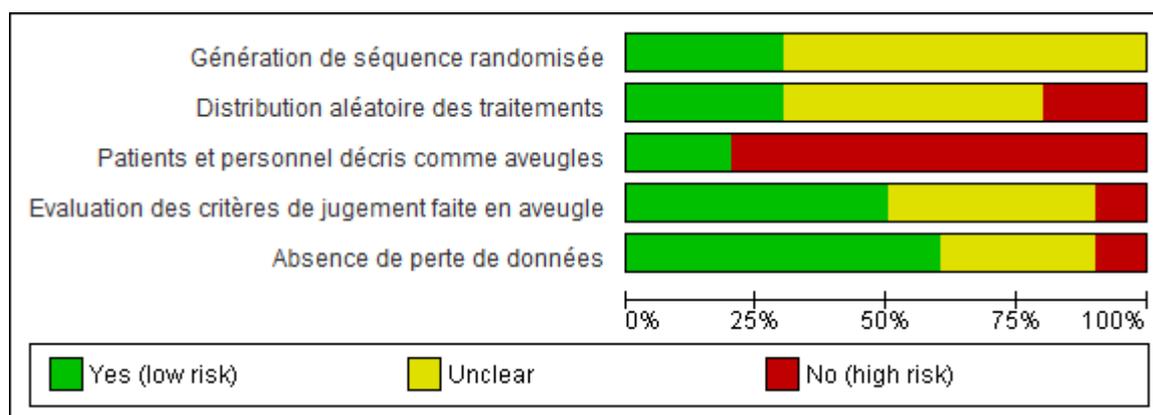


Figure : Evaluation des biais des essais de Rothberg et al 2005 (dix essais) représenté en pourcentage.

Study	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme aveugles	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Anand OASIS pilot study	?	?	-	+	?
Anonymous OASIS 2 2001	?	+	-	+	+
Brouwer (APRICOT)-2 Trial	+	+	-	-	+
Cohen ATACS PILOT 1990	?	-	-	?	?
Cohen ATACS Trial 1994	?	-	-	?	?
Hurlen WARIS II 2002	+	?	-	+	+
Huynh et al 2001	?	?	+	?	+
Van The ASPECT study 2002	?	+	-	+	+
Williams 1997	+	?	+	+	-
Zibaenezhad 2004	?	?	-	?	+

Figure Evaluation des biais de dix essais de Rothberg et al 2005.

Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, Cosmi B. *Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting.* Cardiology. 2005;104(2):101-106

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	Oui			<p>Evaluer l'efficacité et la sécurité de la combinaison d'un anticoagulant oral à de l'aspirine, après coronarographie et pose de stent, comparé à la bithérapie antiplaquettaire standard, chez des patients ayant une indication d'anticoagulation orale au long cours.</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés.</p> <p><u>Intervention</u> : aspirine plus anticoagulant oral (INR 2-4.5) contre aspirine plus ticlopidine.</p> <p><u>Participants</u> : patients bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	Oui			<p>Recherche faite sur MEDLINE, le registre de la COCHRANE, EMBASE, période de recherche 1991-1999.</p> <p>Les équations de recherche sont données.</p> <p>Pas de restriction de langue.</p> <p>Recherche manuelle complémentaire faite.</p>
3. Sélection des articles explicitée	Oui			<p>Recherche faite par 3 lecteurs indépendants avec intervention d'un quatrième lecteur en cas de désaccord.</p> <p><u>Critères de jugement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Principaux = décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, récurrence d'angiographie, critère composite reprenant ces 3 critères. - Secondaires = thrombose de stent et angiographie, complications vasculaires hémorragiques, hémorragie majeure.
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	Oui			<p>Evaluation par chaque lecteur, de manière indépendante, de la qualité des articles inclus selon le score de JADAD.</p> <p>Evaluation de l'accord entre chaque lecteur selon le test du Kappa ($k=0.90$).</p>
5. Méthode d'analyse justifiée			Imprécis	<p>Extraction et combinaison des risques relatifs et des risques absolues pour chaque critère sus-cité.</p> <p>Analyse de sensibilité faite et hétérogénéité évaluées.</p> <p>Biais de publication recherché selon le test d' Egger.</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats			Imprécis	<p>Réduction des risques absolus combinés, par la bithérapie antiplaquettaire comparé à l'association d'un traitement anticoagulant à de l'aspirine</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les critères principaux, décès d'origine cardiaque - 0.16 %, infarctus du myocarde non fatal - 1.9 %, récurrence d'angiographie - 3 %. - pour les critères secondaires, thrombose de stent - 2.6 %, complication vasculaire hémorragique - 3 %, hémorragie majeure - 3.1 %. - Pour l'ensemble des critères - 4.6 %. <p>L'association d'un anticoagulant oral et d'aspirine,</p>

				<p>après coronarographie et pose de stent, semble être appropriée chez les patients porteurs de valve mécanique, ou ayant une pathologie thrombo-embolique veineuse récente, ou une fibrillation auriculaire à haut risque embolique.</p> <p>Des recherches supplémentaires doivent être faites sur la triple association anticoagulant oral – bithérapie antiplaquettaire qui semble être théoriquement la plus adaptée dans cette situation.</p>
--	--	--	--	--

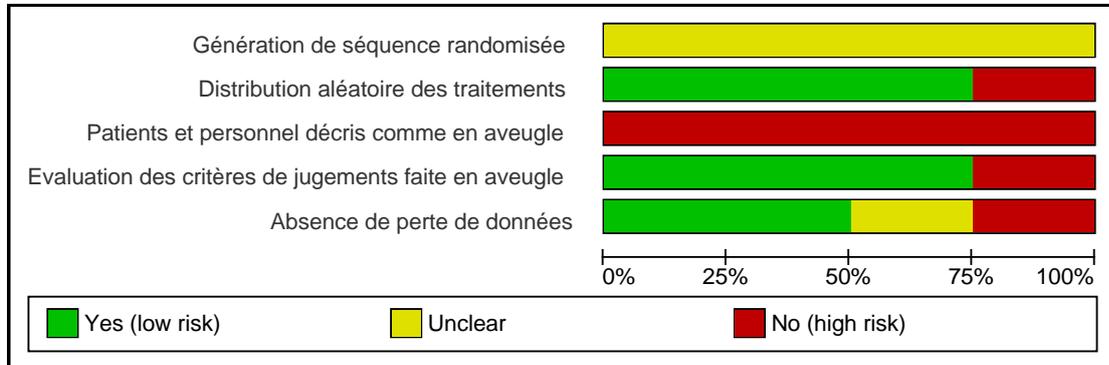


Figure : Evaluation des biais des essais de Rubboli et al 2005 (quatre essais) représenté en pourcentage.

	STARS 1998	MATTIS 1998	ISAR 1996	FANTASTIC Study 1996	
Génération de séquence randomisée	?	?	?	?	
Distribution aléatoire des traitements	-	+	+	+	
Patients et personnel décrits comme en aveugle	-	-	-	-	
Evaluation des critères de jugements faite en aveugle	+	+	+	-	
Absence de perte de données	?	+	+	-	

Figure : Evaluation des biais des quatre essais de Rubboli et al 2005.

Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. *Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients*. Eur Heart J. mars 2006;27(5):519-526

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			<p>Evaluer les risques et bénéfices de l'association de warfarine et d'aspirine comparée à l'aspirine seule, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés</p> <p><u>Type de participants</u> : patients ayant eu un IDM, non stentés</p> <p><u>Type d'intervention</u> : aspirine faible dose (75 à 325 mg) plus warfarine (INR 1.4 – 3.6) vs aspirine faible dose seule</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			imprécis	<p>Pas de recherche dans EMBASE.</p> <p>Les équations de recherche ne sont pas données.</p> <p>Recherche faite dans Medline et le registre de la cochrane sans restriction de langue jusqu'en 2005. Revues et articles cités pertinents ont également été recherchés manuellement.</p>
3. Sélection des articles explicitée	oui			<p>Sélection des revues faite par 3 lecteurs indépendants, divergences résolues par consensus.</p> <p><u>Définition préalable des critères de jugement d'intérêt</u> :</p> <p>(1) décès toutes causes confondues, IDM non fatal, AVC non fatal</p> <p>(2) hémorragie majeure</p>
4. Méthode d'évaluation des risques de biais			imprécis	<p>Qualité des articles graduée par 3 lettres, par ordre de qualité, selon les critères de la cochrane : A, B, C.</p> <p>Cette classification n'est pas précisée dans les résultats</p>
5. Méthode d'analyse justifiée				<p>Extraction et combinaison des Odds ratio.</p> <p>Degré d'inconsistance estimé.</p> <p>Test d'hétérogénéité, $p < 0.10$.</p> <p>Analyse de sensibilité selon la qualité de l'étude.</p> <p>Analyse de sous-groupe avec les études comprenant un INR entre 2 et 3.</p> <p>Biais de publication évalué par la réalisation d'un funnel plot.</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			<p><u>Quel que soit l'INR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative pour les critères de jugement principaux - Augmentation significative des hémorragies majeures dans le groupe

				<p>association (OR 1.77, IC 95 1.47-2.13, p< 0.001)</p> <p><u>Avec 2<INR<3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative des critères principaux dans le groupe association (OR 0.73, IC 95 0.63-0.84, p<0.001) - Augmentation significative des saignements dans le groupe association (OR 2.32, IC 95 1.63-3.29, p<0.001) <p>Donc en prévention secondaire de l'IDM non stenté, le traitement par combinaison d'aspirine faible dose et de warfarine (INR 2-3) diminue la survenue de complications cardiovasculaires majeures (décès, IDM, AVC), au prix d'une augmentation des hémorragies majeures</p>
--	--	--	--	--

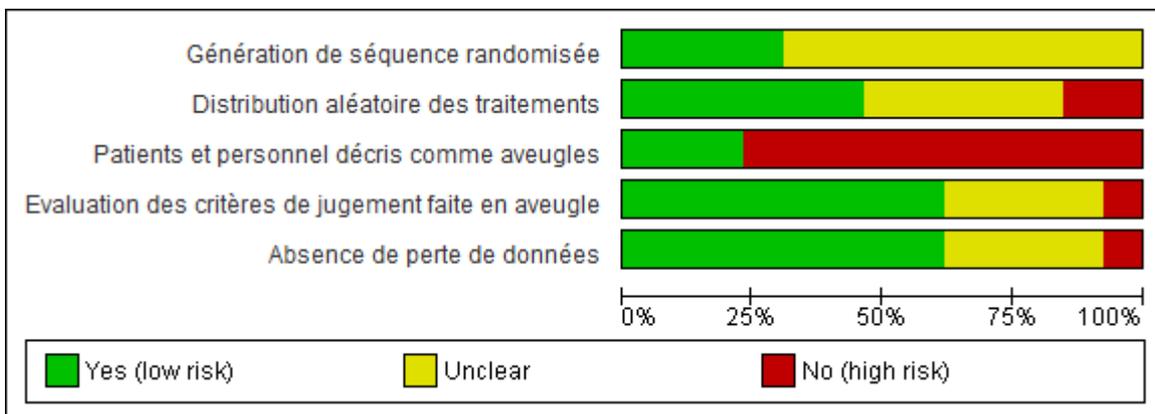


Figure 7 : Evaluation des biais des essais d'Andreotti et al 2006 (quatorze essais) représenté en pourcentage

Study	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme aveugles	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Anand OASIS pilot study	?	?	-	+	?
Anonymous OASIS 2 2001	?	+	-	+	+
Brouwer (APRICOT)-2 Trial	+	+	-	-	+
Cohen ATACS PILOT 1990	?	-	-	?	?
Cohen ATACS Trial 1994	?	-	-	?	?
Hurlen WARIS II 2002	+	?	-	+	+
Huynh et al 2001	?	?	+	?	+
Van the ASPECT-2 study	?	+	-	+	+
Williams 1997	+	?	+	+	-
Zibaeenezhad 2004	?	?	-	?	+

Figure 8 : Evaluation des biais des dix essais d'Andreotti et al 2006.

Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2007 Jan 22;167(2):117–24.				
Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Comparer le rapport bénéfice risque de l'association anticoagulant oral et aspirine en comparaison à l'anticoagulant oral seul.
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> 10 essais randomisés contrôlés</p> <p><u>Type intervention :</u> comparaison de l'association anticoagulant oral et aspirine versus anticoagulant oral seul.</p> <p><u>Type de participants :</u> patients adultes nécessitant un traitement par anticoagulant oral. INR > à 1,8 dans toutes les études sauf 2 <i>1 avec low dose warfarine</i> <i>1 avec INR 1,5</i> Analyse sur 4 études de qualité (INR > 2)</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Primaires Evènements thromboemboliques artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure Secondaires Evènements thromboembolique artériel mortel. Hémorragie majeure mortel.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	oui			COCHRANE MEDLINE EMBASE Littérature grise Dates de recherches Pas de limite de langue Pas l'équation en annexe
3. Sélection des articles explicitée	oui			Flow chart Deux lecteurs indépendants en aveugle sur le titre les auteurs avec troisième si conflit
4. Méthode d'évaluation des risques	oui			I ² test pour hétérogénéité Analyse de sensibilité Evaluation des biais de publications

de biais				par 3 Funnel plots disponible sur demande aux auteurs Echelle d'évaluation des articles inclus Limites dans la discussion
5. Méthode d'analyse justifiée	oui			Fixed effect model Chi 2 test Funnel plot Forrest plot I ² test Analyse de sensibilité
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			N= 4180 OAC + antiagrégant plaquettaire (aspirine) non supérieur OAC hormis pour diminuer évènements thromboemboliques non mortels. Ne pas prescrire sauf cas individuel hormis valve mécanique. 5 pour les valves 990 patients 2 essais pour CAD 196 patients 2 pour ACFA 498 patients <u>Evènements thromboemboliques :</u> Population globale OR 0,66 (0,52-0,84) I ² 57,8 p = 0,02% Donc hétérogénéité Donc random effect model OR 0,57 (0,34-0,93) Sous-groupe Valves mécaniques : OR 0.27 (0.15-0.49) ACFA : OR 0.99 (0.47- 2.07) CAD : OR 0.69 (CI, 0.35-1.36) <u>Mortalité toute cause :</u> Population globale OR : 0,98 (0,77-1;25) I ² 27,8% p=0,20 Sous-groupe ACFA OR 1,24 (0,50-3,04) Valves mécaniques OR 0,66 (0,38-1,13) CAD OR 0,86 (0,15-4,90) <u>Hémorragie majeure:</u> Population globale OR : 1,43 (1,00-2,02) I ² 0% p =0,67

				<p>Sous-groupe ACFA OR 1.02 (0.25-4.09) Valves mécaniques OR 1.49 (1.00-2.23) CAD : pas de données</p>
--	--	--	--	--

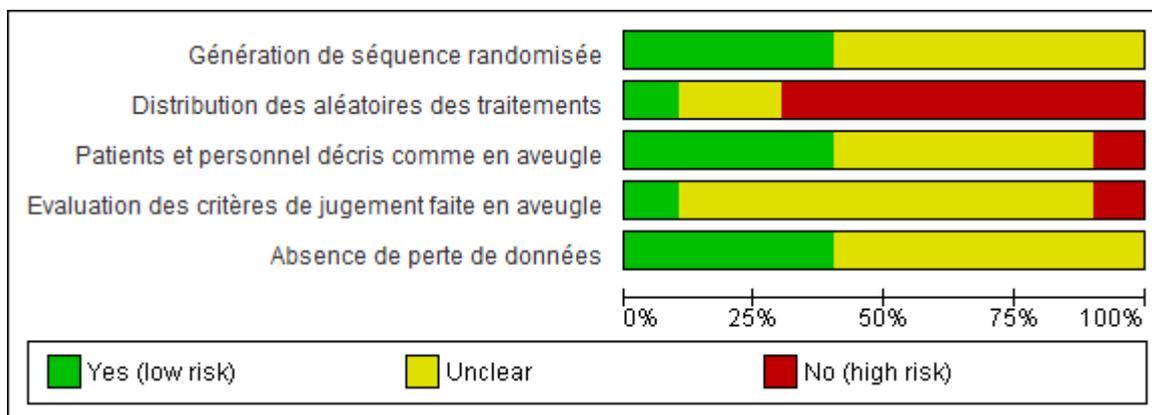


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais de Dentali et al. 2007 (dix essais) représenté en pourcentage.

	Turpie 1993	Meade 1992	Lechat 2001	Laffort 2000	Huyhn 2001	Gullov 1999	Dale 1980	Cohen 1990	Casais 2002	Althman 1976	
Génération de séquence randomisée	+	?	+	?	?	+	+	?	?	?	
Distribution des aléatoires des traitements	-	+	-	-	?	-	?	-	-	-	
Patients et personnel décrits comme en aveugle	+	?	+	?	+	?	+	-	?	?	
Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	+	?	?	?	?	?	?	?	?	-	
Absence de perte de données	+	+	+	?	+	?	?	?	?	?	

Figure : Evaluation des biais par les auteurs des essais de Dentali et al. 2007 .

Testa L, Zoccai GB, Porto I, Trotta G, Agostoni P, Andreotti F, et al. *Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes*. Am J Cardiol. 15 juin 2007;99(12):1637-1642

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			<p>Evaluer les bénéfices et les risques de l'association de clopidogrel et d'aspirine comparée à l'association de warfarine et d'aspirine après un syndrome coronarien aigu (SCA) non stenté</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés</p> <p><u>Type de participants</u> : patients ayant eu un IDM, non stenté</p> <p><u>Type d'intervention</u> : aspirine plus warfarine (INR 2-3) versus aspirine seule, ou aspirine plus clopidogrel versus aspirine seule.</p> <p>Comparaisons indirectes ajustées permettant de comparer aspirine+warfarine et aspirine +clopidogrel.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			imprécis	<p>Recherche faite dans Medline, CENTRAL, BioMedCentral, mRCT.</p> <p>Les équations de recherche ne sont pas données.</p> <p>Pas de restriction de langage.</p> <p>Fin de recherche 2006.</p> <p>Pas de recherche dans EMBASE.</p> <p>Pas d'indication sur une éventuelle recherche manuelle</p>
3. Sélection des articles explicitée		non		<p>Pas d'indication sur le nombre de lecteur</p> <p><u>Définition préalable des critères de jugement</u> :</p> <p>(1) Taux combiné d'effets secondaires majeurs (décès toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire non fatal)</p> <p>(2) Taux combiné de saignements majeurs, intra et extra-craniaux</p> <p>(3)</p>
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui			<p>Qualité des articles graduée par 3 lettres, par ordre de qualité, selon les critères de la cochrane : A, B, C.</p> <p>Toutes les études incluses sont de bonne qualité</p>

5. Méthode d'analyse justifiée	oui		Extraction et combinaison des Odds ratio. Degré d'inconsistance estimé. Test d'hétérogénéité, $p < 0.10$. Analyse de sous groupe avec les études comprenant un INR entre 2 et 3. Biais de publication évalué par le Egger test ($p < 0.1$ pour une asymétrie significative) Comparaisons indirectes ajustées permettant de comparer aspirine+warfarine et aspirine +clopidogrel
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui		(1) pas de différence significative Aspirine + warfarine est cependant associé à une réduction du risque d'accident thromboembolique (OR 0.53, IC 95 0.31-0.88, $p=0.03$) (2) augmentation avec aspirine + warfarine (OR 1.9, IC 95 1.2-2.8, $p=0.005$)

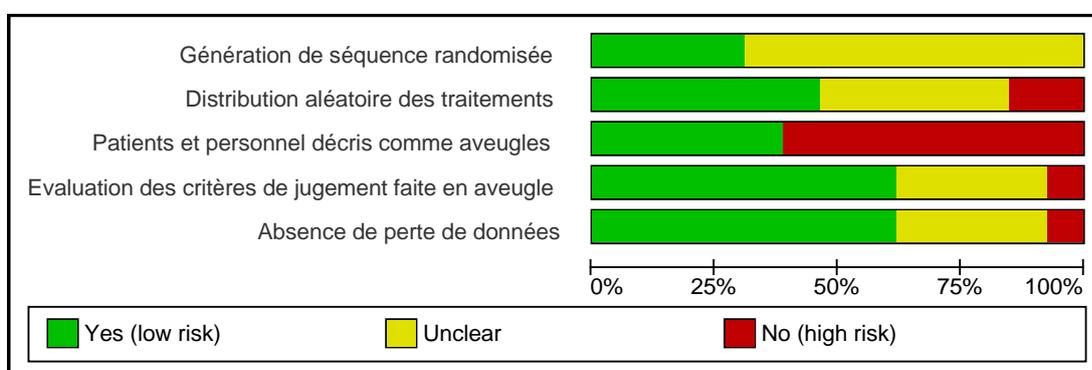


Figure 11 : Evaluation des biais des essais de Testa et al 2007 (treize essais) représenté en pourcentage.

Essai	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme aveugles	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Anand OASIS pilot study	?	?	-	+	?
Anonymous COMMIT 2005	?	+	+	+	+
Anonymous CURE 2001	+	+	+	+	?
Anonymous OASIS 2 2001	?	+	-	+	+
Brouwer (APRICOOT)-2 Trial	+	+	-	-	+
Cohen ATACS PILOT 1990	?	-	-	?	?
Cohen ATACS Trial 1994	?	-	-	?	?
Hurlen WARIS II 2002	+	?	-	+	+
Huynh et al 2001	?	?	+	?	+
Sabatine CLARITY 2005	?	+	+	+	+
Van the ASPECT-2 study	?	+	-	+	+
Williams 1997	+	?	+	+	-
Zibaenezhad 2004	?	?	-	?	+

Figure 8 : Evaluation des biais des treize essais de Testa et al 2007.

Singh PP, Singh M, Bedi U, Molnar J, Arora R, Khosla S. Safety and efficacy of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients needing long-term anticoagulation. Ther Adv Cardiovasc Dis. févr 2011;5(1):23-31

	oui	no n	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Evaluer l'efficacité et la sécurité de la trithérapie antithrombotique chez des patients nécessitant une anticoagulation au long cours, après coronarographie et pose de stent, comparée à la bithérapie antiplaquettaire. <u>Type d'étude</u> : essais thérapeutiques rétrospectifs. <u>Intervention</u> : trithérapie antithrombotique (2 antiplaquettaires et un anticoagulant) contre bithérapie antiplaquettaire. <u>Participants</u> : patients bénéficiant d'une coronarographie sans précision.
2. Stratégie de recherche documentaire complète			Imprécis	Recherche faite sur EMBASE, MEDLINE, CINHALL, le registre de la COCHRANE. Les équations de recherche ne sont pas données. Recherche faite jusqu'en 2009 sans précision sur la date de début. Seuls les articles en Anglais sont sélectionnés. Recherche manuelle complémentaire faite.
3. Sélection des articles explicitée			Imprécis	Recherche faite par 2 lecteurs, indépendants lors de l'extraction des résultats. Les désaccords sont résolus par consensus (accord estimé à 90 %, sans précision sur l'obtention de ce chiffre). <u>Critères de jugements</u> : - évènements cardio-vasculaires majeurs (décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation, thrombose de stent, complications thrombo-emboliques). - hémorragies majeures.
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		no n		Aucune.
5. Méthode d'analyse justifiée			Imprécis	Extraction et combinaison des risques relatifs et de leurs intervalles de confiance à 95 % par la méthode de Mantel-Haenszel. Hétérogénéité des études évaluée par le test Q de la COCHRANE pour chaque résultat. Pas d'autres analyses décrites.
6. Conclusions en rapport avec les résultats	Ou i			Diminution significative des évènements cardio-vasculaires majeurs par la trithérapie antithrombotique RR 0.72, IC 95 0.56-0.94, p=0.01. Augmentation significative des hémorragies

				<p>majeures par la trithérapie RR 1.98, IC 95 1.27-3.09, p=0.02.</p> <p>La trithérapie antithrombotique est plus efficace que la bithérapie antiplaquettaire pour prévenir les évènements cardio-vasculaires majeurs, chez des patients nécessitant une anticoagulation au long cours, après coronarographie et pose de stent, au prix d'un taux d'hémorragies majeures plus important.</p>
--	--	--	--	---

Zhao H-J, Zheng Z-T, Wang Z-H, Li S-H, Zhang Y, Zhong M, et al. « Triple therapy » rather than « triple threat »: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. Chest. févr 2011;139(2):260-270

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			<p>Evaluer l'efficacité et la sécurité de la trithérapie antithrombotique chez des patients bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent, et nécessitant une anticoagulation au long cours, comparée à la bithérapie antiplaquettaire.</p> <p><u>Type d'étude</u> : essais thérapeutiques rétrospectifs.</p> <p><u>Intervention</u> : trithérapie antithrombotique (2 antiplaquettaires et un anticoagulant) contre bithérapie antiplaquettaire.</p> <p><u>Participants</u> : adulte ayant une indication d'anticoagulation au long cours et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			Imprécis	<p>Recherche faite sur MEDLINE et le registre de la COCHRANE. Période de recherche non précisée. Restriction de langage non précisée. Les équations de recherche ne sont pas données. Recherche manuelle complémentaire faite.</p>
3. Sélection des articles explicitée			Imprécis	<p>Recherche faite par 2 lecteurs indépendants, désaccords résolus par consensus entre ces 2 lecteurs.</p> <p><u>Critères de jugement</u> : évènements cardio-vasculaires majeurs, mortalité toutes causes, hémorragies majeures durant les 6 premiers mois, hémorragies mineures, accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi).</p>
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		non		Aucune.
5. Méthode d'analyse justifiée			Imprécis	<p>Extraction et combinaison des Odds ratio et de leur intervalle de confiance à 95% avec la méthode de Mantel-Haenszel.</p> <p>Evaluation de l'hétérogénéité par le test du I².</p> <p>Evaluation du risque de biais de publication par la réalisation d'un funnel plot.</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			<p>9 études, 1996 patients</p> <p>En faveur de la trithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative des évènements cardio-vasculaires majeurs OR 0.6, IC 95 0.42-0.86, p=0.05. - Idem mortalité toutes causes OR 0.59, IC 95 0.39-0.90, p=0.01

				<p>En défaveur de la trithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none">- Augmentation significative des hémorragies majeures dans les 6 premiers mois OR 2.12, IC 95 1.05-4.29, p=0.04. <p>Pas de différence significative concernant les AVCi et les hémorragies mineures.</p> <p>La trithérapie antithrombotique est plus efficace pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale, comparée à la bithérapie antiplaquettaire, chez des patients nécessitant une coronarographie avec pose de stent et ayant une indication d'anticoagulation au long cours.</p> <p>Cependant, la trithérapie augmente les hémorragies majeures et il est donc recommandé de l'utiliser pour des patients présentant un faible risque hémorragique.</p>
--	--	--	--	--

Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, Cutting P, Mediouni M, Alikhanov S, et al. *Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation*. Int J Clin Pract. 2012 Jan;66(1):53–63.

Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Evaluer le risque hémorragique des traitements antithrombotique chez les patients porteurs d'ACFA.
PICOS				<u>Type d'étude</u> : 17 essais randomisés contrôlés <u>Type intervention</u> : aspirine, triflusal, inbudofofene, clopidogrel, warfarine à dose ajustée, warfarine à faible dose, dabigatran et ximélagatran et leurs associations. <u>Type de participants</u> : patients porteurs d'ACFA ou de flutter non post-opératoire ou post valvulopathies. <u>Critère de jugement</u> : Hémorragie digestive majeure
2. Stratégie de recherche documentaire complète			imprécis	MEDLINE CENTRAL Limite de langue : anglais Exploration de la littérature Grise Dates de recherches fournies
3. Sélection des articles explicitée	oui			Flow chart détaillé Stratégies avec mots clés définis en termes MESH en annexe 2 auteurs indépendants avec 3 ^{ème} en cas de conflit.
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui			I ² test pour hétérogénéité Calcul OR Pas d'analyse de sensibilité Funnel plot disponibles Jadad scale détaillée par article
5. Méthode d'analyse justifiée			imprécis	Funnel plot I ² test pas d'hétérogénéité en dehors d'un groupe qui ne concernent pas les molécules étudiées Pas d'analyse de sensibilité Pas de forrest plot Etudes avec dose non comparable Pas de test de sensibilité Etudes manquantes dans la bibliographie
6. Conclusions en rapport avec les résultats : saignements	oui			Les traitements de l'ACFA augmentent le risque d'hémorragie digestive que ce soit en monothérapie (sauf pour l'aspirine) ou en association. N= 42983

<p>digestifs majeurs</p>			<p>Le dabigatran et la warfarine à dose ajustée sont les deux traitements avec le plus haut risque d'hémorragie digestive.</p> <p>L'association d'un traitement anticoagulant avec un traitement antiagrégant plaquettaire est associée à un fort sur risque hémorragique.</p> <p><u>AVK dose ajustée vs placebo</u> 4 études N= 2219 OR 3,21 (1,32-7,82)</p> <p><u>Aspirine vs placebo</u> 3 études N=2325 OR 3,23 (0,56-18,66)</p> <p><u>AVK dose ajustée vs aspirine</u> 7 études N=4819 OR 1,92 (0,63-1,45)</p> <p><u>AVK dose ajustée +aspirine vs AVK dose ajustée</u> 2 études N =1081 OR 2,66 (1,05-6,74)</p> <p><u>AVK dose ajustée + aspirine vs aspirine</u> 1 étude N = 680 OR 4,72 (1,35-16,49)</p> <p><u>Dabigatran vs AVK dose ajustée</u> 1 étude N =18113 OR 1,30 (1,06-1,59)</p> <p><u>Low intensity AVK + aspirine vs AVK dose ajustée</u> 2 études N = 1381 OR 0,86 (0,29-2,57)</p> <p><u>Low intensity AVK + aspirine vs low dose AVK</u> 1 étude N= 338 OR 0,50 (0,05-4,83)</p>
------------------------------	--	--	---

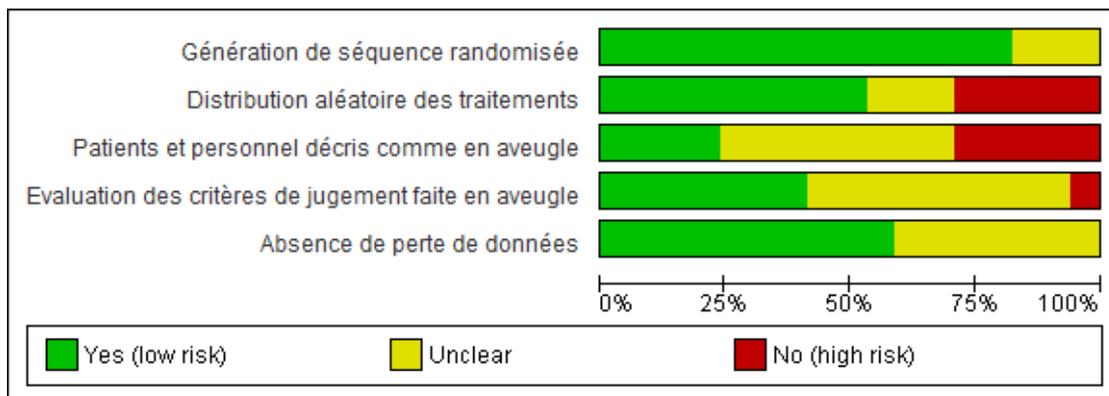


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais des essais de la méta-analyse (dix-sept essais) représenté en pourcentage.

Essai	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Perez-Gomez NASPEAF 2004	+	-	-	+	+
Lechat 2001	+	-	+	?	+
Guillevin AFASAK II 1999	+	?	?	?	?
Anonymous SPAF III 1996	+	-	?	?	+

Figure : Evaluation des biais par les auteurs des quatre essais comparant la bithérapie (ACO type AVK + Aspirine) versus monothérapie ACO type AVK.

Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. *Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Intern Med. 12 nov 2012;172(20):1537-1545

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	Oui			<p>Evaluer l'efficacité et la sécurité des nouveaux anticoagulants oraux, comparé au traitement placebo, chez des patients prenant un traitement antiplaquettaire après un syndrome coronarien aigu.</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques prospectifs de phase II et III, randomisés, contrôlés.</p> <p><u>Intervention</u> : nouvel anticoagulant oral (anti Xa ou inhibiteur de la thrombine) plus traitement antiplaquettaire, contre traitement antiplaquettaire plus placebo (mono ou bithérapie antiplaquettaire dans les 2 groupes).</p> <p><u>Participants</u> : patients ayant eu un syndrome coronarien aigu et traités par antiplaquettaires.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			Imprécis	<p>Recherche faite sur PubMed, www.clinicaltrials.gov, et SciVerse Scopus. Pas de recherche sur EMBASE. Période de recherche 01/01/2000 – 31/12/2011. Equation de recherche donnée dans l'appendice. Restriction de langage non précisée. Recherche manuelle complémentaire faite.</p>
3. Sélection des articles explicitée	Oui			<p>Recherche faite par 2 lecteurs, désaccords résolus par consensus.</p> <p><u>Critères de jugement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères d'efficacité : mortalité totale, thrombose de stent, critère composite ischémique comprenant décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, récurrences ischémiques sévères. - Critère de sécurité : hémorragie majeure selon le TIMI, hémorragies non majeures cliniquement importantes, tous événements hémorragiques confondus. <p>Calcul du bénéfice clinique net en</p>

				additionnant les critères d'efficacité et de sécurité, en fonction de l'anticoagulant utilisé et de sa dose.
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		Non		Non précisée.
5. Méthode d'analyse justifiée	Oui			Calcul des Odds ratio et de leur intervalle de confiance (95%) pour chaque étude et combinaison. Etude de sensibilité faite, test d'inconsistance I ² . Hétérogénéité évaluée par le test X ² . Evaluation du biais de publication avec un funnel plot.
6. Conclusions en rapport avec les résultats	Oui			<p><u>Critères d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité totale OR 0.9, IC 95 0.76 – 1.06, p=0.22 - Critère composite ischémique OR 0.86, IC 95 0.79 – 0.94, p<0.001 - Thrombose de stent OR 0.73, IC 95 0.54 – 0.98, p=0.04 <p><u>Critères de sécurité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies majeures OR 3.03, IC 95 2.20 – 4.16, p<0.01 - hémorragies non majeures cliniquement importantes OR 2.68, IC 95 2.16 – 3.33, p<0.001 - tout évènement hémorragique confondu OR 2.26, IC 95 2.01 – 2.56, p<0.001 <p><u>bénéfice clinique net</u> OR 0.98, IC 95 0.90 – 1.06, p=0.57</p> <p>Le risque très élevé de complication hémorragique associé à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux, chez des patients sous traitement antiplaquettaire, après syndrome coronarien aigu, dépasse largement les bénéfices ischémiques d'une telle association.</p>

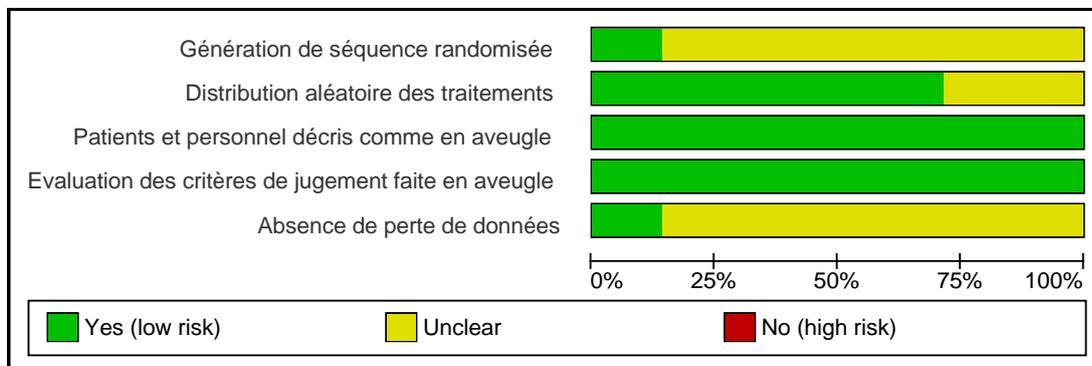


Figure : Evaluation des biais des essais de Komosci et al 2012 (septs essais) représenté en pourcentage.

Alexander APPRAISE 2009	?	+	+	+	+	+
Alexander APPRAISE 2011	?	+	+	+	+	?
Mega ATLAS-ACS TIMI 46	?	?	+	+	+	?
Mega ATLAS-ACS TIMI 51	?	?	+	+	+	?
Oldgren RE-DEEM 2011	?	+	+	+	+	?
Sieg RUBY-1 2011	?	+	+	+	+	?
Wallentin ESTEEM 2003	+	+	+	+	+	?
	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données	

Figure : Evaluation des biais des sept essais Komosci et al 2012.

Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD003464.

Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Efficacité et sécurité de l'association aspirine + OAC vs OAC chez les patients porteurs d'une valve mécanique
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> essais randomisés contrôlés n =13</p> <p><u>Type intervention :</u> comparaison de l'association anticoagulant oral et aspirine versus anticoagulant oral seul sans définition INR cible.</p> <p>Mais INR cible > 1,8 dans toutes les études sauf 4 : <i>1 sans données</i> <i>1 avec TP 1,3-1,6</i> <i>1 avec TP cible 1,7</i> <i>1 temps de quick 25-35% du contrôle</i></p> <p><u>Type de participants :</u> patients dans les suites immédiates d'une chirurgie valvulaire cardiaque. n = 4122 patients</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Evènements thromboemboliques artériel Mortalité toute cause Hémorragie majeure</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète	oui			CENTRAL MEDLINE OVID EMBASE Equation disponible Pas de filtre de langue
3. Sélection des articles explicitée	oui			Deux auteurs indépendants, si conflit résolu par consensus Caractéristiques des patients données Motifs d'exclusions disponibles Séquence d'exclusion disponible
4. Méthode d'évaluation des risques de biais	oui			Cochrane handbook : évaluation des biais des articles inclus. Analyse d'hétérogénéité Analyse de sensibilité Funnel plots pour le biais de publication Limite de l'étude dans la discussion : <ol style="list-style-type: none"> 4. Faible qualité des articles inclus 5. Pas de vérification des séquences de randomisation 6. Méta-analyse par sommation → adaptation du grade : moderate
5. Méthode d'analyse justifiée	oui			Fixed effect model Chi 2 test Funnel plot

				Forrest plot I ² test Analyse de sensibilité
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			<p>Les auteurs concluent à une supériorité de l'association anticoagulant oral et antiagrégant plaquettaire (aspirine ou dipyridamole) par rapport à l'anticoagulant oral seul.</p> <p><u>Evènements Thromboembolique :</u> OR 0,43 (0,32-0,59) I² 0% Grade élevé Basé sur 13 études</p> <p><u>Mortalité :</u> OR : 0,57 (0,42-0,78) I² 29% Grade modéré Basé sur 13 études</p> <p><u>Hémorragie :</u> OR : 1,58 (1,14-2,18) I² 20% Grade modéré Basé sur 11 études</p>

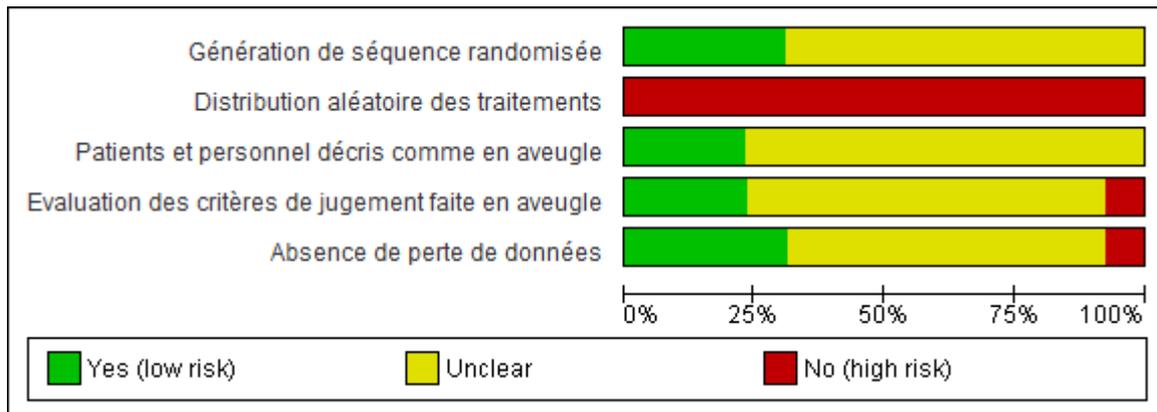


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais de Massel et al. 2013 (treize essais) représenté en pourcentage.

Altman 1976	?	-	?	-	?
Anonymous PACTE 1978	+	-	?	+	?
Bran 1980	?	-	?	?	-
Dale 1977	?	-	?	?	+
Dong 2011	?	-	+	?	+
Kashara 1977	?	-	?	?	?
Laffort 2000	?	-	?	?	?
Meschengeliser 1997	+	-	?	?	?
Pengo LIMACAP 2007	?	-	?	+	?
Rajah 1980	?	-	?	?	?
Starkman 1982	?	-	?	?	?
Sullivan 1971	+	-	+	?	+
Turpie 1993	+	-	+	+	+
	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données

Figure : Evaluation des biais des onze essais de la Massel et al. 2013 comparant la bithérapie (ACO type AVK + Aspirine) versus monothérapie ACO type AVK.

Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jönelid B, Steg G, et al. *New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J. 6 juill 2013;34(22):1670-1680.

	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			<p>Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'un anticoagulant oral non AVK (apixaban, darexaban, rivaroxaban, ximelagatran, dabigatran) à une mono et une bithérapie antiplaquettaire, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM).</p> <p><u>Type d'études</u> : essais thérapeutiques randomisés de phase II et III.</p> <p><u>Type d'intervention</u> : anticoagulant oral non AVK plus traitement antiplaquettaire, contre traitement antiplaquettaire plus placebo (mono ou bithérapie antiplaquettaire dans les 2 groupes).</p> <p><u>Types de participants</u> : patients ayant eu un syndrome coronarien aigu (SCA) et traités par antiplaquettaires.</p>
2. Stratégie de recherche documentaire complète			Imprécis	<p>Recherche faite sur MEDLINE, Scopus, Web of Knowledge.</p> <p>L'équation de recherche est donnée.</p> <p>Recherche manuelle complémentaire faite.</p>
3. Sélection des articles explicitée			Imprécis	<p>Recherche faite par 2 lecteurs indépendants, résolution des désaccords non précisée.</p> <p><u>Critères de jugement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evènements ischémiques cardiovasculaires majeurs (mortalité toute cause, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) - Evènements hémorragiques majeurs
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		non		Non précisée.
5. Méthode d'analyse justifiée			Imprécis	<p>Combinaison des « Hazard ratio. »</p> <p>Hétérogénéité évaluée par le test I^2.</p> <p>Biais de publication évalué par un funnel plot.</p> <p>Pas d'analyse de sensibilité décrite.</p> <p>Analyse de sous-groupe faite (essai thérapeutiques de phase III).</p>
6. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			7 essais thérapeutiques inclus, 30 866 patients (4135 recevant une monothérapie antiplaquettaire, 26731 recevant une

				<p>bithérapie antiplaquettaire).</p> <p>Monothérapie antiplaquettaire plus anticoagulant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution des évènements ischémiques dans le groupe association HR 0.70, IC 95 0.59-0.84 - augmentation des évènements hémorragiques HR 1.79, IC 95 1.54-2.09 <p>Bithérapie antiplaquettaire plus anticoagulant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution modérée des évènements ischémiques dans le groupe association HR 0.87, IC 95 0.80-0.95 - multiplication par 2 des évènements hémorragiques HR 2.34, IC 95 2.06-2.66 <p>Résultats identiques pour l'analyse de sous-groupe sur les essais de phase III</p> <p>En prévention secondaire, chez des patients ayant eu un SCA, traités par mono ou bithérapie antiplaquettaire, l'ajout d'un des nouveaux anticoagulants oraux permet une réduction modeste des évènements ischémiques cardio-vasculaire, au prix d'une augmentation importante des évènements hémorragiques (encore plus remarquable lorsque la combinaison comprend une bithérapie antiplaquettaire).</p>
--	--	--	--	---

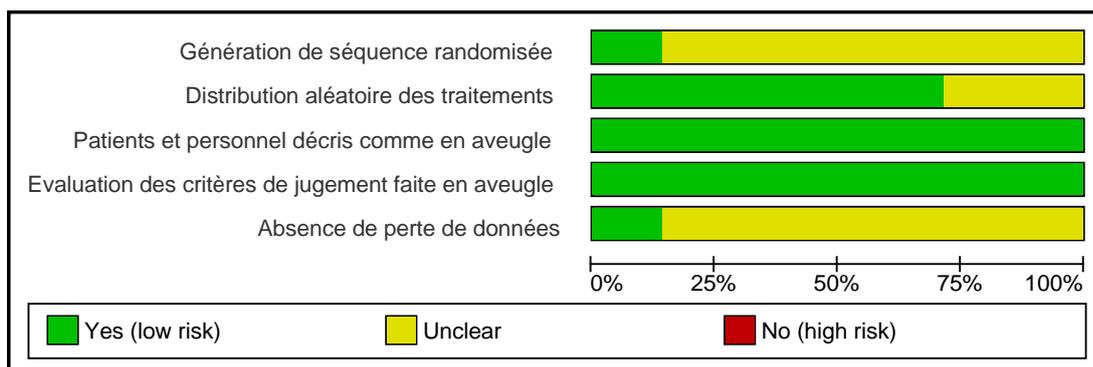


Figure : Evaluation des biais des essais d'Oldgren et al 2013 (sept essais) représenté en pourcentage.

Alexander APPRAISE 2009	?	+	+	+	+	+
Alexander APPRAISE 2011	?	+	+	+	+	?
Mega ATLAS-ACS TIMI 46	?	?	+	+	+	?
Mega ATLAS-ACS TIMI 51	?	?	+	+	+	?
Oldgren RE-DEEM 2011	?	+	+	+	+	?
Steg RUBY-1 2011	?	+	+	+	+	?
Wallentin ESTEEM 2003	+	+	+	+	+	?
	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données	

Figure : Evaluation des biais des 7 essais d'Oldgren et al 2013.

Saheb KJ, Deng B, Hu Q, Xie S, Geng D, Nie R. *Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis*. Chin Med J. juill 2013;126(13):2536-2542.

	oui	non	imprécis	commentaires
7. Question clinique claire spécifiée	Oui			Comparer la bithérapie antiplaquettaire et la trithérapie antithrombotique, en termes de risque hémorragique et ischémique, chez des patients nécessitant une anticoagulation au long cours et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent. <u>Type d'études</u> : études rétrospectives et prospectives avec un suivi de plus d'un an. <u>Type d'interventions</u> : bithérapie antiplaquettaire contre trithérapie antithrombotique (2 AAP et un anticoagulant, INR non précisé). <u>Type de participants</u> : patients nécessitant une anticoagulation au long cours et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent.
8. Stratégie de recherche documentaire complète	Oui			Recherche faite sur Medline, Embase, Cochrane Library, PubMed, Ovid sp, Elsevier science, depuis la création de chaque base de données jusqu'à juin 2012. Recherche restreinte aux articles en Anglais. Equation de recherche donnée. Recherche manuelle complémentaire faite.
9. Sélection des articles explicitée			Imprécis	Recherche faite par 2 lecteurs, de façon indépendante. Résolution de conflits non précisée. <u>Critère de jugement</u> : - Evènements cardio-vasculaires majeurs (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose de stent, revascularisation de la coronaire malade, accidents hémorragiques).
10. Méthode d'évaluation des risques de biais		non		Non précisée.
11. Méthode d'analyse justifiée	Oui			Extraction et combinaison des Odds ratio. Hétérogénéité évaluée par le test I^2 . Pas d'analyse de sensibilité faite. Evaluation du biais de publication par un funnel plot.

12. Conclusions en rapport avec les résultats	Oui		<p>10 études, 6296 patients.</p> <p>Résultats trithérapie versus bithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evènements cardio-vasculaires majeurs OR 0.76 CI 95% 0.54-1.07, p=0.11 - AVCi OR 0.27, IC 95% 0.13-0.57, p=0.0006 - IDM OR 0.57, IC 95% 0.22–1.50, p=0.26 - Thrombose de stent OR 0.63, IC 95% 0.32–1.22, p=0.17 - Hémorragie majeure OR 1.47, IC 95% 1.22–1.78, p <0.0001 - Hémorragie mineure OR 1.55, IC95% 1.07–2.24, p=0.02 <p>La trithérapie antithrombotique est plus efficace pour prévenir la survenue d'AVCi comparée à la bithérapie antiplaquettaire, chez des patients ayant une indication au long cours d'anticoagulant oral et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent.</p> <p>Cependant, cette stratégie augmente significativement le risque hémorragique. La trithérapie semble être le meilleur traitement pour une population à haut risque cardio-vasculaire et à faible risque hémorragique. La stratégie thérapeutique doit être discutée au cas par cas.</p>
---	-----	--	--

Annexe 12 : PICO et biais détaillés des essais thérapeutiques de chaque revue systématique incluse :

Loewen P, Sunderji R, Gin K. <i>The efficacy and safety of combination warfarin and ASA therapy: a systematic review of the literature and update of guidelines</i> . Can J Cardiol. 1998 May;14(5):717–26.				
Méta-analyse	oui	non	imprécis	commentaires
13. Question clinique claire spécifiée	oui			<p>Identifier les situations où l'association warfarine-aspirine a démontré une supériorité sur l'un de ces deux traitements en monothérapie</p> <p>Evaluer le risque hémorragique de l'association</p> <p>Identifier les situations cliniques où l'association présente un rapport bénéfice risque favorable</p> <p>Production de recommandations</p>
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> Catégorie A : essai randomisé contrôlé Catégorie B : essai non randomisé ou non contrôlé</p> <p><u>Type intervention :</u> Warfarine en association avec l'aspirine versus Warfarine. Pas de définition stricte de l'INR</p> <p><u>Type de participants :</u> patients adultes porteurs ACFA valve mécanique cardiaque prévention primaire ou secondaire d'une pathologie ischémique cardiaque AVC ischémique Post chirurgie d'un pontage cardiaque.</p> <p><u>Critères de jugements</u> Evènements thromboemboliques Mortalité Hémorragie significative</p>
14. Stratégie de recherche documentaire complète			imprécis	<p>MEDLINE Recherche de narrative des bibliographies respectives Pas le nombre de lecteurs</p>

15. Sélection des articles explicitée			imprécis	Différenciation entre essai randomisé et étude rétrospective
16. Méthode d'évaluation des risques de biais		non		Non décrite Evocation dans les résultats de la faiblesse de certaines études Pas de test hétérogénéité Pas de test de sensibilité Pas de funnel plot
17. Méthode d'analyse justifiée		non		Pas de méthode statistique Pas de forrest plot
18. Conclusions en rapport avec les résultats	oui			<u>Association recommandée</u> Si pathologie valvulaire mécanique avec ACFA chez des patients à faible risque hémorragique au cas par cas si pathologie valvulaire mécanique avec ACFA chez des patients à haut risque hémorragique <u>Association non recommandée</u> AVC Post pontage coronarien ACFA Prévention de la pathologie ischémique cardiaque : 6 études avec INR fluctuent (dont 5 AAP vs AAP + AVK et 1 AVK +AAP vs AVK)

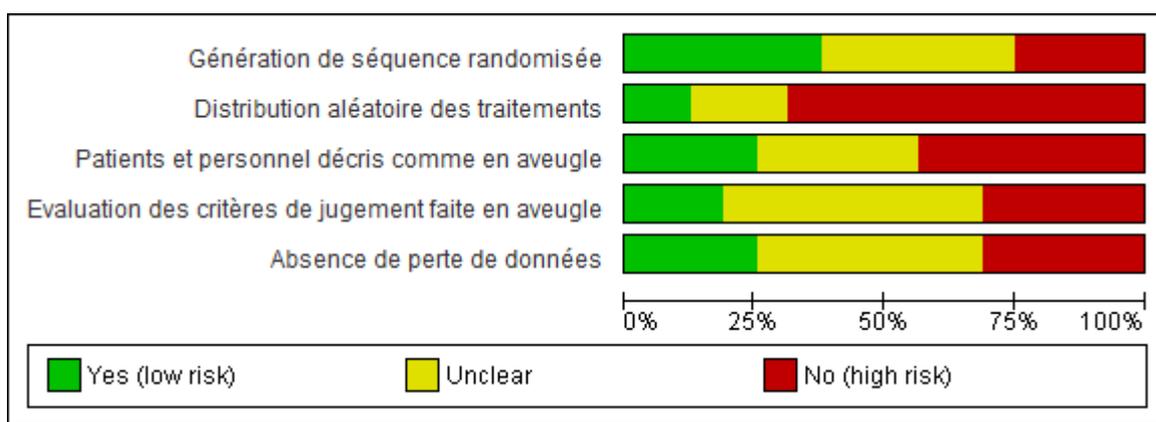


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais des essais de Lowen et al. 1998 (seize essais) représenté en pourcentage.

	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Évaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Altman 1976	?	-	?	-	?
Anonymous CARS 1997	?	+	+	+	+
Anonymous Post CABG 1997	?	-	-	?	+
Anonymous SPAF III 1996	+	-	?	?	+
Blackshear 1996	-	-	-	-	-
Cheseboro 1983	?	?	?	?	?
Cohen ATACS 1994	?	-	-	?	?
Cohen ATACS-pilot 1990	?	-	-	?	?
Dale 1980	+	?	+	?	?
Fagan 1994	-	-	-	-	-
Hurlen 1994	-	-	-	-	-
Mechengeiser 1997	+	-	?	?	?
TPT Lancet	+	+	?	?	?
Turpie 1993	+	-	+	+	+
Williams 1997	+	?	+	+	-
Younossi 1997	-	-	-	-	-

Figure : Évaluation des biais par les auteurs des essais de Lowen et al 1998 selon le «Cochrane tool for assessing risk of biais»

Health Technol Assess. 2013 Jul;17(30):1-188.
 Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review.
 Lane DA¹, Raichand S, Moore D, Connock M, Fry-Smith A, Fitzmaurice DA; Steering Committee.

Revue systématique	oui	non	imprécis	commentaires
1. Question clinique claire spécifiée	oui			Déterminer si l'association antiagrégant plaquettaire anticoagulant oral apporte un bénéfice aux patients porteur d'une ACFA à haut risque thrombo-embolique par rapport à un traitement anticoagulant seul
PICOS				<p><u>Type d'étude :</u> Essais contrôlés randomisés (5) Essais non randomisés (18) : <i>Etudes de cohortes</i> <i>Registres</i> <i>Séries de cas</i> <i>Etudes longitudinales</i> Revue systématique (0) Meta-analyses (0) Résumé de conférence de consensus après 2008 (18 n'apportent aucunes données supplémentaires)</p> <p><u>Type d'interventions :</u> Association d'un anticoagulant oral (INR non précisé) à un antiagrégant plaquettaire versus un anticoagulant (INR non précisé) associé ou non à un placebo.</p> <p><u>Type de population :</u> Patients porteurs d'une ACFA à haut risque thrombo-embolique âgés de plus de 18 ans.</p> <p><u>Critères de jugements :</u> Mortalité toute cause AVC ischémique mortel ou non AIT Embolie systémique Infarctus du myocarde Thrombose de stent Mortalité vasculaire Hémorragie (majeure ou mineure)</p>

2. Stratégie de recherche documentaire complète	oui			MEDLINE CENTRAL EMBASE NIHR (national institute for health research) clinical research network portfolio, current controlled trial (CTC). Recherche de littérature grise. Pas de limite de langue Tout type d'études Dates de recherches fournies
3. Sélection des articles explicitée	oui			Flow chart détaillé Stratégies avec mots clés définis en termes MESH en annexe 1 et détaillé dans la méthode. 2 auteurs indépendants avec 3 ^{ème} en cas de conflit.
4. Méthode d'évaluation des risques de biais		non		Définition des PICO de chaque étude Evaluation des biais de chaque étude via cochrane collaboration risk of biais assessment tool Calcul OR Pas d'analyse de sensibilité du fait de données manquantes Pas assez de données pour faire un funnel plot et éliminer un biais de publication. Beaucoup d'essais rétrospectifs sur les mêmes études que les essais inclus par cette recherche (analyse de sous-groupes post hoc notamment SPORTIF)
5. Méthode d'analyse justifiée			imprécis	Pas d'analyse de données quantitatives car revue systématique et non méta-analyse Résultats descriptifs qualitatifs
6. Conclusions en rapport avec les résultats :	oui			<u>AVC</u> Preuves conflictuelles concernant la réduction des AVC par l'association AAP-AVK face à la monothérapie par AVK. Pas de conclusion <u>AVC mortel</u> Peu de résultats. Aucune étude ne montre une diminution des AVF mortels en cas de prise de l'association face à la monothérapie <u>AVC non mortels</u> Sur une seule étude pas de diminution des AVC mortels en cas de prise de l'association face à la monothérapie

				<p><u>AVC hémorragique</u> Pas de sur risque à l'association</p> <p><u>AVC ischémique</u> Preuves conflictuelles concernant la réduction des AVC par l'association AAP-AVK face à la monothérapie par AVK. Pas de conclusion</p> <p><u>AIT</u> Aucune étude ne montre une diminution des AIT en cas de prise de l'association face à la monothérapie Peu de données</p> <p><u>AVC et embolie systémique</u> Aucune étude ne montre une diminution en cas de prise de l'association face à la monothérapie</p> <p><u>Infarctus du myocarde</u> Pas de différence statistique bien que le nombre d'IdM soit plus faible dans le groupe association</p> <p><u>Décès d'origine vasculaire</u> Aucune étude ne montre une diminution en cas de prise de l'association face à la monothérapie</p> <p><u>Mortalité toute cause</u> Aucune étude ne montre une diminution en cas de prise de l'association face à la monothérapie</p> <p><u>Hémorragie mineure et majeure</u> Tendance vers le sur risque Mais Preuves conflictuelles concernant l'augmentation du risque hémorragique par l'association AAP-AVK face à la monothérapie par AVK. Pas de conclusion</p> <p><u>Hémorragie majeure</u> Preuves conflictuelles concernant la réduction des AVC par l'association AAP-AVK face à la monothérapie par AVK. Pas de sur risque hémorragique dans les études randomisés.</p>
--	--	--	--	---

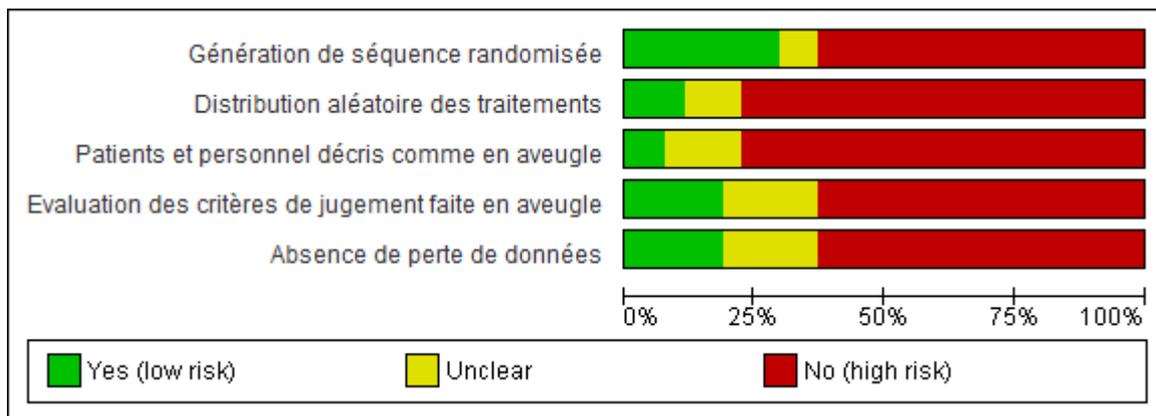


Figure : Evaluation par les deux auteurs des biais des essais de la méta-analyse (vingt-sept essais) représenté en pourcentage.

	Génération de séquence randomisée	Distribution aléatoire des traitements	Patients et personnel décrits comme en aveugle	Evaluation des critères de jugement faite en aveugle	Absence de perte de données
Akins SPORTIF III-V 2007	+	-	-	-	-
Albers 1996	+	-	-	-	-
Albers SPORTIF V 2005	+	+	+	+	+
Anonymous AMADEUS 2008	+	?	-	+	?
Anonymous SPAF III 1996	+	-	?	?	+
Blich 2006	-	-	-	-	-
Bover 2009	?	-	-	?	?
Burton 2006	-	-	-	-	-
Douketis 2006	-	-	-	-	-
Ezekowitz 2007	+	+	-	+	?
Flacker SPORTIF III et V	-	-	-	-	-
Gullov AFASAK II 1999	+	?	?	?	?
Halperin 2005	-	-	-	-	-
Hanser 2010	-	-	-	-	-
Hart 2000	-	-	-	-	-
Johnson 2005	-	-	-	-	-
Klein 2003	?	?	?	?	?
Lechat 2001	+	-	+	?	+
Lidell 2003	-	-	-	-	-
Lopes 2009	-	-	-	-	-
Olsson SPORTIF III 2003	+	+	?	+	+
Perez-Gomez NASPEAF 2004	+	-	-	+	+
Shireman 2004	-	-	-	-	-
Suzuki 2007	-	-	-	-	-
Teitelbum SPORTIF III-V	-	-	-	-	-
Toda 1998	-	-	-	-	-
White SPORTIF III-V 2007	-	-	-	-	-

Figure : Evaluation des biais par les auteurs des essais de Lane et al 2013 selon le «Cochrane tool for assessing risk of biais».

Annexe 13 : PICO et biais détaillés des essais thérapeutiques inclus par la recherche et dans les méta-analyses et revue systématiques sélectionnées :

Article	Borchgrevink CF. <i>Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris and myocardial infarction...</i> Oslo: University press; 1960
Objectif	Savoir si l'utilisation d'un traitement anticoagulant (phenylindanedione) au long cours, à dose élevée ou à dose modérée, permet de diminuer la mortalité et la fréquence des infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, monocentrique, en simple aveugle
Participants	203 patients de moins de 70 ans, présentant un angor depuis plus de 4 semaines à 2 ans maximum, ou ayant eu un IDM depuis au moins 3 mois, sans insuffisance cardiaque, avec ou sans angor
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - 1/Groupe anticoagulant haute dose (20 % du PP), 103 patients - 2/Groupe anticoagulant faible dose (50 % du PP), 100 patients Durée de suivi 2 ans et demi
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Décès d'origine cardio-vasculaire - Infarctus du myocarde
Résultats	Mortalité cardio-vasculaire <ul style="list-style-type: none"> - 0.9 % par an dans le groupe 1 contre 7.4 % par an dans le groupe 2 IDM : <ul style="list-style-type: none"> - 1.9 % par an dans le groupe 1 contre 11 % par an dans le groupe 2 Différences significatives (p=0.01-0.03)
Conclusion	Les patients présentant un angor avec antécédent ou non d'IDM devraient être traités par anticoagulants au long cours, à haute dose.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Utilisation d'une liste de nombre aléatoire
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Traitement inconnu lors du recueil des critères de jugement
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	2 patients sortis de l'étude après randomisation, pas de précision sur leur inclusion dans les résultats

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	MacMillan RL, Brown KW, Watt DL. <i>Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction. CMAJ.</i> 1960;83:567-570
Objectif	Démontrer que le traitement anticoagulant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM) améliore le pronostique
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, simple aveugle, monocentrique
Participants	Patients en convalescence d'un IDM encore hospitalisé au moment de l'inclusion, et traités par dicoumarol durant l'hospitalisation
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe test, dicoumarol 50 mg/jour, 27 patients - Groupe témoin, dicoumarol 1 mg/jour, 23 patients Durée de suivi environ 13 mois
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Evènements hémorragiques - Récidive d'IDM - Décès
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	Pas de conclusion possible, effectif trop faible

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Seul les patients sont masqués du traitement qu'il reçoivent
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		8 patients sortis de l'essai, non analysés dans les résultats

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Aspenström G, Korsan-Bengtson K. <i>A Double Blind Study of Dicumarol Prophylaxis in Coronary Heart Disease</i> . Acta Medica Scandinavica. 12 janv 1964;176(5):563-575
Objectif	Evaluer l'effet prophylactique antithrombotique du dicumarol dans l'artériosclérose cardiaque
Méthode	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle, monocentrique
Participants	231 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde (IDM), un angor ou une artériosclérose cardiaque, sans limite d'âge
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - 1/ Groupe dicumarol (PP 10-25 %), 118 patients - 2/ Groupe placebo, 113 patients Chaque groupe est divisé en 2 selon le risque d'IDM d'après les critères de Russek : - Haut risque - Faible risque Durée de suivi 5.5 à 8 ans
Critères de jugement	- Mortalité - IDM - Evènement thromboembolique - accident vasculaire cérébral - hémorragie
Résultats	Mortalité : - différence significative pour les groupes à haut risque selon les critères de Russek (taux de survie 0.47 groupe dicumarol, 0.34 groupe placebo, p=0.02-0.05) IDM : - différence significative selon les auteurs avec une fréquence de 4.5 /1000 groupe dicumarol contre 10/1000 groupe placebo Pas d'autres résultats évidents donnés
Conclusion	Le traitement anticoagulant au long cours donne un bénéfice prophylactique antithrombotique faible pour les patients à haut risque d'IDM selon les critères de Russek, et devrait être réservé en cas de risque thromboembolique élevé

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Utilisation d'une liste de nombre aléatoire
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Aveuglement abandonné lors des 2 dernières années de l'étude du au nombre trop faible de participants
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Conrad LL, Kyriacopoulos JD, Wiggins CW, Honick GL. <i>Prevention of recurrences of myocardial infarction. Arch Intern Med.</i> 1964;114:348-358
Objectif	Tester l'hypothèse qu'un traitement anticoagulant en prévention secondaire immédiate de l'infarctus du myocarde chez l'homme est protecteur en termes de récurrence d'IDM et de mort consécutive à un IDM
Méthode	Essai thérapeutique, randomisé, en double aveugle, monocentrique
Participants	86 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde de moins d'un mois dans l'hôpital des Vétérans d'Oklahoma, ne présentant pas d'autres pathologies cardiovasculaire ou générales
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe anticoagulant (mesure de la prothrombine, valeur non définie), 52 patients - Groupe placebo, 34 patients Durée de suivi 5 ans
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Récidive d'infarctus du myocarde (IDM) - Mort consécutive à une récurrence d'IDM
Résultats	Interaction significative entre l'âge, les antécédents d'IDM, le traitement anticoagulant, conduisant à une analyse de sous-groupe : hommes de plus de 60 ans, et de moins de 60 ans. <ul style="list-style-type: none"> - Hommes de plus de 60 ans : diminution significative des récurrences d'IDM et des décès consécutifs à un IDM - Hommes de moins de 60 ans : préférence pour le placebo
Conclusion	Une prévention secondaire par traitement anticoagulant semble être bénéfique pour des hommes de plus de 60 ans victime d'IDM dans le mois précédant l'introduction du traitement

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Enveloppes
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Randomisation par table de nombre aléatoire
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			2 médecins responsables du suivi clinique et du relevé des critères de jugement masqués du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Non décrit

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	<i>An Assessment of Long-term Anticoagulant Administration after Cardiac Inarction.</i> Br Med J. 3 oct 1964;2(5413):837-843
Objectif	Evaluer l'efficacité d'un traitement anticoagulant à faible dose, ou à dose élevée, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique contrôlé, non randomisé, monocentrique, ouvert. Peu d'éléments sur la méthodologie, décrite dans une version plus ancienne indisponible
Participants	326 patients hospitalisés pour IDM
Interventions et comparateur	Répartis entre : - Groupe anticoagulant faible dose (phenindione 1 mg/jpur), 160 patients - Groupe anticoagulant haute dose (temps de prothrombine 2-2.5), 166 patients Durée de suivi 36 mois
Critères de jugement	- Décès d'origine cardio-vasculaire - Taux de récurrence d'IDM
Résultats	Pas de différence significative entre les 2 groupes, sans résultat clairement exposé
Conclusion	Les auteurs ne concluent pas

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		14 % de perdus de vue dont les résultats ne sont pas pris en compte

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Wasserman AJ, Gutterman LA, Yoe KB, Kemp VE Jr, Richardson DW. <i>Anticoagulants in acute myocardial infarction. The failure of anticoagulants to alter mortality in a randomized series.</i> Am Heart J. janv 1966;71(1):43-49
Objectif	Evaluer l'efficacité du traitement anticoagulant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, monocentrique
Participants	147 patients, hommes, hospitalisés pour IDM dans la semaine précédente
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - Groupe anticoagulant (warfarine, temps de prothrombine 10-30 % de la normale), 77 patients - Groupe sans anticoagulant, 70 patients Durée de suivi non précisée
Critères de jugement	Mortalité Accident thrombo-embolique Accident hémorragique
Résultats	Aucune différence statistiquement significative pour l'ensemble des critères de jugement
Conclusion	L'utilisation d'un traitement anticoagulant dans les premières semaines faisant suite à un IDM n'est pas justifiée

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Méthode de randomisation non valide
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Loeliger EA, Hensen A, Kroes F, van Dijk LM, Fekkes N, de Jonge H, et al. <i>A Double-blind Trial of Long-term Anticoagulant Treatment after Myocardial Infarction</i> . Acta Medica Scandinavica. 12 janv 1967;182(5):549-566.
Objectif	Réévaluer l'efficacité d'un traitement anticoagulant au long cours après infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, monocentrique, en double aveugle
Participants	250 patients, hommes âgés de 45 à 75 ans, ayant eu un infarctus du myocarde et traités par coumadine depuis au moins 1 an
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe phenprocoumone (valeur thrombotest entre 5 et 10 %), 128 patients - Groupe placebo, 122 patients Chaque groupe est subdivisé par classe d'âge : 45-54 ans, 55-64 ans, 65-74 ans Durée de suivi 16 mois 1/2
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de mortalité - Taux de récurrence d'IDM
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative pour le taux de mortalité (4.8 % groupe phenprocoumone contre 7.2 % groupe placebo) - Taux de récurrence d'IDM : 1.2 % dans le groupe phenprocoumone, contre 8.7 % dans le groupe placebo, différence significative selon les auteurs
Conclusion	Les auteurs reprennent les résultats et sont en faveur d'un traitement par anticoagulant au long cours, à dose élevée, pour la prévention secondaire de l'IDM

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Par date d'admission à l'hôpital pour IDM
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Lettre M sur les cp placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Lovell RR, Denborough MA, Nestel PJ, Goble AJ. <i>A controlled trial of long-term treatment with anticoagulants after myocardial infarction in 412 male patients.</i> Med J Aust. 15 juill 1967;2(3):97-104
Objectif	Comparer l'efficacité de la phenprocoumone à faible dose, à haute dose, ainsi que de l'héparine, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, monocentrique. Protocole décrit dans une autre publication non disponible
Participants	412 patients, hommes, hospitalisés pour infarctus du myocarde
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe phenprocoumone haute dose (temps de prothrombine 15-25 % de la normale), 178 patients - Groupe phenprocoumone faible dose (0. Mg/jour, TP non modifié) - Groupe héparine (classe non précisée, 25 000 UI 2 fois par semaine), 62 patients Durée de suivi 3 ans
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - 1/ Taux de survie - 2/ Incidence de récurrence d'IDM
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - 1/ taux de survie significativement plus élevé au cours de 2 premières années post IDM dans le groupe phenprocoumone haute dose, comparé au groupe faible dose, avec taux de survie qui se rejoint en fin de troisième année pour les 2 groupes Aucun autre résultat significatif
Conclusion	Pas de différence entre la phenprocoumone faible dose et l'héparine quant à la prévention secondaire de l'IDM. Diminution significative de la mortalité avec la phenprocoumone à haute comparée à la phenprocoumone faible dose, pour les 2 ans suivant l'IDM

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Pas de perte de donnée

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Ebert RV. <i>Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction. JAMA.1969;207:2263-2267</i>
Objectif	Evaluer l'efficacité d'un traitement anticoagulant au long en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai randomisé, multicentrique
Participants	735 patients hospitalisés pour un IDM dans les 21 jours précédant l'entrée
interventions	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe anticoagulant (bishydroxycoumarin, temps de prothrombine 2-2.5), 385 patients - Groupe contrôle, 350 patients Durée de suivi 2 ans Dans le groupe test, au bout de 2 ans de suivi, la moitié des patients, choisis de manière randomisée, ont poursuivi le traitement à dose dégressive pour un suivi total de 7 ans
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Récidive d'IDM - Mort consécutive à un IDM
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Le traitement par anticoagulant en prévention secondaire de l'IDM réduit de manière significative le taux de décès et de récurrence d'IDM durant les 3 premières années - Le taux de survie converge au-delà de 3 ans et il n'existe plus de différence à 5 ans - L'incidence de récurrence d'IDM et d'insuffisance cardiaque est moins importante dans le groupe anticoagulant

Conclusion	Idem résultats			
Risque de biais				
	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Enveloppes
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Organisme statistique central
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		2 perdus de vue, 10 sorties d'étude

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Meuwissen OJ a. T, Vervoorn AC, Cohen O, Jordan FLJ, Nelemans FA. <i>Double Blind Trial of Long-Term Anticoagulant Treatment After Myocardial Infarction</i> . Acta Medica Scandinavica. 12 janv 1969;186(1-6):361-368
Objectif	Evaluer l'efficacité de l'anticoagulation au long cours en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, monocentrique, en double aveugle
Participants	138 patients, ambulatoires, ayant eu un IDM et traités par anticoagulant depuis au moins 4 mois
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe phenprocoumone (niveau de thrombotest 5 à 15 % de la normale), 68 patients - Groupe placebo, 70 patients
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité - Récidive d'IDM
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - 8 décès dans le groupe placebo contre 1 dans le groupe phenprocoumone (p<0.001) - 7 récidives d'IDM dans le groupe placebo contre 5 dans le groupe phenprocoumone, sans différence significative
Conclusion	Le traitement anticoagulant au long cours en prévention secondaire de l'IDM est nettement indiqué

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Utilisation d'une liste de nombre aléatoire pré-établie
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle bien conduit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Seaman AJ, Griswold HE, Reaume RB, Ritzmann L. <i>Long-Term Anticoagulant Prophylaxis after Myocardial Infarction</i> . New England Journal of Medicine. 1969;281(3):115-119
Objectif	Déterminer si le traitement par anticoagulant débuté après 8 semaines d'un infarctus du myocarde (IDM) prolonge la survie, réduit la mortalité et prévient les complications thromboemboliques
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, en double aveugle, monocentrique
Participants	173 patients hospitalisés et sélectionnés selon des critères prédéfinis non disponibles
interventions	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A, anticoagulant (phenindione, PP 20 %), 60 patients - Groupe B, placebo, 61 patients - Groupe C, contrôle, 52 patients Durée de suivi 6 ans
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - IDM - Autres évènements thromboemboliques - hémorragie
Résultats	Pas de résultat précis donné concernant les critères de jugement.
Conclusion	Les auteurs ne répondent pas à l'objectif initialle

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Méthode non décrite
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Sørensen OH, Friis T, Jørgensen AW, Jørgensen MB, Nissen NI. <i>Anticoagulant Treatment of Acute Coronary Thrombosis. Acta Medica Scandinavica</i> . 12 janv 1969;185(1-6):65-72
Objectif	Evaluer l'effet d'un traitement anticoagulant à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (IDM), et l'effet d'un traitement anticoagulant au long cours en prévention secondaire de l'IDM
Méthode	Essai thérapeutique non randomisé, monocentrique, en simple aveugle
Participants	276 patients hospitalisés pour IDM
Interventions et comparateur	Répartis entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe dicoumarol (temps de prothrombine 10-30 % de la normale), 156 patients - Groupe placebo, 120 patients Durée de suivi en moyenne 17 mois
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité - Récidive d'IDM - Complications thromboemboliques - Complications hémorragiques
Résultats	<p>A la phase aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de la mortalité dans le groupe dicoumarol comparé au groupe placebo (10.4 % contre 22 %, 0.05<p<0.02) - Idem pour les complications thromboemboliques (2.6 % contre 10 %, 0.01<p<0.001) - Augmentation significative des complications hémorragiques dans le groupe dicoumarol <p>Au long cours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de la mortalité dans le groupe dicoumarol pour les patients à haut risque - Diminution significative des récurrences d'IDM dans le groupe dicoumarol chez les patients de plus de 60 ans - Augmentation significative des complications hémorragiques dans le groupe dicoumarol
Conclusion	Le traitement anticoagulant semble avoir des effets bénéfiques à la phase aiguë de l'IDM et en prévention secondaire, au prix d'une augmentation du risque hémorragique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Distribution en fonction de la date d'arrivée dans le service
3.1 Patients et personnel évaluent comme aveugles (biais de performance)		Non		Seuls les patients sont masqués du traitement reçu
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. <i>Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement</i> . N Engl J Med. 1971 Jun 24;284(25):1391-4.
Objectif	Evaluer l'association faible dose anticoagulant oral (warfarine) et dipyridamole vs anticoagulant oral plus placebo après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé Suivi 1 an
Participants	163 patients : 81 femmes 82 hommes avec valve mécanique mitral ou aortique ou les deux.
Interventions	Anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) et dipyridamole 400 mg/jour n=79
Comparateur	Anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) et placebo n=84
Critère de jugement	Succès = patient en vie sous traitement sans thrombose ou embolie Echec = décès embolie arrêt de traitement Évènement thromboembolique Hémorragie majeure Mortalité
Résultats	Embolie systémique : OR 0,32 (0,10-1,04) Mortalité : OR 1,20 (0,48-3,00) Hémorragie majeure : OR 5,45 (0,26-115,34)
Conclusion	Non décrite

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Adaptée
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			10% de perdus de vue intégrés aux résultats

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Drapkin A, Merskey C. <i>Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction.</i> JAMA.1972;222:541-548
Objectif	Evaluer l'effet du traitement anticoagulant après infarctus du myocarde (IDM), à court et long terme
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, multicentrique
Participants	1136 patients hospitalisés pour IDM, classé en 3 catégories de sévérité (mineure, moyenne, sévère) non traités par anticoagulant
Interventions et comparateur	Hommes et femmes répartis en 2 groupes, puis randomisation sur chaque sexe : - Sexe féminin : Groupe contrôle, 129 patients Groupe anticoagulant (phenindione, temps de 2-2.5), 262 patients - Sexe masculin : Groupe contrôle, 262 patients Groupe anticoagulant (phenindione, temps de prothrombine 2-2.5), 483 patients Durée de suivi 6 ans
Critères de jugement	Survenue d'un IDM
Résultats	Le traitement anticoagulant réduit de 31 % à 15 % la mortalité chez les femmes de plus de 55 ans présentant un IDM d'intensité modérée à sévère. Le traitement anticoagulant réduit de manière significative la mortalité chez les hommes présentant un IDM d'intensité modérée
Conclusion	Idem résultats

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Bulletin secret
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Table de randomisation
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Seuls les patients ne savent pas quel traitement ils reçoivent
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		20 patients exclus après randomisation (écarts de protocole, perdus de vue)

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Altman R, Boullon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente L, Favaloro R. <i>Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves</i> . J Thorac Cardiovasc Surg. 1976 Jul;72(1):127-9.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et aspirine vs warfarine dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte Durée 22,5 mois
Participants	122 patients 92 hommes 30 femmes avec une prothèse valve aortique ou mitrale
interventions	anticoagulant oral (INR 1,8-2,3) et aspirine 500mg/jour n=57
comparateur	anticoagulant oral (INR 1,8-2,3) n=65
Critère de jugement	Evènement thromboembolique, ou hémorragique mortalité
Résultats	Thromboembolisme : OR 0,22 (0,06-0,82) Mortalité : OR 0,56 (0,05-6,37) Hémorragie majeure : OR 1,99 (0,45-8,71)
Conclusion	En faveur de l'association

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Pas en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Dale J, Myhre E. [Prevention of arterial embolism by acetylsalicylic acid and anticoagulants in patients with heart valve prosthesis]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1976 Oct 10;96(28):1483-5.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et aspirine vs warfarine placebo dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
Méthode	Essai randomisé contrôlé Durée de suivi 2 an
Participants	148 patients 111 hommes 37 femmes avec valve aortique à bille starr edwards
interventions	anticoagulant oral (INR 2,0-2,2) et aspirine 500mg/jour n=75
comparateur	anticoagulant oral (INR 2,0-2,2) et placebo n=73
Critère de jugement	Évènement thromboembolique Mortalité et complications autres
Résultats	Thromboembolisme : OR 0,17 (0,04-0,82) Mortalité : OR 0,47(0,11-1,94) Hémorragie majeure : OR 2,85 (0,96-8,46)
Conclusion	Plutôt en faveur Article en norvegien

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Extrait uniquement de la méta analyse.

Article Auteur	Kasahara T. [<i>Clinical effect of dipyridamole ingestion after prosthetic heart valve replacement--especially on the blood coagulation system (author's transl)</i>]. Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. 1977 Aug;25(8):1007-21.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et aspirine vs warfarine et placebo dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
Méthode	Essai randomisé contrôlé Durée 2,5 ans
Participants	78 patients : Porteur valve mécanique cardiaque sans antécédents de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie artérielle périphérique
interventions	anticoagulant oral (TP 1,7) et dipyridamole 400 mg/jour n=39
comparateur	anticoagulant oral (TP 1,7) n=39
Critère de jugement	Évènement thromboembolique Hémorragie Mortalité : données extraite d'une autre méta-analyse (Pouleur 1995)
Résultats	Évènement thromboembolique : OR 0,21 (0,04-1,06) Mortalité : OR 0,38(0,09-1,60) Hémorragie majeure : OR 1,00 (0,06-16,58)
Conclusion	Article en japonais

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	PACTE 1978 {published data only} Groupe de Research P.A.C.T.E. <i>Prevention of systemic thromboembolic accidents in patients with prosthetic valves [Prevention des accidents thromboemboliques systemiques chez les porteurs de protheses valvulaires artificielles: essai cooperatif du dipyridamole]</i> . Coeur 1978;9:915-69.
Objectif	Evaluer l'association anticoagulant oral et dipyridamole vs anticoagulant oral après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé Suivi 1 an
Participants	290 patients : 134 femmes 166 hommes
Interventions	Anticoagulant oral (TP 1,3 -1,6) et aspirine 100 mg/jour n=136
Comparateur	Anticoagulant oral n =154
Critère de jugement	Évènement thromboembolique Hémorragie Mortalité totale
Résultats	Évènement thromboembolique : OR 0,55 (0,16-1,88) Mortalité : OR 0,29 (0,11-0,74) Hémorragie majeure : OR 2,62 (0,89-7,75)
Conclusion	En faveur dipyridamole en association

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Adaptée
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non Double aveugle mais arbitrage fait en aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Par arbitrage
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non Décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Bran M, Capel P, Messin R. <i>Reduction of platelet activity in patients with prosthetic heart valves</i> . Rev Med Brux. 1980 Feb;1(2):71-5.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et dipyridamole vs warfarine dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
Méthode	Essai randomisé contrôlé 22 mois
Participants	108 patients (7 décès post-opératoire) 101 patients 53 hommes 48 femmes suivi moyen 22 mois
interventions	anticoagulant oral et dipyridamole 5mg/kg/jour
comparateur	anticoagulant oral
Critère de jugement	Évènement thromboembolique ou hémorragique mortalité
Résultats	Thromboembolisme OR 0,50 (0,16-1,58) Mortalité OR 0,46 (0,12-1,73) Hémorragie non donné
Conclusion	Pas en faveur

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Pas en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		7 perdus du vue en post opératoire par décès non inclus

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Breiddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. <i>The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. On behalf of the German-Austrian Study Group. Circulation.</i> déc 1980;62(6 Pt 2):V63-72
Objectif	Comparer l'efficacité de l'aspirine et d'un placebo sur l'incidence des récurrences d'infarctus du myocarde fatal ou non, et la survenue de mort subite, en prévention secondaire de l'IDM
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, en double aveugle (ouvert pour le groupe phenprocoumone), multicentrique, en intention de traiter
Participants	946 patients, hommes et femmes, de 45 à 70 ans, recrutés à 30-42 jours d'un ID
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine (500 mg 3 fois par jour), 317 patients - Groupe placebo, 309 patients - Groupe phenprocoumone (temps de prothrombine 15-25% de la normale), 320 patients Durée de suivi 2 ans
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Décès d'origine cardio-vasculaire (IDM fatal et mort subite) - Evènements coronariens (décès de cause coronarienne et IDM non fatal)
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution non significative des décès cardio-vasculaires dans le groupe aspirine comparé aux 2 autres groupes (42.3 % groupe aspirine p<0.01, 46.3 % groupe phenprocoumone p=0.07) - En analyse de sous-groupe, en ne considérant que les hommes, diminution significative des décès cardio-vasculaires dans le groupe aspirine contre placebo (taux de réduction 56.4 %, p<0.05), et dans le groupe aspirine contre phenprocoumone (55.6 %, p<0.05) - Les évènements coronariens sont moins fréquents dans le groupe aspirine comparé aux 2 autres groupes, sans résultat significatif - Mortalité totale : pas de différence significative
Conclusion	Les auteurs reprennent les résultats

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle (pas pour le groupe phenprocoumone)
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité de recueil masqué du traitement reçu pour l'évaluation des critères de jugements
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	10 % des patients randomisés sortis de l'étude, inclus dans les résultats mais méthode non précisée

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Dale J, Myhre E, Loew D. <i>Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement</i> . Am Heart J. 1980 Jun;99(6):746–52.
Objectif	Evaluer en prévention secondaire l'efficacité et la sûreté de l'association anticoagulant oral et aspirine chez des patients porteurs de valves mécaniques
Méthode	Essai randomisé contrôlé Suivi 1 an
Participants	148 patients : Valve mécanique
Interventions	Anticoagulant (trombin time 10%) et aspirine 1000 mg/jour
Comparateur	Anticoagulant oral (trombin time 10%)) et placebo
Critère de jugement	Critère composite : évènements thromboemboliques AVC AIT Infarctus du myocarde Embolie artérielle périphérique
Résultats	Évènement thromboembolique artériel : OR 0,14 (0,03-0,65) Mortalité : OR 0,47 (0,11-1,94) Hémorragie majeure : OR 1,40 (0,42-4,63)
Conclusion	Diminution des évènements thromboemboliques

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle avec placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Extrait uniquement de la méta analyse

Article Auteur	Rajah 1980 Rajah S, Sreeharan N, Joseph A. <i>A prospective trial of dipyridamole and warfarin in heart valve patients (abstract)</i> . Acta Therapeutica 1980;6 Suppl 93:54.
Objectif	Evaluer l'association faible dose anticoagulant oral et dipyridamole vs anticoagulant oral après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé 30 et 26 mois de suivi respectivement
Participants	165 patients annoncés comme comparable selon sexe âge site et type de la valve Sans données disponibles
Interventions	anticoagulant oral et dipyridamole 225 à 400mg/jour n=78
Comparateur	anticoagulant oral (INR 1,9-3,0) n=87
Critère de jugement	Évènement thromboembolique artériel Mortalité
Résultats	Évènement thromboembolique artériel : OR 0,28 (0,07-1,03) Mortalité : OR 0,30 (0,06-1,49)
Conclusion	Publié uniquement sous forme d'abstract

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Pas de détails
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Pas de détails
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Pas de détails
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non Décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	<i>A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. Lancet. 8 nov 1980;2(8202):989-994</i>
Objectif	Evaluer l'efficacité et les effets secondaires de l'anticoagulation au long cours après un infarctus du myocarde (IDM) chez les patients de plus de 60 ans
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, en double aveugle, multicentrique
Participants	878 patients de plus de 60 ans, non hospitalisés, sous anticoagulation au long cours (depuis au moins 6 mois) en prévention secondaire d'un IDM
interventions	Randomisés entre: -groupe coumadine (temps de prothrombine 2.7-4.5 fois la normale), 439 patients - groupe placebo, 439 patients Durée de suivi 2 ans
Critères de jugement	- Mortalité totale - Récurrence d'IDM - Complications intracrâniennes - Complications hémorragiques extra-crâniennes
Résultats	- Diminution significative de la mortalité totale dans le groupe coumadine: 7.6 % contre 13.4 %, p=0.017 - Idem pour l'incidence de récurrence d'IDM: 5.7 % contre 15.9 %, p=0.0001 - Pas de différence significative pour les complications intracrâniennes - 27 complications hémorragiques extra-crâniennes dans le groupe coumadine contre 3 dans le groupe placebo, pas de seuil de significativité donné
Conclusion	les auteurs ne peuvent pas conclure

Risque de biais				
	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	réalisation en double aveugle seulement partielle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			comité de lecture de survenue des critères de jugement masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	<i>A Controlled Comparison of Aspirin and Oral Anticoagulants in Prevention of Death after Myocardial Infarction</i> . New England Journal of Medicine. 1982;307(12):701-708
Objectif	Comparer l'efficacité de l'aspirine par rapport aux anticoagulants en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, contrôlé, multicentrique
Participants	1303 patients, femmes et hommes de 30 à 70 ans, hospitalisés pour IDM. Période de recrutement octobre 1975 – octobre 1979
interventions	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine (500 mg 3 fois par jour), 651 patients - Groupe anticoagulant (temps de prothrombine 25-35 % de la normale), 652 patients Durée de suivi 29 mois en moyenne
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Décès Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Récidive d'IDM non fatal - Evènements cardio-vasculaires majeurs
Résultats	Pas de différence significative retrouvée pour chacun des critères de jugement
Conclusion	L'aspirine (500 mg 3 fois par jour) n'est pas différente du traitement anticoagulant en terme de morbi-mortalité après IDM

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Séquence générée par ordinateur central
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Appendice non disponible
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			1 perdu de vue

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	McEnany MT, Salzman EW, Mundth ED, DeSanctis RW, Harthorne JW, Weintraub RM, et al. <i>The effect of antithrombotic therapy on patency rates of saphenous vein coronary artery bypass grafts</i> . J Thorac Cardiovasc Surg. janv 1982;83(1):81-89
Objectif	Comparer l'efficacité de la warfarine et de l'aspirine en prévention secondaire de la thrombose, pour le pontage veineux coronarien
Méthode	Essai thérapeutique randomisé monocentrique
Participants	216 patients bénéficiant de 1 à 4 pontages coronariens par la veine saphène
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe warfarine (temps de prothrombine 1.5-2), 68 patients - Groupe aspirine (600 mg 2 fois par jour), 71 patients - Groupe placebo, 77 patients Durée de suivi 2 ans Angiographie de contrôle à 1 et 2 ans, ou avant si récurrence angineuse
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - 1/ Maintient de la perméabilité du pontage veineux coronarien aux angiographies de contrôle - 2/ Amélioration clinique post opératoire (classification fonctionnelle selon la NYHA)
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - 1/ Tendance à plus de pontages perméables dans les groupes warfarine et aspirine, comparé au groupe placebo, dans les 24 premiers mois, sans différence significative - 2/ corrélé au taux d'occlusion des pontages veineux coronariens. Pas de différence significative entre les 3 groupes pour les patients dont tous les pontages restent perméables. En incluant l'ensemble des patients analysés, amélioration clinique significativement plus marquée dans le groupe warfarine
Conclusion	L'utilisation sur une courte durée (6-12 mois) de warfarine en prévention secondaire, après pontage veineux coronarien, mérite plus d'investigations

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Table numérique aléatoire
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Doubla aveugle seulement pour les groupes aspirine et placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		Pas de perdu de vue mais données manquantes pour 40 patients (refus d'angiographie, effets secondaires de traitement...)

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	<i>Farah E, Cadhilac M, Boubaker A, Starkman C, Acar J. Thromboembolic risk in prosthetic valve carriers. Prevention trial. Scand J Haematol Suppl. 1981;38:97-119.</i>
Objectif	Evaluer l'association faible dose anticoagulant oral et dipirydamole vs anticoagulant oral après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé Suivi 1 an
Participants	259 patients les données des patients ne sont pas fournies
Interventions	anticoagulant oral (quick time 25 à 35% du contrôle) et dipyridamole 375 mg/jour n=132
Comparateur	anticoagulant oral n=127
Critère de jugement	Embolie systémique Hémorragie majeure Mortalité
Résultats	Embolie systémique : OR 0,59 (0,19-1,84) Mortalité : OR 1,63 (0,38-6,96) Hémorragie majeure : OR 1,79 (0,58-5,48)
Conclusion	indisponible

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Adaptée mais incomplète
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non Décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al. <i>Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole.</i> Am J Cardiol. 1983 May 15;51(9):1537-41.
Objectif	Evaluer l'association dose anticoagulant oral (warfarine) et aspirine vs anticoagulant oral et dipyridamole après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique double aveugle contrôlé randomisé Durée de suivi 2,5 ans environ
Participants	534 patients
Interventions	Groupe 1 anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) et aspirine 250 mg 2 /jour n =170 Groupe 2 : anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) et dipyridamole 100 mg 4 /jour n=181
Comparateur	Groupe 3 : anticoagulant oral (TP cible entre 1,5 et 2,5 fois la norme) n=183
Critère de jugement	Critères jugement principaux Évènement thromboembolique Hémorragie majeure nécessitant transfusion ou hospitalisation Critères mineurs Arrêt du traitement Effets secondaire Etude de l'INR
Résultats	Pas de différence significative entre les groupes pour les critères de jugement principaux
Conclusion	L'ajout d'un antiagrégant plaquettaire à un traitement anticoagulant semble diminuer le risque thrombo-embolique tout en augmentant le risque hémorragique chez les patients porteur d'une valve mécanique sans démontrer aucune supériorité.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel évaluent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. <i>Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation</i> . The Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989 Jan 28;1(8631):175-9.
Objectif	Comparer les effets de la warfarine, de l'aspirine à faible dose contre placebo sur l'incidence des complications thromboemboliques chez des patients souffrant d'ACFA chronique non rhumatismale.
Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle entre aspirine et placebo mais ouverte pour le groupe warfarine: Suivi moyen étude arrêtée prématurément 1,8 an environ
Participants	Patients de tout âge porteurs ACFA diagnostiqué sur 2 ECG N=1007
Interventions	Warfarine INR 2,8-4,2 n=335 Aspirine 75 mg n=336
Comparateur	Placebo n=336
Critère de jugement	<u>Critère primaire : composite</u> Complication thrombo-embolique : AIT AVC mineur, AVC non invalidant AVC invalidant, décès par AVC, embolie systémique artérielle <u>Critères secondaires</u> Hémorragie décès
Résultats	Groupe non comparable selon l'âge <u>Critère primaire</u> Placebo n=21/336 5,5% par an vs Aspirine 20/336 5,5% par an vs Warfarine 5/335 (2,0% par an) <u>Décès vasculaire</u> : en faveur warfarine Warfarine 3/335 vs Aspirine 12/336 vs placebo 15/336 P< 0,02
Conclusion	Warfarine recommandée dans la prévention primaire des complications thrombo-embolique chez les patients porteurs d'ACFA non rhumatismale

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Générée par numéro
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Générée par numéro
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Double aveugle mais pas de méthode pour le contrôle de l'INR chez les patients avec placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non Décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	<i>The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation.</i> The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 1990 Nov 29;323(22):1505-11.
Objectif	Evaluer l'efficacité de la warfarine à faible dose dans la prévention primaire de l'AVC
Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo: en intention de traiter Suivi moyen étude arrêtée prématurément 1,8 an environ
Participants	Patients de tout âge porteurs ACFA diagnostiqué sur 2 ECG N=420
Interventions	Warfarine INR 1,5-2,7 n=212
Comparateur	Placebo n=208
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> AVC ou embolie systémique <u>Critères secondaires</u> Hémorragie décès
Résultats	<u>Critère primaire</u> Placebo n=13/208 (2,98 par an) vs Warfarine 2/212 (0,41 par an) Incidence ratio 0,14 (0,04-0,49) réduction du risque, 0,86 (0,512- 0,96) log rank test pour la survie sans AVC en faveur warfarine p =0,0022 OR 0,11 (0,025-0,56) <u>Pas de statistiques concernant les hémorragies</u> <u>Décès toutes causes :</u> Warfarine 11/212 vs 26/208 rapport de taux 0,38 (0,17 à 0,82) P = 0,005 par le test du log-rank <u>Décès non cardiovasculaires</u> Warfarine 4/212 vs 14/208 P = 0,008 par le test du log-rank) <u>Décès de causes cardiaques</u> (7/212 vs 12/208, log rank P = 0,17)
Conclusion	Patients atteints de fibrillation auriculaire: warfarine à « faible dose » en prévention primaire pour le risque AVC

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Liste générée par ordinateur par un centre coordinateur
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Distribution randomisée par block
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	double aveugle mais pas de méthode pour le contrôle de l'INR chez les patients avec placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle par une équipe tierce
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	En intention de traiter perdus de vue

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. <i>Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group)</i> . Am J Cardiol. 1 déc 1990;66(19):1287-1292
Objectif	Comparer l'efficacité et la sécurité de la combinaison de l'aspirine et d'un anticoagulant à l'aspirine seule, en complément d'un traitement anti angineux, chez des patients ayant un angor instable et/ou un infarctus du myocarde (IDM) sans onde Q
Méthode	Essai randomisé, multicentrique (2 centres), ouvert, en intention de traiter
Participants	Hommes et femmes de 21 à 75 ans se présentant à l'hôpital pour une douleur thoracique causée par un angor instable ou un IDM sans onde Q. Exclus si évolution vers une modification des ondes Q, un bloc de branche gauche, un angor causé par un facteur évident (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, tachy-arythmie), une indication préalable ou contre indication aux anticoagulants, une angioplastie ou pontage coronarien dans les 6 mois précédents
Interventions et comparateur	93 patients randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine seule 325 mg/jour (32) - Groupe anticoagulant seul, héparine suivi de warfarine INR 3-4.5 (24) - Groupe combinaison, aspirine 80mg/jour et héparine suivi de warfarine INR 3-4.5 (37) Durée de suivi 12 semaines
Critères de jugement	Primaires : <ul style="list-style-type: none"> - angor de repos avec modification électrocardiographique - Infarctus du myocarde - Décès (toutes causes confondues) Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Angor de repos avec ou sans modification électrocardiographique - Revascularisation (angioplastie ou pontage) - Saignement majeur
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	Les auteurs ne concluent pas

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		non		Non décrit
3.1 Patients et personnel évaluent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Modification de protocole pour 37.6% des patients, 5.3% de perdus de vue

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. <i>Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study</i> . J Am Coll Cardiol. 1991 Aug;18(2):349–55.
Objectif	Comparer sécurité et efficacité de warfarine chez des patients porteurs ACFA à risque thrombo-embolique
Méthode	Essai randomisé contrôlé double aveugle contre placebo multicentrique Arrêt prématuré
Participants	Patients atteints d'ACFA chronique d'âge > 19 ans n = 378
Interventions	Adjusted dose warfarine (INR 2,0-3,0) n = 187
Comparateur	Placebo n = 191
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> AVC, embolie systémique Hémorragies
Résultats	<u>Hémorragie taux annuel</u> Warfarine 2,5% vs placebo 0,5% <u>AVC</u> Warfarine 2,5% vs placebo 0,5% Réduction relative du risque 37% (-63.5%, 75.5%) p = 0.17)
Conclusion	Pas de conclusion

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			En double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			En double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) non cotable sur résumé

Article Auteur	<i>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study</i> . Final results. <i>Circulation</i> . 1991 Aug;84(2):527-39.
Objectif	Comparer sécurité et efficacité de la warfarine et de l'aspirine vs placebo chez des patients porteurs ACFA à risque thromboembolique
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique 15 centres Etude en intention de traiter Suivi moyen : 1,3 an
Participants	Patients atteints d'ACFA sur ECG dans les 12 derniers mois 2 groupes n = 1330 Groupe 1 Anticoagulant compatibles n=627 Warfarine n=210 Aspirine n= 206 Placebo n= 211 Groupe 2 anticoagulant non compatibles n= 703 Aspirine n= 346 Placebo n= 357
Interventions	Warfarine (INR 2,0-4,5) Aspirine 325 mg/j
Comparateur	Placebo
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> AVC embolie artérielle systémique <u>Critère secondaire</u> Hémorragie majeure
Résultats	<u>AVC</u> Warfarine 2,3% par an vs placebo 7,4% par an p=0,01 Réduction risque 67% (27-85%) Aspirine 3,6% vs placebo 6,3% p=0,02 Réduction du risque 42% (9-63%) <u>Evènement primaire ou décès</u> Warfarine vs placebo : Réduction du risque 58% p=0,01 (20-78%) Aspirine vs placebo : Réduction du risque 32% P=0,02 (17-62%) Pas de chiffre sur hémorragie majeure
Conclusion	Supériorité de la warfarine et de l'aspirine face au placebo dans la prévention thrombo-embolique La comparaison entre les deux sera effectuée dans une étude suivante

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			décrite
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit double aveugle pour l'aspirine et placebo mais pas pour la warfarine
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter pas de perdus de vue

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC. <i>Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation</i> . Thromb Haemost. 6 juill 1992;68(1):1-6
Objectif	Comparer le risque hémorragique extra-crânial et le risque hémorragique gastro-intestinal consécutif au traitement par aspirine à 75 mg/jour, à un traitement anticoagulant à faible dose, seuls ou associés, chez des patients à haut risque ischémique cardiaque, en prévention primaire
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, contre placebo, en double aveugle
Participants	3667 patients à hauts risque cardio-vasculaire sans antécédent ischémique cardiaque
Interventions et comparateur	Randomisés en 4 groupes : - 1/ Warfarine (INR 1.5) plus aspirine (75 mg/jour), 911 patients - 2/ Warfarine seule (INR 1.5), 917 patients - 3/ Aspirine seule (75 mg/jour), 907 patients - 4/ Placebo, 932 patients Durée de suivi en moyenne 1.12 ans
Critères de jugement	Hémorragies : - Majeures - Intermédiaires - mineures
Résultats	Hémorragies : - majeures et intermédiaires: pas de différences significatives entre les groupes - mineures : de façon significative, 30.3 % dans le groupe 1, 22.6 % dans le 2, 21.6 % dans le 3, 16.1 % dans le 4
Conclusion	L'utilisation de warfarine à faible dose, seule ou combinée à l'aspirine, n'est pas associée à un risque hémorragique supérieur, par rapport à l'utilisation d'aspirine seule à faible dose

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle, contre placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		12 patients sortis de l'essai non pris en compte dans les résultats

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. <i>Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation</i> . Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 1992 Nov 12;327(20):1406–12.
Objectif	Etudier l'efficacité de l'anticoagulation de faible intensité pour réduire l'incidence de l'infarctus cérébral chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non rhumatologiques
Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo multicentrique : en intention de traiter Suivi moyen étude arrêtée prématurément 1,8 an environ
Participants	Patients de tout âge porteurs ACFA diagnostiqué sur ECG N=538
Interventions	Warfarine INR 1,4-2,8 n=260
Comparateur	Placebo n=265
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> AVC <u>Critères secondaires</u> Hémorragie cérébrale ou décès d'origine non cérébrale Hémorragie majeure
Résultats	<u>Critère primaire</u> Placebo n=19/265 vs Warfarine 4/260 réduction du risque, 0,79 (0,52- 0,90) P = 0,001 <u>Critères secondaires</u> décès : placebo 22/265 vs Warfarine 15/260 réduction du risque 0,31(-0,29-0,63) P = 0,19 pas de résultats sur les hémorragies majeures
Conclusion	Patients atteints de fibrillation auriculaire intermittente ou chronique : warfarine à moins qu'ils aient ACFA seule ou une contre-indication à la warfarine

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Liste générée par un centre coordinateur
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle mais méthode pour le maintenir discutable (déclaration à tous les patients qu'ils prennent de la warfarine)
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle par une équipe tierce
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	En intention de traiter perdus de vue : mais recherché

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Van der Meer J, Hillege HL, Kootstra GJ, Ascoop CA, Mulder BJ, Pfisterer M, et al. <i>Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants</i> . The CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. <i>Lancet</i> . 31 juill 1993;342(8866):257-264			
Objectif	Comparer l'efficacité et la sécurité de l'aspirine à faible dose associée au dipyridamole, à l'aspirine faible dose seule, et aux anticoagulants, pour la prévention de l'occlusion des pontages veineux coronariens durant la première année faisant suite à l'opération			
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, multicentrique, en double aveugle (pour le groupe aspirine seulement), en intention de traiter			
Participants	912 patients de moins de 70 ans, ayant bénéficié d'un pontage veineux coronarien pour le traitement d'une pathologie coronarienne anginogène			
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - 1/ Groupe aspirine (50 mg/jour) plus placebo, 309 patients - 2/ Groupe aspirine (50 mg/jour) plus dipyridamole (200 mg 2 fois par jour), 296 patients - 3/ Groupe anticoagulant oral (acénoucomarole ou phenprocoumone, INR 2.8-4.8), 307 patients Angiographie de contrôle à 1 an de l'opération			
Critères de jugement	Critère primaire : - pontage veineux coronarien occlus ou non critère secondaire : - Incidence de - IDM - Evènement thromboembolique - Hémorragie majeure - Décès			
Résultats	Critère primaire : - 11 % dans le groupe 2 contre 15 % dans le groupe 1 (RR 0.76, IC 95 0.54-1.05) et 15 % dans le groupe 3 Critère secondaire : - 20.3 % dans le groupe 2 contre 13.9 % dans le groupe 1 (RR 1.46, IC 95 1.02-2.08) et 16.9 % dans le groupe 3			
Conclusion	Ces résultats ne montrent pas d'avantage évident à l'association de l'aspirine faible dose au dipyridamole, comparé à l'aspirine faible dose seule ou aux anticoagulants, en prévention de l'occlusion des pontages veineux coronariens			
Risque de biais				
	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Utilisation d'une liste de nombre aléatoire pré-établie
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Méthode d'aveuglement non décrite
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	<i>Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet. 1993 Nov 20;342(8882):1255–62.</i>
Objectif	Etudier l'efficacité et la sûreté de l'aspirine et de l'anticoagulation en prévention primaire sur l'AIT et l'AVC mineur chez les patients porteurs d'une ACFA concernant
Méthode	Essai randomisé contrôlé double aveugle sauf warfarine multicentrique (108 centres 13 pays) en intention de traiter Suivi moyen 2,3 ans
Participants	Patients porteurs ACFA chronique âge > 25 ans avec antécédents AVC ou AIT N=1007
Interventions	Warfarine INR = 3
Comparateur	Aspirine 300 mg/j Placebo
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> Mortalité de cause vasculaire AVC, embolie artérielle systémique, Infarctus du myocarde
Résultats	<u>Critères primaires</u> Taux évènements primaires <i>Warfarine 8% par an vs 17% par an placebo hazard ratio] 0.53 (0.36-0.79)</i> <i>Aspirine 15% par an vs placebo 19% par an HR 0.83 (0.65-1.05)</i> <i>Warfarine vs Aspirine HR 0.60 (0.41-0.87)</i> AVC <i>Warfarine 4% vs placebo 12% HR 0.34 (0.20-0.57)</i> Pas de données sur l'hémorragie
Conclusion	Bénéfice la warfarine pour cette population vs aucun traitement pour cette population

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			en double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Pas en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, Dempfle CE, Stehle G, Kübler W, et al. <i>Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin.</i> Semin Thromb Hemost. 1993;19 Suppl 1:116–21.
Objectif	Etudier l'héparine à bas poids moléculaire dans la prévention de la maladie thrombo-embolique chez des patients porteur d'ACFA contre indiqué aux AVK
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte multicentrique en intention de traiter Suivi moyen 6 mois
Participants	Patients porteurs ACFA chronique âge > 55
Interventions	HBPM n=35
Comparateur	Contrôle n =40
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> AVC, embolie artérielle systémique, <u>Critères secondaires</u> mortalité toute cause.
Résultats	<u>Critères primaires</u> HBPM 8,6% vs contrôle 20% <u>Critères secondaires :</u> Pas de différence
Conclusion	Bénéfice à HBPM vs aucun traitement pour cette population

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Pas en double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Pas en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. <i>A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement.</i> N Engl J Med. 1993 Aug 19;329(8):524-9.
Objectif	Evaluer l'association dose anticoagulant oral (warfarine) et aspirine vs anticoagulant oral plus placebo après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique double aveugle contrôlé randomisé Durée de suivi 2,5 ans
Participants	370 patients : 183 femmes 187 hommes avec valve mécanique mitral ou aortique ou les deux.
Interventions	anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) et aspirine 100 mg/jour n=186
Comparateur	anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) et placebo n=184
Critère de jugement	Mort de cause vasculaire Embolie massive systémique Thrombose de valve Hémorragie importante et Évènement thromboembolique Hémorragie majeure Mortalité
Résultats	1 ^{er} critère composite : Embolie massive systémique, Mort de cause vasculaire 1,9% (6/186) vs 8,5% (24/184) p<0,001 risque réduction observée 77% (44-91) 2 nd critère composite : Embolie massive systémique non fatale, hémorragie intracrânienne, mort par hémorragie, Mort de cause vasculaire 3,9% (12/186) vs 9,9% (28/184) p= 0,005 risque réduction observée 61% (24-80) 3 ^{ème} critère composite : Embolie massive systémique ou décès 4,20% (13/186) vs 11,6% (33/184) p< 0,001 risque réduction observée 65% (33-82) 4 ^{ème} critère : décès 9/186 2,8% vs 22/184 7,4% p=0,01 risque réduction observée 63% (19-83) Embolie systémique : OR 0,36 (0,13-1,04) Mortalité : OR 0,37 (0,17-0,86) Hémorragie majeure : OR 1,29 (0,68-2,44)
Conclusion	Diminution de la mortalité si association

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Adaptée : génération en séquence par ordinateur
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			En arbitrage en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Description des perdus de vue compatible avec pas de biais d'attrition

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, Fox KA, Chesebro JH, Strain J, Keller C. <i>Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in non prior aspirin users. Primary endpoints analysis from the ATACS Trial.</i> Circulation 1994;89:81–88.
Objectif	Comparer la combinaison d'aspirine et d'un anticoagulant à l'aspirine seule, ajouté à un traitement anti-angineux conventionnel, chez des patients atteints d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde (IDM) sans onde Q
Méthode	Essai randomisé, prospectif, multicentrique, ouvert
Participants	Hommes et femmes de 21 à 75 ans se présentant à l'hôpital pour une douleur thoracique causée par un angor instable ou un IDM sans onde Q. Exclus si évolution vers une modification des ondes Q, un bloc de branche gauche, un angor causé par un facteur évident (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, tachy-arythmie), une indication préalable ou contre indication aux anticoagulants, une angioplastie ou pontage coronarien dans les 6 mois précédents, une consommation préalable d'aspirine
Interventions et comparateur	214 patients randomisés entre - Groupe aspirine seule 162.5 mg/jour (109) - Groupe combinaison, aspirine 162.5mg/jour et héparine suivi de warfarine INR 2-3 (105) Durée de suivi 12 semaines
Critère de jugement	Primaires : - angor de repos avec modification électrocardiographique - Infarctus du myocarde - Décès (toutes causes confondues) Secondaire : - saignement majeur
Résultats	- A 14 jours de l'inclusion, survenue d'un des critères de jugement principaux pour 27% des patients du groupe aspirine seule, contre 1% des patients du groupe combinaison (RR 0.35, IC 95 0.17-0.72, p=0.04). - Pas de saignement majeur
Conclusion	La combinaison d'aspirine et d'anticoagulant, chez des patients ne prenant pas d'aspirine auparavant, diminue de manière significative le risque de récurrence ischémique dans la phase précoce de l'angor instable

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Modification de protocole pour 30% des patients inclus

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Fagan SC, Kertland HR, Tietjen GE. <i>Safety of combination aspirin and anticoagulation in acute ischemic stroke</i> . Ann Pharmacother. 1994 Apr;28(4):441-3.
Objectif	Evaluer le risque de complications hémorragiques chez des patients sous héparine ou warfarine et aspirine dans le cadre d'une pathologie cérébrale ischémique
Méthode	Etude rétrospective de cohorte
Participants	75 patients : 2 groupes 1. Aspirine + héparine ou warfarine n=42 2. Anticoagulation seule n=33
Interventions	Aspirine + héparine ou warfarine (TP entre 1,3 et 2 fois la norme) n=42 groupe 1
Comparateur	Anticoagulation seule n=33
Critère de jugement	Hémorragie
Résultats	<u>Hémorragie</u> Groupe 1 : 23,8 pour cent (10/42) vs groupe 2 : 24,2 pour cent (8/33) p = 0,78
Conclusion	L'association ne semble pas causer un risque hémorragique plus fort.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) étude rétrospective

Article Auteur	<i>Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study.</i> Lancet. 1994 Mar 19;343(8899):687–91.
Objectif	Comparer sécurité et efficacité de warfarine à dose ajustée vs l'aspirine chez des patients porteurs ACFA à risque thrombo-embolique
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique (108 centres-13 pays) Suivi moyen : 2,3 ans environ
Participants	Patients atteints d'ACFA chronique deux groupes 1 groupe plus de 75 ans n=385 1 groupe moins de 75 ans n=715 n = 1000
Interventions	Adjusted dose warfarine (INR 2,0-4,5) n=225
Comparateur	Aspirine 325 mg/j n=404
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> AVC, embolie systémique
Résultats	<u>Taux annuel d'évènement primaire</u> warfarine 2% vs 4% l'aspirine <u>réduction du risque relatif critère primaire</u> warfarine 1,3% aspirine 1,9% RR 0.67 p = 0.24 Pas de différence statistique entre les groupes selon l'âge
Conclusion	Warfarine est plus efficace pour réduire le risque d'événements vasculaires chez les patients récurrents ACFA non valvulaire mais le bénéfice est faible.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Pas en double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) non cotable sur résumé

Article Auteur	Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, et al. <i>Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals.</i> Arch Intern Med. 1996 Nov 11;156(20):2311–6.
Objectif	Evaluer le traitement antithrombotique actuel des patients porteurs d'une ACFA
Méthode	Essai rétrospective sur dossier dans 6 centres aux Etats-Unis
Participants	Patients atteints d'ACFA chronique non valvulaire Critères exclusion ACFA valvulaire Diagnostic d'AVC lors de l'hospitalisation ou le diagnostic d'ACFA est posé n = 309
Interventions	
Comparateur	
Critère de jugement	Présence d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou non (et si oui de quel type)
Résultats	
Conclusion	Les auteurs concluent que la warfarine est le traitement de référence dans le cadre de l'ACFA et que ce traitement est sous utilisé

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel évaluent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP: <i>Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study</i> . Circulation 1996; 98: 1597–1603
Objectif	Déterminer si un traitement antiplaquettaire agressif permet de diminuer le taux de saignement comparé au traitement anticoagulant, après pose de stent coronarien, sans compromettre la perméabilité du stent, ni augmenter le taux d'occlusion aigue ou sub aigue de celui-ci
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, en simple aveugle
Participants	473 patients bénéficiant d'une coronarographie programmée ou non, avec pose de stent
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - groupe A, ticlopidine (250 mg/jour) plus aspirine (100 à 325 mg/jour), 243 patients - groupe B, anticoagulant (INR 2-3) plus aspirine (100 à 325 mg/jour), 230 patients Durée de suivi 6 mois
Critère de jugement	Critère primaire: - hémorragie ou complication vasculaire périphérique, durant les 6 semaines suivant la coronarographie. Critère secondaire: - évènement cardiaque (décès, infarctus du myocarde ou occlusion de stent) et durée d'hospitalisation
Résultats	Critère primaire: - 13.1 % groupe A contre 21 % groupe B (OR 0.6, IC 95 0.36-0.98, p=0.03). Critère secondaire: - Evènements cardiaques, 2.4 % groupe A contre 9.9 % groupe B (OR 0.23, IC 95 0.05-0.91, p= 0.01), pour les coronarographies avec stent programmées - - Durée d'hospitalisation plus courte dans le groupe A (4.3 +/-3.6 jours contre 6.4+/- 3.7 jours, p=0.0001)
Conclusion	Un traitement antiplaquettaire agressif réduit de manière significative le taux d'hémorragie et d'occlusion de stent comparé au traitement anticoagulant

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Ordinateur central
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		non		12 patients randomisés non analysés

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Blackshear JL, Baker VS, Holland A, Litin SC, Ahlquist DA, Hart RG, et al. <i>Fecal hemoglobin excretion in elderly patients with atrial fibrillation: combined aspirin and low-dose warfarin vs conventional warfarin therapy</i> . Arch Intern Med. 1996 Mar 25;156(6):658–60.
Objectif	Evaluer le risque d'hémorragie digestive chez des patients âgés sous warfarine + aspirine porteurs d'ACFA chronique
Méthode	Etude rétrospective d'une partie de la SPAF III
Participants	117 patients
Interventions	anticoagulant oral (INR inférieur à 1,5) et aspirine 325 mg/jour groupe 1
Comparateur	Warfarine dose ajustée INR 2-3 groupe 3 Aspirine 325 mg/j groupe 3
Critère de jugement	Hémorragie digestive basé sur le taux d'hémoglobine moyen retrouvé dans les prélèvements de selles
Résultats	Hémorragie digestive haute Groupe 1 1,7mg/g de selles vs groupe 2 1,0 mg/g de selles p <0,003 Groupe 3 0,8 mg/g de selles
Conclusion	L'association augmente le nombre de saignements digestifs

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) étude rétrospective

Article	Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. <i>Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency</i> . Am J Cardiol. 1 janv 1996;77(1):31-36
Objectif	Evaluer l'effet d'une supplémentation par huile de poisson riche en acide gras n-3 sur le taux d'occlusion vasculaire à un an, chez des patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien
Méthode	Essais thérapeutique randomisé, monocentrique, ouvert, en intention de traiter
Participants	610 patients hospitalisés pour pontage coronarien (veineux ou artériel), recrutés entre mai 1989 et février 1992
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine seule (300 mg/jour), 148 patients - Groupe aspirine (300 mg/jour) plus huile de poisson (4 caps/jour), 143 patients - Groupe warfarine seule (INR 2.5-4.5), 145 patients - Groupe warfarine (INR 2.5-4.5) plus huile de poisson (4 caps/j), 174 patients Durée de suivi 1 an, angiographie de contrôle faite au terme du suivi
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Occlusion du pontage à l'angiographie de contrôle
Résultats	Diminution significative du taux d'occlusion vasculaire dans les groupes huile de poisson, seulement pour les pontages veineux (27 % contre 33 %, OR 0.77, IC 95 0.60-0.99, p=0.034)
Conclusion	La prise d'un régime alimentaire riche en huile de poisson contenant des acides gras n-3, après pontage coronarien veineux, permet de diminuer le taux d'occlusion du pontage à un an

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Par enveloppes celées
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		29 patients randomisés non analysés

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K: <i>A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents</i> . N Engl J Med 1996; 334: 1084–1089
Objectif	Comparer les résultats précoces de deux traitements antithrombotiques après pose de stent coronarien : association de ticlopidine et d'aspirine, contre association d'un traitement anticoagulant (héparine puis coumadine) plus aspirine
Méthode	Essai randomisé, mono centrique, en simple aveugle, en intention de traiter
Participants	517 patients ayant eu une coronarographie efficace, pour le traitement d'une dissection coronarienne après angioplastie, d'une occlusion coronarienne complète ou supérieure à 70%, d'une occlusion d'un pontage coronarien veineux
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - Groupe ticlopidine (250 mg 2 fois par jour) plus aspirine (100 mg 2 fois par jour), 257 patients - Groupe coumadine (INR 3.5-4.5) plus aspirine (100mg 2 fois par jour), 260 patients Durée de suivi 30 jours
Critères de jugement	Critères principaux : (1) Critère composite, décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM), pontage coronarien, nouvelle coronarographie sur l'artère coronaire déjà stentée (2) Décès toutes causes confondues, accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique périphérique sévère, événement hémorragique sévère Secondaires : (3) Tous les événements, cardiaques ou non (4) Occlusion du vaisseau stenté, vue à l'angiographie
Résultats	(1) 1.6 % dans le groupe ticlopidine contre 6.2 % dans le groupe coumadine (RR 0.25, IC 95 0.06-0.77, p=0.01) (2) 1.2 % contre 12.3 % (RR 0.09, IC 95 0.02-0.31, p<0.001) (3) 2.7 % contre 16.5 % (RR 0.16, IC 95 0.06-0.36, p<0.001) (4) 0.8 % contre 5.4 % (RR 0.14, IC 95 0.02-0.62, p=0.004)
Conclusion	Comparé au traitement par anticoagulant plus aspirine, le traitement par bi-thérapie antiplaquettaire, après coronarographie et pose de stent, permet de réduire de manière significative les événements cardiaques, hémorragiques et les occlusions de stent

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Distribution aléatoire dans chaque groupe par enveloppes scellées
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant masqué des traitements reçus à la lecture des critères de jugement
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	<i>Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial.</i> Lancet. 1996 Sep 7;348(9028):633–8.
Objectif	Comparer sécurité et efficacité de l'association low fixed dose warfarine – aspirine vs adjusted dose warfarine chez des patients porteurs ACFA à risque thrombo-embolique
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique Etude en intention de traiter Suivi moyen : 1,1 ans
Participants	Patients atteints de ACFA avec au moins 1 des antécédents suivants récente insuffisance cardiaque congestive ou ventriculaire gauche fraction de raccourcissement de 25% ou moins, évènement thrombo-embolique, HTA > à 160 mm Hg, ou sexe féminin à un âge supérieur à 75 années n = 1044
Interventions	Low dose warfarine (INR 1,2-1,5) Aspirine 325 mg/j n=521
Comparateur	Adjusted dose warfarine (INR 2-3) n=523
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> AVC embolie artérielle systémique <u>Critère secondaire</u> Hémorragie majeure
Résultats	<u>Critère primaire</u> : Plus élevé dans l'association → en faveur ADW 7,9% par an (5,9-10,6) vs 1,9% par an (1 · 0, 3,4), p <0,0001), un écart d'évènements annuel de 6,0% par an (3,4, 8.6) Réduction du risque relatif : 74% (50%-87%) p <0,0001 Moins d'évènements invalidants (5,6% par an contre 1,7% par an, p = 0,0007) Moins d'évènement primaire ou décès d'origine vasculaire réduction du risque relatif non ajusté de 46%, p = 0,002 <u>Critère secondaire</u> : pas de différence dans le risque hémorragique Association 2,4% par an (1.4, 4.1) vs ADW 2,1% par an (1.2, 3.7)
Conclusion	Supériorité de la warfarine à dose ajustée sur l'association chez les patients porteurs d'une ACFA à haut risque thrombo-embolique Mêmes complication hémorragique dans les 2 groupes

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			randomisation a été stratifiée par centre d'étude, et la séquence de randomisation ne pouvait pas être prévisualisé
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Pas en double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	<i>Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction.</i> Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Lancet. 9 août 1997;350(9075):389-396.
Objectif	Montrer si l'association d'aspirine et de warfarine, à faible dose, fixe, pour ces deux traitements, est supérieur à 160 mg d'aspirine seule après un infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, en intention de traiter
Participants	8803 patients, hommes et femmes ménopausées ou stérilisées de façon chirurgicale, âgés de 21 à 85 ans, ayant fait un infarctus du myocarde dans les 3 à 21 jours précédant
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - Groupe aspirine seule (160 mg/jour), 3393 patients - Groupe warfarine (1 mg /jour) plus aspirine (80 mg/jour), 2028 patients - Groupe warfarine (3 mg/jour) plus aspirine (80 mg/jour), 3382 patients Durée de suivie maximum, 33 mois
Critères de jugement	Principaux : - Récidive d'IDM non fatale - Accident vasculaire ischémique (AVCi) non fatal - Décès d'origine cardio-vasculaire Secondaires : - Décès toutes causes confondues - Infarctus du myocarde silencieux - Accident ischémique transitoire - Embolie artérielle systémique Tertiaires : - Pontage coronarien - Angioplastie coronarienne Critère de sécurité : - Hémorragie majeure
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	Une dose fixe et faible de warfarine (1 mg ou 3 mg/jour), combinée à une faible dose d'aspirine (80 mg/jour) chez des patients ayant eu un IDM, ne montre pas de bénéfice comparé à un traitement par aspirine à 160mg/jour

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Téléphone centralisé
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Non décrit Téléphone centralisé
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	oui			Utilisation de placebo dans chaque groupe
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant pour la lecture des critères de jugement
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Regroupement des données par case report, réévalués régulièrement

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontrath J, Santarelli MT, Lazzari MA. <i>Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves.</i> J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 May;113(5):910-6.
Objectif	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association anticoagulant oral et aspirine vs anticoagulant oral forte ajusté à forte intensité après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert pas d'information sur les centres Suivi 23 mois
Participants	503 patients : 211 femmes 292 hommes Exclusions des patients avec antécédents d'hémorragie digestive ou d'évènements thrombo-embolique ou à tendance hémorragique
Interventions	anticoagulant oral (INR 2,5-3,5) et aspirine 100 mg/jour n = 258
Comparateur	anticoagulant oral (INR 3,5-4,5) n = 245
Critère de jugement	Critères principaux : Évènement thrombo-embolique Hémorragie majeure
Résultats	Critères principaux : Évènement thrombo-embolique : Pas de différence statistique dans la courbe de survie sans évènement TE à 1 an : 94% (0,87-0,97) vs 95% (0,84-0,96) p=0,7008 Pas de différence statistique dans la courbe de survie sans évènement hémorragique à 1 an : 97% (0,92-0,99) vs 91% (0,84-0,95) p=0,1064 Pas de différence statistique dans la le risque de survenue de l'un des 2 critères : 10% vs 15% p=0,1576 Méta-analyse 1. Évènement thrombo-embolique : OR 0,95 (0,33-2,74) Mortalité : OR 0,39 (0,17-0,86) Hémorragie majeure : OR 0,51 (0,18-1,39)
Conclusion	Pas d'infériorité en termes de protection antithrombotique à l'anticoagulation + aspirine par rapport aux anticoagulants à forte dose chez les patients sans antécédents de risque hémorragique ou d'hémorragie gastro-intestinale

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Par ordinateur avec inversion des traitements dans les deux groupes selon calendrier pré-établi
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non Décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	<i>Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. N Engl J Med. 16 janv 1997;336(3):153-162.</i>
Objectif	Comparer une anticoagulation à faible dose pour baisser le risque de thrombose de pontage veineux par rapport à aucun traitement, et évaluer l'efficacité d'une stratégie de forte baisse du LDL par rapport à une baisse moyenne du LDL
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique contre placebo (7centres 1 pays) double aveugle en intention de traiter Durée de suivi 4,3 ans environ
Participants	Patients âgés de 22 à 74 ans avec LDL inférieur à 5,2 mmol/l avec au moins deux pontage coronariens avec veines saphène dans un laps de temps compris entre 1 an et 11 ans avant le début de l'étude Les principaux critères d'exclusion : Risque de revascularisation ou la mort en cinq ans Angor instable ou infarctus du myocarde dans les six mois avant le début de l'essai Angine de poitrine sévère Insuffisance cardiaque Contre-indications au traitement avec les médicaments de l'étude N= 1351
Interventions	1. anticoagulant oral (INR inférieur à 2) 2. lovastatine 40 mg 3. lovastatine 80 mg 4. lovastatine 80 mg + Cholestyramine 8 mg
Comparateur	1. placebo 2. lovastatine 2,5 mg par jour
Critère de jugement	<u>Critère jugement composite</u> Mortalité cardiovasculaire ou autre cause, infarctus non fatal, AVC, pontage coronarien, angioplastie, <u>Critères secondaires</u> Chacun des événements séparés
Résultats	<u>Critère de jugement composite</u> Pas de différence significative rapportée entre les groupes <u>Critères secondaires</u> Moins de revascularisation dans le groupe thérapie lovastation supérieure ou égale à 40 mg vs 2,5mg mais non statistiquement significatif.
Conclusion	Pas de bénéfice de la warfarine à faible dose Pas de bénéfice clinique à la thérapie agressive de baisse du LDL mais bénéfice angiographique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, et al. <i>Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation</i> . SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. Stroke. 1997 May;28(5):1015–21.
Objectif	Comparer l'efficacité et la sécurité de l'indobufène et de la warfarine dans la prévention des événements vasculaires majeurs chez les patients porteurs d'ACFA non valvulaires qui avaient subi un épisode récent d'ischémique cérébral
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique (80 centre 1 pays) Etude d'équivalence en intention de traiter.
Participants	Patients > 30 ans porteurs ACFA non valvulaires contrôlés sur 2 ECG récent et ayant eu dans les 2 semaines précédent un AIT ou un AVC n = 916
Interventions	Indobufene n =462
Comparateur	Adjusted-dose warfarine INR 2.0 to 3.5 n =454
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> AVC non mortels (y compris une hémorragie intracrânienne), infarctus du myocarde, embolie systémique ou pulmonaire, et décès d'origine vasculaire <u>Critère secondaire</u> Hémorragie
Résultats	<u>Critères primaires</u> pas différence significative entre les deux groupes de traitement 0,016 (IC 95%, -0,016 à 0,048) <u>Critères secondaires</u> Saignements non cérébraux n=3 dans le groupe indobufène (0,6%) et n=23 (5,1%) dans le groupe warfarine statistiquement significative (P <0,01)
Conclusion	Pas de conclusion

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Centralisé par téléphone
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter avec description des perdus de vue

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Williams MJ, Morison IM, Parker JH, Stewart RA. <i>Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study.</i> J Am Coll Cardiol. août 1997;30(2):364-369
Objectif	Déterminer si la combinaison d'une faible dose d'aspirine à de la warfarine est plus effective que l'aspirine seule sur la coronaire malade après 10 semaines d'un épisode d'une pathologie coronarienne instable
Méthode	Essai randomisé, monocentrique, double aveugle
Participants	57 patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) ou un angor instable dans les 48 heures précédant l'hospitalisation, avec un coronaire malade identifiable dans les 36 heures à 8 jours après l'admission, avec un état clinique stable et ne nécessitant pas de revascularisation, n'ayant pas de contre indication au traitement anticoagulant
Interventions et comparateur	Patients randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine (150 mg/jour) plus placebo, 29 patients - Groupe aspirine (150 mg/jour) plus warfarine (INR 2-2.5), 28 patients Angiographie réalisées à 10 semaines de l'initiation du traitement
Critères de jugement	Evolution de la lésion identifiée sur la coronaire malade : <ul style="list-style-type: none"> - progression définie comme une diminution d'au moins 0.4mm du diamètre initial - régression définie comme une augmentation d'au moins 0.4mm du diamètre initial
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le groupe warfarine plus aspirine, la lésion de la coronaire malade est moins en faveur d'une progression (1[4%] versus 8[33%]), et plus en faveur d'une régression (5[19%] versus 2[9%]), p=0.02. - Une récurrence d'IDM ou d'une nouvelle occlusion à l'angiographie est survenue chez 2 (7%) des 29 patients recevant le traitement warfarine plus aspirine contre 11 (39%) des 28 patients recevant l'aspirine plus le placebo, p=0.005.
Conclusion	A 10 semaines de traitement d'un IDM ou d'un angor instable, la combinaison de warfarine (INR 2-2.5) et d'aspirine est plus efficace que l'aspirine seule pour prévenir le risque de progression ou de réocclusion de la coronaire malade.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Randomisation stratifiée
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	oui			Ajustement des doses de warfarine par des cliniciens indépendants, INR testé pour tous les patients
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Angiographies faites sans connaître le traitement ni l'identité du patient
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		non		Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Younossi ZM, Strum WB, Schatz RA, Teirstein PS, Cloutier DA, Spinks TJ. <i>Effect of combined anticoagulation and low-dose aspirin treatment on upper gastrointestinal bleeding</i> . Dig Dis Sci. 1997 Jan;42(1):79–82.
Objectif	Evaluer le risque d'hémorragie digestive haute chez des patients sous warfarine + aspirine en post pose de stent cardiaque
Méthode	Etude rétrospective
Participants	247 patients : 2 groupes 1. Post pose de stent n=138 2. Post angioplastie n=109
Interventions	anticoagulant oral (INR 2,5) et aspirine 325 mg/jour groupe 1
Comparateur	Aspirine 325 mg/j groupe 2
Critère de jugement	Hémorragie digestive haute
Résultats	<u>Hémorragie digestive haute</u> Groupe 1 28/138 (20%, IC 95% de 13,3 à 26,7%) et de 0/109 patients du groupe II (p <0,0001)
Conclusion	L'association augmente le nombre d'hémorragie digestive haute

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) étude rétrospective

Article	Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Weitz JI, Flather M, for the OASIS Pilot Study Investigators. <i>Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) pilot study results.</i> Circulation 1998;98:1064–1070
Objectif	Etudier l'effet de la warfarine à long terme à deux doses différentes (faible dose fixe et dose modérée INR 2-2.5), chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu (SCA) ST-
Méthode	Essai randomisé, fait en deux phases, multicentrique, en simple aveugle
Participants	Tous les patients suspects d'un angor instable ou d'un SCA ST -, admis à l'hôpital dans les 12 heures de l'évènement. 309 patients inclus dans la première phase de l'essai, 197 dans la deuxième phase
Interventions et comparateur	Phase 1, patients randomisés entre - Dose fixe de warfarine (3 mg/jour, INR cible 1.5) plus aspirine (dose non précisée), 155 patients - Traitement standard (non précisé, aspirine seule ?), 154 patients Durée de suivi 6 mois. Phase 2, patients randomisés entre - Dose modérée de warfarine (INR 2-2.5) plus aspirine (dose non précisée), 98 patients - Traitement standard, 99 patients Durée de suivi 3 mois
Critère de jugement	Dans les deux phases : - Décès de cause cardio-vasculaire - Nouvel infarctus du myocarde - Angor réfractaire - Angor sévère - Nouvelle hospitalisation pour angor instable
Résultats	Phase 1 : - Pas de résultat significatif pour les critères de jugement principaux, excès significatif de saignement mineur dans le groupe warfarine comparé au groupe traitement standard (14.2 % vs 2.6%, RR 5.46, IC 95 1.93-15.5, p=0.001) Phase 2 - Taux de mort cardio-vasculaire, de nouvel IDM, d'angor réfractaire, à 3 mois 5.1% groupe warfarine contre 12.1% groupe traitement standard (RR 0.42; CI 95 0.15-1.15; p=0.08) - Taux de mort toutes causes, nouvel IDM, accident vasculaire cérébral 5.1% contre 13.1 % (RR 0.39, IC 95 0.14-1.05, p=0.05) - Excès de saignement significatifs dans le groupe warfarine, 28.6 % vs 12.1 % (RR 2.36, IC 95 1.37-4.36, p=0.04)
Conclusion	Le traitement au long cours avec de la warfarine à dose modérée (INR 2-2.5) en association avec de l'aspirine, semble diminuer le taux de récurrence ischémique chez les patients ayant eu un SCA ST-

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant pour les critères de jugements principaux
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. <i>Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study</i> . Arch Intern Med. 1998 Jul 27;158(14):1513–21.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et aspirine 100mg sur les hémorragies et d'évènements thromboemboliques.
Méthode	Essai randomisé contrôlé non en aveugle en intention de traiter Durée de suivi 3 ans
Participants	667 patients : De plus de 18 ans avec une fibrillation atriale non rhumatismale chronique Exclusions des patients avec risque hémorragique ou AVC/AIT récent Présence d'un traitement AVK en cours ou à planifier.
Interventions	Low dose warfarine (1,25mg/jour) et aspirine 300 mg/jour n =171
Comparateur	Warfarine (1,25mg/j) n=167 Aspirine 300 mg/j n=169 Adjusted dose Warfarine (INR 2,0-3,0) n=170
Critère de jugement	Critère composite : AVC (ischémique et hémorragique) et évènement thromboembolique Critères secondaires : Infarctus aigu du myocarde, AIT, décès dû à une autre cause.
Résultats	<u>Critère de jugement principal</u> Pas de différence entre les 4 groupes survie sans évènements primaires p=0,67 Pas de différence sur les OR à 1 et 3 ans mais absence des données sur ADWarfarine Pas de différence entre les 4 groupes pour la mortalité cumulative à 1 2 et 3 ans p=0,27 <u>Critères secondaires</u> <u>Hémorragie à 3 ans</u> Warfarine : 24,7% / Warfarine+ aspirine : 24,4% /Aspirine 30,0% / ADWarfarine 41 ,1% →ADWarfarine entraine plus haut taux de saignement p=0,003 (mais limité aux saignements mineurs) <i>Pas de différence pour myocardial infarction ou AIT ou décès autre causes</i>
Conclusion	ADW > aux autres traitements même chez les personnes âgées Notamment supérieur à low dose warfarine + aspirine

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Pas de placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Probable perdus de vue

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE: <i>A clinical trial comparing three antithrombotic- drug regimens after coronary-artery stenting</i> . N Engl J Med 1998; 339: 1665–1671
Objectif	Evaluer les résultats de trois types de thérapie antithrombotiques après pose de stent coronarien : aspirine, aspirine plus warfarine, aspirine plus ticlopidine
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, en simple aveugle, en intention de traiter
Participants	1653 patients ayant une sténose coronarienne traitée de façon efficace par coronarographie
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - 1/ Groupe aspirine seule (325 mg/jour) - 2/ Groupe aspirine (325 mg/jour) plus warfarine (IN R 2-2.5) - 3/ Groupe aspirine (325 mg/jour) plus ticlopidine (250 mg deux fois par jour) Durée de suivi 4 semaines
Critères de jugement	Critère principal : - Critère composite, décès toutes causes, revascularisation de la coronaire concernée, infarctus du myocarde (IDM) non fatal sans reprise angiographique Critères secondaires : - IDM faisant suite à la coronarographie - Troubles de la crase sanguine - Complication hémorragique - Complication vasculaire au site chirurgical
Résultats	Critère principal : - 3.6 % groupe 1, 2.7 % groupe 2, 0.3 % groupe 3, p=0.001 - Groupe 2 comparé au groupe 1 : RR 0.15, IC 95 0.05-0.43, p<0.001 - Groupe 2 comparé au groupe 3 : RR 0.20, IC 95 0.07-0.61, p=0.01 Critère secondaire : - Complication hémorragique, 10 %, 34 % et 30 % respectivement, p<0.001 - Complication vasculaire au site hémorragique, 0.4 %, 2 %, 2 % respectivement, p=0.02 Pas de résultat significatif pour les autres critères
Conclusion	L'association d'aspirine et de ticlopidine est supérieure à l'association d'aspirine et de warfarine, et à l'aspirine seule, pour la prévention de la thrombose de stent après coronarographie et pose de stent efficace

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		non		Warfarine et ticlopidine sont données selon les résultats de la coronarographie
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant de lecture masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, et al. <i>Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation</i> . Am J Cardiol. 1998 Aug 15;82(4):433-7.
Objectif	Etudier l'efficacité de la warfarine minidose fixe (1,25 mg / jour) pour prévenir les complications thromboemboliques, les décès d'origine vasculaire et les hémorragies cérébrales ou mortelles chez les patients atteints d'ACFA non rhumatologiques.
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte multicentrique en intention de traiter Suivi moyen 14,5 mois
Participants	Patients porteurs ACFA d'âge > 60 ans diagnostiqué sur 2 ECG
Interventions	Groupe A minidose warfarine 1,25 mg n = 150
Comparateur	Groupe B warfarine dose ajustée (INR 2-3) n = 153
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> AVC, embolie artérielle systémique, hémorragie cérébrale, décès par hémorragie mortalité vasculaire. <u>Critères secondaires</u> Hémorragie majeure. Infarctus du myocarde et mortalité toute cause.
Résultats	<u>Critères primaires</u> Taux d'évènements primaires : pas de différence <i>Minidose warfarine 11.1/ an (4.0- 18.2) and 6.1%/ an warfarine(95% CI, 1.1 to 11.1) p=0,27</i> AVC en faveur dose ajustée <i>A 3,7%/ an vs B 0% par an p=0,025</i> <u>Critères secondaires : pas de différence</u> Evènements hémorragiques majeurs <i>B 2,6%/ an vs A 1%/ an p = 0,19</i>
Conclusion	Pas de bénéfice à utiliser la minidose de warfarine pour cette population

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Centralisée en blocs de 10 par ordinateur
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas de double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter 3 perdus de vus

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Toda G, Akiyama K, Sakuragawa K, Iliev II, Hayano M, Yano K. <i>Thromboembolic complication in atrial fibrillation in a long-term follow-up--the relationship with underlying disease, type of atrial fibrillation, and antithrombotic therapy.</i> Jpn Circ J. 1998 Apr;62(4):255-60.
Objectif	Evaluer l'incidence d'évènement thrombo-embolique selon 1. Maladie valvulaire cardiaque ou non valvulaire ou ACFA 2. Type d'ACFA (chronique ou paroxystique) 3. A thérapie antithrombotique utilisée
Méthode	Etude rétrospective d'un Essai randomisé contrôlé double aveugle monocentrique de phase 2 Suivi moyen : 7,2 ans
Participants	Patients classés en 3 groupes ACFA avec pathologie valvulaire cardiaque n =128 ACFA avec pathologie non valvulaire cardiaque n=117 ACFA isolée n=43 n = 288
Interventions	Non décrite
Comparateur	Non décrite
Critère de jugement	<u>Critères de jugements</u> Maladie valvulaire cardiaque ou maladie cardiaque Type d'ACFA Embolie périphérique ou cérébrale Hémorragie cérébrale Rythme cardiaque Traitements antithrombotiques Décès
Résultats	<u>Événements thrombo-emboliques</u> Groupe 1 n=16/128 12,5% soit 1,7% par an Groupe 2 n=17/117 14,5% soit 2,1% par an Groupe 3 n=0 Hémorragie 1 seule hémorragie notée Décès 17 décès de cause cardiaque 14 de cause non cardiaque
Conclusion	Le risque thrombo-embolique est supérieure chez des patients porteur d'une ACFA avec une pathologie cardiaque sous-jacente qu'elle soit valvulaire ou non valvulaire

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	<i>Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet. 1998 Jan 24;351(9098):233-41.</i>
Objectif	Evaluer efficacité de l'association de la warfarine en association à l'aspirine à faible dose dans la prévention primaire de la pathologie cardiaque ischémique
Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo ouvert multicentrique (108 centres royaume uni) Suivi moyen : 6,8 ans
Participants	Patients à haut risque cardiovasculaire Homme entre 45 et 69 ans fumeur avec HTA, IMC supérieur à 25 antécédents familiaux au premier degré de maladie coronaire. n = 5085
Interventions	WA : Warfarine (INR 1,5) + Aspirine 75 mg/j n=1277
Comparateur	W : Warfarine (INR 1,5) + placebo aspirine n=1268 A : Placebo warfarine + aspirine 75 mg/j n=1268 P : Placebo warfarine + placebo aspirine n=1272
Critère de jugement	Critère primaire composite Mortalité coronaire, infarctus du myocarde fatal ou non Critère secondaire AVC ischémique et hémorragique Hémorragique majeure / intermédiaire / mineure
Résultats	Critère primaire : WA 8,7% contre P 13,3 pour 1000 années-personnes, une différence de taux de 4,5 (IC 95% 1,3 -7 · 7) et une réduction proportionnelle de 34% (11-51, p = 0,006) W vs A vs P pas de différence statistique Critère secondaire : AVC : WA vs P pas de différence statistique Hémorragie : pas de différence entre les groupes pour les majeurs Augmentation dans un seul cas hématurie (groupe mineur)
Conclusion	Supériorité de l'association sur les monothérapies mais d'autres études sont nécessaires

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			randomisation par ordinateur ventilée sur chaque centre
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Décrit mais pas de stratégies pour masquer prise de sang (INR)
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L: <i>Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in highrisk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS)</i> . Circulation 1998; 98: 2126–2132
Objectif	Comparer l'efficacité et la sécurité de l'association de ticlopidine et d'aspirine, par rapport à l'association d'aspirine et de warfarine, après coronarographie et pose de stent, chez des patients à haut risque d'occlusion de stent
Méthode	Essai randomisé, contrôlé, multicentrique, en simple aveugle, ouvert, en intention de traiter
Participants	350 patients à haut risque après coronarographie (renfoulement de stent, sténose résiduelle > 20 %, pose multiple, diamètre du plus grand ballon gonflé ≤ 2.5 mm)
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe ticlopidine (250 mg deux fois par jour) plus aspirine (250 mg/jour), 117 patients - Groupe warfarine (INR 2.5-3) plus aspirine (250 mg/jour), 173 patients Durée de suivi 30 jours
Critères de jugement	Critères primaires : <ul style="list-style-type: none"> - Décès de cause cardio-vasculaire - Infarctus du myocarde (IDM) sur le territoire d'une coronaire stentée - Réintervention sur le territoire stenté, consécutive à une récurrence ischémique, une arythmie, à une défaillance hémodynamique Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Intervention chirurgicale sur le site vasculaire - Hémorragie avec baisse ≥ 4 g/l d'hémoglobine ou nécessitant la transfusion d'au moins 2 culots globulaires - Hémorragie intra-crânienne ou rétro péritonéale documentée
Résultats	Critères primaires : non significatifs <ul style="list-style-type: none"> - 5.6 % dans le groupe ticlopidine contre 11 % dans le groupe warfarine (RR 1.94, IC 95 0.93-4.06, p= 0.07) Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies majeures 1.7 % contre 6.9 % respectivement (RR 4.1, IC 95 1.2-14.3, p=0.02)
Conclusion	Les patients à haut risque de complication après coronarographie devraient être traités par l'association de ticlopidine et d'aspirine, plutôt que par celle de warfarine et d'aspirine, car les complications hémorragiques et vasculaires y sont moins fréquentes, avec une tendance à la réduction des événements cardio-vasculaires

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			téléphone central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant de lecteur masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. <i>Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation.</i> Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1322-8.
Objectif	Etudier la fréquence des hémorragies chez les patients traités par warfarine mini-dose, l'aspirine, ou l'association, ou de la warfarine à dose ajustée cible INR de 2,0 à 3,0.
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte monocentrique Suivi moyen : Arrêt prématuré du fait de résultats d'autres études
Participants	Patients porteurs ACFA d'âge > 18 ans Critères d'exclusions ACFA seul chez les patients de < 60 ans accident vasculaire cérébral récent ou accident ischémique transitoire, maladie concomitante ou d'autres conditions qui augmente le risque de saignement, et le traitement en cours ou prévue anticoagulant oral n = 677
Interventions et comparateur	Aspirine 300 mg/j n=169 Adjusted-dose warfarine INR 2.0 to 3.0. n=170 Warfarine, 1.25 mg/j n=167 Warfarine 1.25 mg/j, + aspirin, 300 mg/j n=171
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> AVC (ischémique et hémorragique) ou embolie artérielle systémique <u>Critères secondaires</u> Infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, ou la mort non due à une des autres points. Hémorragie majeure ou Hémorragie mineure
Résultats	<u>Critères primaires</u> Pas de résultats statistiques <u>Critères secondaires</u> L'incidence cumulée était significativement plus élevée chez les patients recevant de la warfarine à dose ajustée que dans les autres groupes (p = 0,003), mais la différence a été attribuée au taux de saignement mineur. <u>Saignement gastro-intestinal majeur</u> Aspirine 300mg/j : 2,37 (0,92-5,93) Adjusted-dose warfarine : 0,59 (0,1-3,26) Low dose warfarine : 1,2 (0,33-4,26) Association : 0,58 (0,10-3,24)
Conclusion	Pas moins de risque hémorragique avec low dose warfarine seule ou en association. Même chez les personnes âgées, indication warfarine adaptée à l'INR cible

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Par ordinateur
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Machraoui A, Germing A, von Dryander S, Lange S, Jäger D, Lemke B, et al. <i>Comparison of the efficacy and safety of aspirin alone with coumadin plus aspirin after provisional coronary stenting: final and follow-up results of a randomized study.</i> Am Heart J. oct 1999;138(4 Pt 1):663-669
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par aspirine seule comparé à un traitement associant aspirine et coumadine, après coronarographie avec dilatation à haute pression et pose de stent
Méthode	Essai randomisé, monocentrique, ouvert, en intention de traiter
Participants	164 patients ayant bénéficiés d'une coronarographie et pose de stent suite à un syndrome coronarien aigu, et présentant une sténose coronarienne > 50 %
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe association, coumadine (INR 3.5-4.5) plus aspirine (100 mg/jour), 85 patients - Groupe aspirine seule (100 mg/jour), 79 patients Durée de suivi 3 mois
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de décès, d'évènement cardiaque (décès, occlusion coronarienne sub-aigue, infarctus du myocarde, pontage coronarien en urgence, coronarographie récurrente), d'hémorragie majeure, de complication vasculaire périphérique nécessitant une transfusion ou une intervention chirurgicale hémostatique Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Evènement cardiaque, effet secondaire iatrogène, re-sténose à 3 mois de suivi
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	Cette étude ne montre pas d'avantage de l'aspirine seule (100 mg/jour) comparé à l'association de coumadine (INR 3.5-4.5) et d'aspirine (100 mg/jour), après coronarographie avec dilatation à haute pression, sans guidage échographique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Téléphone central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Etude ouverte
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, et al. <i>Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin</i> . BMJ. 1999 Oct 9;319(7215):958–64.
Objectif	Etudier l'efficacité de l'aspirine face à la coumadine dans la prévention thromboembolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non rhumatismale
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte multicentrique : 1 seul hôpital (284 généralistes, 1 pays) en intention de traiter Suivi moyen 2,7 ans
Participants	Patients porteurs ACFA d'âge > 59 ans diagnostiqué sur ECG sur les 2 dernières années 2 groupes définis selon la possibilité de prendre des AVK à pleine dose Critères d'exclusions cf articles
Interventions et comparateur	Groupe 1 Acenocoumarol INR(2,5 -3,5) n=131 Aspirine 150 mg/j n=141 Low dose acenocoumarol (INR 1,1-1,6) n=122 Groupe 2 Aspirine 150 mg/j n=178 Low dose acenocoumarol (INR 1,1-1,6) n=157
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> AVC non invalidant, désactivation mineur, ou la désactivation majeur et ischémique ou hémorragique Occlusion Artérielle systémique vasculaire, embolie aiguë résultant de la récupération, des séquelles permanentes (majeur ou mineur), ou la mort. hémorragie majeure Décès d'origine vasculaire dans les quatre semaines après un AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, ou des saignements majeurs ou de mort subite (observé dans l'heure suivant l'apparition des symptômes du patient ou trouvés morts). <u>Critères secondaires</u> Infarctus du myocarde non fatal (électrocardiographique ou confirmés en laboratoire), l'infarctus rétinien, accident ischémique transitoire, hémorragie mineure, ou la mort non-vasculaire.
Résultats	<u>Critères primaires</u> Pas de différence acenocoumarol (low dose et adjusted dose) vs aspirine concernant le taux annuel d'évènement Différence aspirine vs low dose acenocoumarol dans la mortalité non vasculaire Hazard ratio 0.41 (0.20 to 0.82) en faveur de LDA <u>Critères secondaires</u> Pas de différence dans le risque hémorragique
Conclusion	Pas de conclusion en dehors étude pas assez puissante

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Centralisé par téléphone
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Décrit : Par le biais d'une urne
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas de double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter pas de perdus de vue

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. <i>Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.</i> J Am Coll Cardiol. 2000 Jan;35(1):183-7.
Objectif	Evaluer le risque d'AVC chez les patients âgés porteur d'ACFA intermittente contre permanente
Méthode	Etude de cohorte rétrospective des patients de l'étude SPAF I et SPAF III Durée de suivi moyen 2 années
Participants	Patient porteur d'ACFA. n=460 Patients atteints d'ACFA avec au moins 1 des antécédents suivants récente insuffisance cardiaque congestive ou ventriculaire gauche fraction de raccourcissement de 25% ou moins, évènement thrombo-embolique, HTA > à 160 mm Hg, ou sexe féminin à un âge supérieur à 75 années
Interventions	ACFA intermittente n=460
Comparateur	ACFA permanente n=1552
Critère de jugement	<u>Critère primaire :</u> AVC
Résultats	<u>AVC : incidence</u> ACFA intermittente n=27 soit 3,2% par année vs ACFA permanente 3,3% par année Résultats non exploitable
Conclusion	La warfarine à dose ajustée est recommandé chez ces patients pour prévenir le risque thrombo-embolique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Yamaguchi T. <i>Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial.</i> Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke. 2000 Apr;31(4):817–21.
Objectif	Evaluer l'efficacité de la warfarine à faible dose et à dose ajustée pour la prévention secondaire de l'AVC et AIT chez les patients atteints ACFA non valvulaire dans une étude prospective, randomisée, contrôlée par dose, étude multicentrique
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte multicentrique (19 sites 1 pays) Suivi moyen 658 ±423 jours
Participants	Patients porteurs ACFA d'âge < 80 l à 6 mois avant l'entrée de l'étude Aux antécédents : AVC cardio-embolique définie ou possible ou AIT N=115
Interventions	Warfarine (INR 1,5-2,1) n=60
Comparateur	Warfarine (INR (2,2-3,5) n =55
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> AVC <u>Critères secondaires</u> Hémorragie majeure Hémorragie mineure
Résultats	<u>Critère primaire</u> AD Warfarine n=1/55 vs LD Warfarine n=2/60 pas de différence p>0,99 <u>Hémorragie majeure</u> AD Warfarine n=6/55 vs LD Warfarine n=0/60 p=0,0103 <u>Hémorragie mineure</u> AD Warfarine n=2/55 vs LD Warfarine n=0/60 pas de différence p=0,23
Conclusion	La warfarine à faible intensité (INR 1,5 à 2,1) peut être plus sûre pour la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints d'ACFA avec AIT présumé ou accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédents, en particulier chez les patients âgés. Cela limite également les complications hémorragiques graves.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Pas en double aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas de double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, et al. <i>Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study.</i> J Am Coll Cardiol. 2000 Mar 1;35(3):739–46.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et aspirine faible dose vs warfarine dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
Méthode	Essai randomisé contrôlé monocentrique ouverte non en double aveugle Durée de suivi 1 an
Participants	229 patients : 114 femmes 115 hommes Porteur valve mécanique type St Jude cardiaque mitrale 100% aortique 40% pontage 32%
interventions	anticoagulant oral (INR 2,5-3,5) et aspirine 200 mg/jour n = 109
comparateur	anticoagulant oral (INR 2,5-3,5) n=120
Critère de jugement	Critère composite mixte comprenant : 1. Mortalité 2. Évènement thromboembolique majeur 3. Hémorragie majeure Critère secondaire : à l'échographie cardiaque thromb ou fibre
Résultats	<u>1. Évènement thromboembolique :</u> OR 0,43 (0,15-1,27) <i>Evenements thrombo-embolique totaux (dont non obstructif)</i> 9% vs 25% p = 0,004 <i>Thrombus précoce</i> associé à une morbidité plus élevée 30% vs 13% p 0,003 <u>2. Mortalité :</u> OR 2,32 (0,77-7,03) 9% vs 13% non significatif <u>Hémorragie majeure :</u> OR 2,63 (1,18-5,86) 19,2% vs 8,3% p = 0,02 Principalement d'origine gastro-intestinale n=8 vs n=0 p=0,003
Conclusion	L'association warfarine aspirine précoce diminue les complications thrombo-emboliques précoces, augmente les saignements gastro-intestinaux mais ne réduit pas la mortalité totale Pas de recommandations en faveur de l'association chez les patients porteurs d'une valve mécanique type st jude

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Ten Berg JM, Kelder JC, Suttorp MJ, Mast EG, Bal E, Ernst SM, et al. <i>Effect of coumarins started before coronary angioplasty on acute complications and long-term follow-up: a randomized trial</i> . Circulation. 25 juill 2000;102(4):386-391
Objectif	Evaluer l'effet des anticoagulants débutés avant la coronarographie puis continués un an, sur la survenue des complications thrombotiques post coronarographie
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, ouverte, en intention de traiter. Nombre de centre impliqué non précisé
Participants	1058 patients ayant une coronaropathie et bénéficiant d'une coronarographie
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - 1/ Groupe aspirine seule (100 mg/jour), 528 patients - 2/ Groupe aspirine (100 mg/jour) plus coumadine (INR 2.1-4.8), 530 patients Durée de suivi 1 an. Modification importante du protocole après randomisation puisque 54 % des patients du groupe aspirine ont eu en plus de la ticlopidine, et 12 % des patients du groupe coumadine ont eu de la ticlopidine à la place de l'anticoagulant
Critères de jugement	Critère primaire composite : - Décès, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation de la lésion coronaire impliquée, accident vasculaire cérébral (AVC) Critères de sécurité composite : - Hémorragie majeure, transfusion, chirurgie hémostatique, hémorragie mineure
Résultats	Critère primaire 30 jours après l'angioplastie : - 3.4% dans le groupe 2 contre 6.4% dans le groupe 1 (RR 0.53, CI 95 .30-0.92, p non précisé) Critère primaire 1 an après l'angioplastie : - 14.3% dans le groupe 2 contre 20.3% dans le groupe 1 (RR 0.71, IC 95 0.64-0.93, p non précisé) Critère de sécurité : - 3.2% dans le groupe 2 contre 1% dans le groupe 1 (RR 3.9, IC 95 1.26-9.11, p non précisé)
Conclusion	La coumadine associée à l'aspirine avant la coronarographie et continuée après l'intervention est plus efficace que l'aspirine seule pour la prévention des complications thrombotiques post coronarographie, au prix d'une légère augmentation des complications hémorragiques

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Téléphone central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		21 patients randomisés sortis de l'étude pour différentes raisons, non inclus dans les résultats

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. <i>Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation</i> . N Engl J Med 2001;345:494 –502
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'association du clopidogrel à l'aspirine en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu ST – (SCA ST-)
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contre placebo
Participants	12562 patients de plus de 60 ans hospitalisés dans les 24H du début des symptômes et présentant une modification électrocardiographique ou une élévation des marqueurs plasmatiques
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe clopidogrel (75 mg/jour) plus aspirine (75 à 325 mg /jour), 6259 patients - Groupe placebo plus aspirine (75 à 325 mg/jour), 6303 patients Durée de suivi 12 mois
Critère de jugement	Principaux : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ Critère composite de décès de cause cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde (IDM) non fatal, d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) - 2/ Critère précédent ou ischémie réfractaire Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Ischémie sévère, insuffisance cardiaque, nécessité de revascularisation Critères de sécurité, complication hémorragique : <ul style="list-style-type: none"> - Mettant en jeu le pronostic vital - Majeure - mineure
Résultats	Critères principaux : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ 9.3 % dans le groupe clopidogrel contre 11.4 % dans le groupe placebo (RR 0.80, IC 95 0.72-0.90, p< 0.001) - 2/ 16.5 % contre 18.8 % respectivement (RR 0.86, IC 95 0.79-0.94, p<0.001) Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative des ischémies sévères et des douleurs angineuses dans le groupe clopidogrel comparé au groupe placebo - Pas de différence pour les autres critères secondaires Critères de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative des hémorragies majeures dans le groupe clopidogrel (3.7 % contre 2.7 %, RR 1.38, IC 95 1.13-167, p=0.001) - Pas de différence pour les autres critères de sécurité
Conclusion	Comparé à l'aspirine seule (75 à 325 mg/jour), le clopidogrel (75 mg/jour) en association avec de l'aspirine (75 à 325 mg/jour), réduit de manière significative le risque composite de décès d'origine cardio-vasculaire, d'IDM non fatal, et d'AVCi, en prévention secondaire du SCA ST-

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Randomisation par bloc
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Ordinateur central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	oui			Essai contre placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant de lecture des critères de jugement masqués des traitements reçus
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Non décrit

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Huynh T, Théroux P, Bogaty P, Nasmith J, Solymoss S. <i>Aspirin, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery</i> . Circulation. 26 juin 2001;103(25):3069-3074
Objectif	Tester l'hypothèse qu'un traitement par warfarine à dose modérée, seule ou en association avec de l'aspirine, est plus efficace que l'aspirine seule, en prévention secondaire, pour des patients ayant déjà un pontage coronarien et présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) ST – ou un angor instable
Méthode	Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, en intention de traiter. Etude arrêtée prématurément face la difficulté de recrutement
Participants	135 patients, présentant un diagnostic d'angor instable ou d'un SCA ST -, et ayant un déjà pontage coronarien, avec une faible indication à la revascularisation
Interventions et comparateur	135 patients répartis entre <ul style="list-style-type: none"> - Aspirine (80mg/jour) plus placebo warfarine - Warfarine (INR 2-2.5) plus placebo aspirine - Warfarine (INR 2-2.5) plus aspirine (80 mg/jour) Durée de suivie 12 mois Après 12 mois, tous les patients ne reçoivent plus que de l'aspirine (325mg/jour), et sont réévalués à 1 mois de l'arrêt de l'étude
Critères de jugement	Critère composite : décès toutes causes confondues, infarctus du myocarde (IDM), angor instable nécessitant une nouvelle hospitalisation
Résultats	Pas de différence significative entre les 3 groupes pour le critère de jugement principal : 14.6 % dans le groupe warfarine plus placebo aspirine, 11.5 % dans le groupe aspirine plus placebo warfarine, 11.3 % dans le groupe warfarine plus aspirine, p=0.076. Augmentation significative des saignements mineurs dans les groupe comportant de la warfarine : respectivement 8.9 %, 1.5 %, 9.8 %, p=0.02
Conclusion	La warfarine à dose modérée (INR 2-2.5) seule ou associée à l'aspirine, n'est pas plus efficace que l'aspirine seule en prévention secondaire, chez des patients coronariens pontés, ayant un SCA ST- ou un angor instable

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	oui			Utilisation de placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Lechat P, Lardoux H, Mallet A, Sanchez P, Derumeaux G, Lecompte T, et al. [Study of combined anticoagulant Lechat(fluidione)-aspirin therapy in patients with atrial fibrillation at high risk for thromboembolic complications. A randomized trial (FFAACs)]. Therapie. 2000 Dec;55(6):681-9.
Objectif	Evaluer l'efficacité de l'association fluidione et aspirine 100mg contre les événements thrombo-emboliques non mortels et la mortalité vasculaire chez des patients présentant une ACFA chronique à haut risque thrombo-embolique.
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique en double aveugle. Recrutement arrêté alors que nombre à inclure de 600 patients sur 42 mois n'a pas été atteint (problème financier) Suivi 0,83 année
Participants	157 patients : 81 sous fluidione plus placebo 76 sous fluidione plus aspirine patients porteurs AFCA chronique permanente ou non avec - Antécédents de maladie thrombo-embolique (AIT AVC ischémique peu invalidant ou embolie systémique) ou - d'âge supérieur ou égal à 65 ans associé à l'un de Facteurs de risque suivants : HTA poussée d'insuffisance cardiaque congestive FEVG <40% ou fraction de raccourcissement échocardiographique < 25%
Interventions	anticoagulant oral (INR 2,0-2,6) et aspirine 100 mg/jour n=76
Comparateur	anticoagulant oral (INR 2,0-2,6) et placebo n=81
Critère de jugement	<u>Critère primaire composite :</u> AVC (ischémique ou hémorragique), infarctus du myocarde, embolie artérielle systémique, décès d'origine vasculaire. <u>Critère secondaire composite :</u> Hémorragie sévère et non sévère, Mortalité toute cause Mortalité cardiovasculaire
Résultats	<u>Critère primaire :</u> Pas de différence statistiquement significative 5/76 7,93% vs 2/81 2,87% p=0,21 <u>Critère secondaire composite :</u> Pas de différence 2/76 (3,2%) vs 1/81 (1,4%) p=0,61 <u>Autres :</u> Pas de différence Mortalité toute cause Différence statistique Complications hémorragique non graves : 1/76 (15,8%) vs 10/81 (1,4%) p<0,01 Complications hémorragique graves et non graves : 2/76 (2,9%) vs 13/81 (20,6%) p=0,0021 Totale Complication hémorragique : 2/76 (2,9%) vs 13/81 (20,6%) p=0,0021
Conclusion	Pas de conclusion du fait de l'arrêt prématuré mais ne recommande pas l'association. Pas de différence hormis sur le nombre d'hémorragie

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Décrit : centralisée par fax
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle avec placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Pas de méthode pour contrer le risque de lever du double aveugle du fait de la surveillance de l'INR
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Description des perdus de vue compatible avec pas de biais d'attrition

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) investigators. <i>Effects of long term, moderate intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina.</i> J Am Coll Cardiol 2001; 37:475-484.
Objectif	Evaluer l'effet de la combinaison d'un anticoagulant oral (INR 2.5) à de l'aspirine, comparé à l'aspirine seule, chez des patients atteints d'angor instable, sur une durée de 5 mois
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, en simple aveugle, ouvert
Participants	Tous les patients suspects d'un angor instable ou d'un SCA ST -, admis à l'hôpital dans les 12 heures de l'évènement, 3712 patients
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe anticoagulant oral (ACO, INR 2-2.5) plus aspirine, 1868 patients - Groupe aspirine seule, 1864 patients Durée de suivi 5 mois
Critères de jugement	Principale : <ul style="list-style-type: none"> - Décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi), réhospitalisation pour angor instable
Résultats	Pour l'ensemble des pays, résultats non significatifs : <ul style="list-style-type: none"> - Survenu du critère principal chez 140 patients (7.6%) dans le groupe ACO contre 155 (8.3%) dans le groupe aspirine seule (RR 0.90, IC 95 0.72-1.14, p=0.40) - Secondaire, 308 (16.7%) contre 327 (17.7%) respectivement (RR 0.95, IC 95 0.81-1.11, p=0.53) Pour les pays à bonne compliance, résultats significatifs : <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal, 6.1% contre 8.9% (RR 0.68, IC 95 0.48-0.95, p=0.02) - Critère secondaire, 11.9% contre 16.5% (RR 0.70, IC 95 0.55-0.90, p=0.005)
Conclusion	La combinaison d'un ACO à l'aspirine, en prévention secondaire chez des patients ayant eu un angor instable ou un SCA ST-, conduit à une faible diminution non significative des critères de jugements principaux et secondaires. Cette diminution semble être significative pour les patients présentant une bonne compliance au traitement.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Téléphone centralisé
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant aveugle des traitements reçu pour la lecture de survenue des critères de jugements
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	21. Brouwer MA, van den Bergh PJPC, Aengevaeren WRM, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP, et al. <i>Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial</i> . Circulation. 6 août 2002;106(6):659-665
Objectif	Evaluer l'impacte d'un traitement anticoagulant prolongé en association avec de l'aspirine dans la prévention de la réocclusion et de la récurrence ischémique après la fibrinolyse, pour les syndromes coronariens aigus (SCA) ST +
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, ouvert, en intention de traiter
Participants	308 patients, hommes et femmes de moins de 75 ans présentant une atteinte coronarienne selon le grade TIMI 3 à l'angiographie
Interventions et comparateur	Randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine seule (80 mg/jour), 128 patients - Aspirine (80mg/jour) plus coumadine (INR 2-3), 123 patients Angiographie faite à 3 mois de suivi
Critères de jugement	Principal : <ul style="list-style-type: none"> - Réocclusion de la coronaire concernée au suivi angiographique (TIMI grade 0, 1, 2) Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans évènement (mort, récurrence ischémique, revascularisation) - Saignements
Résultats	Critère principale <ul style="list-style-type: none"> - 19 des 123 patients (15%) du groupe combinaison - 36 des 128 patients (28%) du groupe aspirine seule - RR 0.55, IC 95 0.33-0.90, p<0.02 - TIMI grade 0 et 1 : respectivement 11 (9%) et 25 (20%), RR 0.46, IC 95 0.24-0.89, p<0.02 Critère secondaire <ul style="list-style-type: none"> - 116 (86%) des patients du groupe combinaison contre 92 (66%) des patients du groupe aspirine seule - Pas de différence significative concernant les saignements
Conclusion	La combinaison d'aspirine et de coumadine, durant 3 mois après la fibrinolyse d'un SCA ST+, confère une réduction relative de 45% des réocclusion, comparé à l'utilisation d'aspirine seule

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Randomisation par bloque
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Téléphone centralisé
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Casais P, Meschengieser SS, Sanchez Luceros AG, Bermejo EI, Lazzari MA. <i>Effect of low-dose aspirin on the international normalized ratio variability in patients with mechanical heart valve prostheses</i> . Pathophysiol Haemost Thromb. 2002 Aug;32(4):155-7.
Objectif	Evaluer la labilité de l'INR et les risques hémorragiques chez les patients porteurs d'une valve mécanique sous acecounemarol et aspirine
Méthode	Essai randomisé contrôlé non contre placebo monocentrique
Participants	121 patients Porteur valve mécanique
interventions	anticoagulant oral (INR 2,4-3,6) et aspirine 100 mg/jour n=57
comparateur	anticoagulant oral (INR 2,4-3,6) n=64
Critère de jugement	Critère principal : labilité INR Critère secondaire : Hémorragie majeure ou mineure
Résultats	<u>Critère principal</u> Pas de différence dans la variation INR <u>Critère secondaire</u> Pas de résultats
Conclusion	Les patients sous association doivent être surveillés plus intensément

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. <i>The Combination Hemotherapy And Mortality Prevention (CHAMP) study group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction.</i> Circulation 2002;105:557-563.
Objectif	Evaluer la supériorité de l'association de la warfarine et de l'aspirine, comparée à l'aspirine seule, en prévention secondaire, chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, ouvert, en simple aveugle, en intention de traiter
Participants	5059 patients, vétérans des deux sexes, quelque soit leur âge, ayant eu un IDM dans les 14 jours précédent l'inclusion
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - Groupe warfarine (INR 1.5-2.5) plus aspirine (81 mg/jour), 2522 patients - Groupe aspirine seule (162 mg/jour), 2537 patients Durée de suivi moyenne 2.7 ans
Critères de jugement	Principal : - Décès toutes causes confondues Secondaire : - Décès de cause cardio-vasculaire, récurrence d'IDM, accident vasculaire ischémique (AVCi) - Hémorragie majeure fatale
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	L'association de warfarine (moyenne d'INR 1.8) et d'aspirine (81 mg/jour), en prévention secondaire chez des patients ayant eu un IDM, ne montre pas de bénéfice par rapport à l'aspirine seule (162 mg/jour)

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Randomisation par bloque
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Téléphone centralisé
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant masqué du traitement pour le critère de jugement principal et les hémorragies fatales
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			imprécis	Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	"Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction" Mette Hurlen, M.D., Michael Abdelnoor, M.P.H., Ph.D., Pål Smith, M.D., Ph.D., Jan Erikssen, M.D., Ph.D., and Harald Arnesen, M.D., Ph.D. N Engl J Med 2002; 347:969-974 September 26, 2002 DOI: 10.1056/NEJMoa020496
Objectif	Comparer l'efficacité et la sécurité de la prise au long cours de warfarine, d'aspirine, ou de la combinaison des deux traitements chez des patients ayant survécu à un infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai randomisé, ouvert, multicentrique, en intention de traiter
Participants	3630 patients, hommes et femmes de moins de 75 ans, hospitalisés pour un infarctus du myocarde. Exclut si indication préalable à l'un des traitements étudiés, une pathologie cancéreuse, une faible observance.
Interventions et comparateur	Randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - Groupe anticoagulant oral, 1216 patients, warfarine INR 2.8 à 4.2 - Groupe antiplaquettaire, 1206 patients, aspirine 160 mg/jour - Groupe combinaison warfarine-aspirine, 1208 patients, aspirine 75 mg/jour, warfarine INR 2-2.5 Durée de suivi environ 4 ans
Critères de jugement	Critère de jugement composite : mort, récurrence d'IDM non fatale, accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi). Chacun de ces critères ont été également analysés séparément
Résultats	Critère composite : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe combinaison versus groupe aspirine, RR 0.65 IC 95 0.53-0.80 p<0.001 - Groupe warfarine versus groupe aspirine, RR 0.75 IC 95 0.61-0.91 p=0.003 - Groupe combinaison versus groupe warfarine, RR 0.87 IC 95 0.71-1.08 p=0.20 Mort : <ul style="list-style-type: none"> - 92 décès dans le groupe aspirine, 96 dans le groupe warfarine, 95 dans le groupe combinaison. P=0.82 Récurrence non fatale d'IDM : <ul style="list-style-type: none"> - 117 dans le groupe aspirine, 90 dans le groupe warfarine, 69 dans le groupe combinaison. RR 0.56 IC 95 0.41-0.78 p<0.001 AVCi : <ul style="list-style-type: none"> - 32 dans le groupe aspirine, 17 dans le groupe warfarine, 17 dans le groupe combinaison. RR 0.52 IC 95 0.28-0.98 p=0.03 Effets secondaires : saignement majeur non fatal (non précisés) <ul style="list-style-type: none"> - 8 dans le groupe aspirine, 33 dans le groupe warfarine, 28 dans le groupe combinaison. RR 0.25 IC 95 0.10-0.60
Conclusion	En comparaison avec l'aspirine seule, la warfarine à dose modérée combinée à l'aspirine, ou la warfarine seule à dose élevée, permettent de réduire le risque de récurrence d'IDM et le risque d'AVCi chez des patients ayant eu un IDM, au prix d'un risque de saignement augmenté

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Randomisation centrale par blocs
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité de revue indépendant évaluant la survenue des critères de jugements principaux et des effets secondaires, masqués de l'assignation des patients aux différents groupes
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			14 patients perdus de vue, inclus dans les résultats

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE, Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. <i>Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial.</i> Lancet. 13 juill 2002;360(9327):109-113
Objectif	Evaluer l'effet de la coumadine à forte dose, ou à dose modérée associée à l'aspirine, comparée à l'aspirine seule chez des patients coronariens
Méthode	Essai randomisé, prospectif, multicentrique, ouvert, en intention de traiter
Participants	999 patients, hommes et femmes non enceintes, hospitalisés pour un infarctus du myocarde (IDM) ou un angor instable dans les 8 semaines précédant l'hospitalisation
Interventions et comparateur	Randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - Aspirine faible dose (80mg/jour), 336 patients - Coumadine (INR 3-4), 325 patients - Aspirine faible dose (80mg/jour) plus coumadine (INR 2-2.5), 332 patients Durée de suivie, maximum 26 mois
Critère de jugement	Principal : <ul style="list-style-type: none"> - Critère composite de mort, d'IDM ou d'accident vasculaire ischémique (AVCi) Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Décès toutes causes confondues et saignements Critère de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Saignements majeurs
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : 31 (9%) des patients du groupe aspirine, 17 (5%) des patients du groupe coumadine (HR 0.55, IC 95 0.30-1.00, p=0.0479), 16 (5%) des patients du groupe coumadine plus aspirine (HR 0.50, IC 95 0.27-0.92, p=0.03) - Saignements majeurs : respectivement, 3 (1%), 3 (1%), 7 (2%) (HR 2.35, IC 95 0.61-9.10, p=0.2)
Conclusion	L'utilisation d'anticoagulant oral à haute dose, ou à dose modérée associée à l'aspirine, est plus efficace que l'aspirine seule pour réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires graves et le risque de mort, après un infarctus du myocarde. Les bénéfices de l'anticoagulation orale sont atteints pour un faible taux d'effets secondaires

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Téléphone central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Jury indépendant de cardiologue, neurologues, internistes, masqués du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Klein AL, Murray RD, Grimm RA, Li J, Apperson-Hansen C, Jasper SE, et al. <i>Bleeding complications in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion randomized to transesophageal echocardiographically guided and conventional anticoagulation therapies</i> . Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):161-5.
Objectif	Comparer chez des patients porteurs d'une ACFA après cardioversion de l'efficacité d'une anticoagulation par warfarine guidée par ETO face à une anticoagulation classique.
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique Suivi moyen : 8 semaines
Participants	Patients porteurs ACFA d'âge > 18 ans éligibles pour une cardioversion n = 1222
Interventions	Groupe ETO : héparine non fractionnée jusqu'à ETO n=619 A l'ETO : 1. SOIT thrombus : warfarine 3 semaines nouvelle ETO. Si thrombus warfarine seule pdt 4 semaines (pas de cardioversion) Si pas de thrombus → cardioversion puis warfarine 4 semaines 2. SOIT pas de thrombus : cardioversion puis warfarine 4 semaines
Comparateur	Groupe warfarine (INR 2,0-3,0) : 3 semaines de traitement puis cardioversion puis 4 semaines de traitement n=603
Critère de jugement	Critère primaire composite Accident vasculaire cérébral, AIT, embolie systémique périphérique Critères secondaires Hémorragie majeure ou Hémorragie mineure
Résultats	Critères primaires Pas de résultats statistiques Critères secondaires Hémorragie toute cause Groupe ETO n= 18/619 2,9% (1,6-4,2) vs groupe warfarine n= 33/603 5,5% (3,7-7,3) P < 0,025 Hémorragie majeure : pas de différence Groupe ETO n= 5/619 0,8% (0,0 à 1,5) vs groupe warfarine n= 9/603 1,5% (0,5-2,5) Hémorragie mineure : pas de différence Groupe ETO n= 14/619 2,3% (1,1-3,5) vs groupe warfarine n= 24/603 4,0% (2,4-5,6)
Conclusion	L'adaptation du traitement et fonction de l'imagerie du traitement anticoagulant diminue le risque hémorragique chez des patients porteurs d'une ACFA éligible pour une cardioversion.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Lidell C, Svedberg L-E, Lindell P, Bandh S, Job B, Wallentin L. <i>Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation</i> . <i>Thromb Haemost</i> . 2003 May;89(5):842-6.
Objectif	Etudier l'association au long cours du Clopidogrel et de la warfarine chez des patients porteur d'une ACFA non valvulaire
Méthode	Essai randomisé contrôlé double aveugle monocentrique de phase 2
Participants	Patients porteurs ACFA chronique non valvulaire. n = 677
Interventions	Warfarine (INR 2,0-3,0) Clopidogrel 75 mg/j
Comparateur	Warfarine (INR 2,0-3,0) + placebo
Critère de jugement	<u>Critères primaires</u> Evolution de l'INR en fonction du temps
Résultats	<u>Critères primaires</u> Pas de différence significative entre l'INR moyen Pas de différence significative de concentration plasmatique
Conclusion	Pas de différence à l'ajout du clopidogrel dans la thérapie par warfarine au long cours.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 05 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. <i>Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial</i> . Lancet. 2003 Nov 22;362(9397):1691-8.
Objectif	Comparer la sécurité et l'efficacité du ximelagatran à la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque d'AVC ischémique et établir sa non infériorité.
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique (259 hôpitaux 23 pays) en intention de traiter Suivi 17,4 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg Age >75 ans AVC, AIT, ou embolie systémique Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne Age 65 ans ou plus et le diabète sucré N=3410 Attention l'analyse se fait sur une méta-analyse groupant SPORTIF III et V mais non cité dans la bibliographie (de plus article indisponible avec nos deux codes)
Interventions	ximelagatran 36 mg matin et soir n=1704
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=1703
Critère de jugement	Critère primaire : AVC ou Embolie artérielle systémique Critères secondaire composites 1. hémorragie majeures et mineures, 2. arrêt du traitement, 3. accident ischémique cérébral, AIT, et d'embolie systémique 4. Décès, accident vasculaire cérébral, embolie systémique, et infarctus aigu du myocarde
Résultats	Critère primaire : en faveur ximelagatran Warfarine n= 52/1704 (2,2% par an) vs ximelagatran n= 29/1703 (1,3% par an). RRA 0,9% par an (0,2 à 1,7, p = 0,0180) RRR 43% (10 à 63) Mortalité toute cause : pas de différence Warfarine n=79 (3,2% par an) vs n=78 ximelagatran (3,2% par an) Aucune différence pour aucun des critères Hémorragie majeure et mineure : en faveur ximelagatran Warfarine n=547 (29,8% par an) vs ximelagatran n=478 (25,8% par an) p=0,065 Sans différence sur hémorragie majeure
Conclusion	Ximelagatran n'est pas inférieur pour AVC et embolie systémique avec moins d'hémorragie

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			randomisation en utilisant un voice response interactive aveugle système
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Le traitement a été alloué à un système masqué, interactif de réponse vocale selon un algorithme adaptatif pondéré par pays
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Warfarine open label pour SPORTIF III
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter Perdus de vus justifié 138 patients au total

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al; ESTEEM Investigators. <i>Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial</i> . Lancet. 2003;362 (9386):789-797
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité du Ximelagatran associé à de l'aspirine en prévention du décès, de l'infarctus du myocarde (IDM) non fatal et de la récurrence ischémique sévère après un IDM récent.
Méthode	Essai thérapeutique randomisé de phase II, multicentrique, en double aveugle, contre placebo, en intention de traiter.
Participants	1883 patients de plus de 65 ans, à haut risque cardio-vasculaire, ayant présenté un syndrome coronarien aigu (ST + ou ST-) durant les 14 jours précédant l'inclusion
Interventions et comparateur	Randomisés entre (proportion 2/1/1/1) : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe placebo - Groupe ximelagatran (24 ou 36 ou 48 ou 60 mg deux fois par jour) Tous les patients reçoivent de l'aspirine 160 mg/jour. Durée de suivi 6 mois.
Critères de jugement	Critère primaire d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Relation entre la dose de ximelagatran, comparé au placebo, et la survenue du critère composite de décès toute cause, d'IDM non fatal ou de la récurrence d'évènement ischémique sévère durant les 6 mois de suivi Critère secondaire de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Relation entre la dose de ximelagatran, comparé au placebo, et la survenue d'un évènement hémorragique
Résultats	Réduction significative du critère primaire d'efficacité dans le groupe ximelagatran comparé au groupe placebo : <ul style="list-style-type: none"> - 12.7% contre 16.3% respectivement (HR 0.76, IC 95 0.59-0.98, p=0.036) Augmentation non significative modérée des saignements majeurs dans le groupe ximelagatran versus placebo : <ul style="list-style-type: none"> - 1.8% contre 0.9% respectivement (HR 1.97, IC 95 0.80-4.84)
Conclusion	Le ximelagatran, indépendamment de la dose reçue, associé à l'aspirine, est efficace pour prévenir les évènements cardiovasculaires en post-IDM, sans majoration significative de l'incidence des saignements majeurs.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Table numérique aléatoire
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			schéma de randomisation non stratifié généré par ordinateur
3.1 Patients et personnel décrivent comme en aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugement faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité indépendant de lecture de la survenue de critère de jugement, masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Herlitz J, Holm J, Peterson M, Karlson BW, Haglid Evander M, Erhardt L; LoWASA study group. <i>Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction. The LoWASA study.</i> Eur Heart J 2004;25:232–239
Objectif	Déterminer si l'association de warfarine à faible dose (1.25 mg/jour) à de l'aspirine faible dose (75 mg/jour) est supérieure à l'aspirine seule (75 mg/jour), en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, ouvert, en simple aveugle, en intention de traiter
Participants	3300 patients hospitalisés pour IDM dans les 42 jours précédents la randomisation
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe warfarine (1.25 mg/jour) plus aspirine (75 mg/jour), 1659 patients - Groupe aspirine seule (75 mg/jour), 1641 patients Durée de suivi 5 ans
Critères de jugement	Principaux : <ul style="list-style-type: none"> - Evènements cardio-vasculaires (décès d'origine cardio-vasculaire, récurrence d'IDM, accident vasculaire cérébral ischémique [AVCi]) - Décès d'origine cardio-vasculaire Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité totale - Récurrence d'IDM - AVCi - Accident ischémique transitoire (AIT) - Hospitalisation - Angioplastie ou pontage coronarien - tolérance
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de résultat significatif pour les critères principaux - Diminution significative des AVCi dans le groupe association comparé au groupe aspirine seule (4.7% contre 7.1%, p=0.004) - Pas d'autres résultats significatifs pour les critères secondaires - Augmentation significative des saignements dans le groupe association (1% contre 2.2%, p=0.006)
Conclusion	La warfarine à faible dose (1.25 mg/jour) associée à de l'aspirine (75 mg/jour), en prévention secondaire de l'IDM, ne réduit pas le critère composite de décès d'origine cardio-vasculaire, de récurrence d'IDM, d'AVCi, réduit le risque seul d'AVCi (mais ce n'est qu'un critère secondaire), et augmente le risque hémorragique. Cette association n'est donc pas supérieure à l'aspirine seule (75 mg/jour) en prévention secondaire de l'IDM

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Téléphone centralisé
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité indépendant de lecture des critères de jugement, masqués des traitements
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. <i>Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study.</i> J Am Coll Cardiol. 2004 Oct 19;44(8):1557-66.
Objectif	Evaluer efficacité et l'innocuité de la combinaison d'un antiplaquettaire et d'un traitement anticoagulant d'intensité modérée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire associée à des facteurs de risque reconnus ou à une sténose mitrale
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte multicentrique (13 hôpitaux 1 pays) en intention de traiter Suivi 965 jours
Participants	Patients porteurs ACFA diagnostiqué sur ECG divisé en deux groupes: groupe à haut risque inclus embolie et les patients présentant une sténose mitrale avec et sans embolie avant non valvulaire Les autres ont été inclus dans le groupe à risque intermédiaire Dans le groupe à haut risque l'association est comparée à l'AVK uniquement N=1209, Groupe intermédiaire n =714, Triflusal n =242, Anticoagulant n =237, Association n = 235, Groupe haut risque : n=495, Anticoagulant n=259, Association n =236
Interventions	Acecouémamol INR (1,4-2,4) et Triflusal 600mg/j n=445
Compareur	Acecouémamol INR (2-3) n=479 ou Triflusal 600mg/j n=235
Critère de jugement	<u>Critère primaire : critère composite</u> Décès d'origine vasculaire, accident ischémique transitoire (AIT), et AVC non mortel ou une embolie systémique <u>Critères secondaires</u> Hémorragie sévère, MI, la mort non vasculaires, et des saignements non sévères. Le composite des résultats primaires et une hémorragie sévère a été analysée conjointement pour évaluer le rapport bénéfice-risque.
Résultats	<u>Groupe risque intermédiaire : HR = hazard ratio</u> <u>1. Critère primaire</u> Association HR 0,24 (0,09-0,64) p = 0,001 vs triflusal ou vs Anticoagulant seul HR 0,33 (0,13- 0,9) p = 0,02 Pas de différence significative anticoagulant vs antiplaquettaire (HR 0,72 [IC à 95% 0,37 à 1,39] , p = 0,32). <u>2. Embolie AVC AIT</u> Association vs triflusal HR 0,21 (0,06- 0,74)p = 0,01 <u>3. taux de décès d'origine vasculaire</u> Association vs anticoagulant (0,37 vs 1,98, p = 0,01). <u>4. hémorragie sévère</u> association vs triflusal HR 0,39 (0,17-0,87) p = 0,02 ou vs anticoagulant HR 0,38 (0,17-0,87) p = 0,02 <u>Groupe risque élevé :</u> <u>Critère primaire</u> Anticoagulant 4,76% vs Association 2,44% HR 0,51 (0,27-0,96) p = 0,03 <u>Hémorragie :</u> pas de différence entre anticoagulant seul et association mais moins d'évènements chez triflusal.
Conclusion	Les antiplaquettaires associés à l'Acecouémamol d'intensité modérée diminue de manière significative les accidents vasculaires par rapport à l'anticoagulation seule et s'est avéré être sûre chez les patients porteurs de fibrillation auriculaire.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			La randomisation a été équilibré, généré par ordinateur, et administrée centralement
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Pas en aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas en aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			En aveugle par comité indépendant
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			53 perdus de vue équivalent entre les groupes en intention de traiter

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. <i>Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients</i> . Stroke. 2004 Oct;35(10):2362–7.
Objectif	Etudier l'incidence hémorragique chez des patients de plus de 65 ans traités par l'association de warfarine avec un antiagrégant plaquettaire
Méthode	Etude de cohorte rétrospective suivi maximum 180 jours suivi moyen 90 jours
Participants	Patient de plus de 65 ans porteur d'ACFA sous anticoagulation par warfarine. N=10093
Interventions	Warfarine et antiagrégant plaquettaire : n=8131 Aspirine ticlopidine clopidogrel
Comparateur	Warfarine seule n=1962
Critère de jugement	<u>Critère primaire :</u> hémorragie majeure <u>Critères secondaires :</u> Hémorragie intracrânienne Hémorragie digestive
Résultats	<u>Critère primaire :</u> Groupe warfarine 1,3% vs groupe association 1,9% $p < 0,05$ OR 1.46 95% CI (0.998 - 2.12) <u>Critères secondaires :</u> Hémorragie intracrânienne Groupe warfarine 0,2% vs groupe association 0,6% $p < 0,05$ Hémorragie digestive Groupe warfarine 1,2% vs groupe association 1,4% (suivi 90 jours) OR 2.95 95% CI (1.58- 5.51) pour un suivi de 180 jours
Conclusion	La warfarine est recommandée chez ces patients pour prévenir le risque thromboembolique.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Zibaenezhad MJ, Mowla A, Sorbi MH. <i>Warfarin and aspirin versus aspirin alone in patients with acute myocardial infarction: a pilot study</i> . <i>Angiology</i> 2004;55:17–20
Objectif	Comparer les résultats de l'association de warfarine et d'aspirine à l'aspirine seule chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai randomisé multicentrique
Participants	140 patients hospitalisés pour un IDM survenu dans les 5 à 7 jours précédant la randomisation
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe warfarine (INR 2-3) plus aspirine (100 mg/jour), 70 patients - Groupe aspirine seule (100 mg/jour), 70 patients Durée de suivi 1 an
Critère de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Angine de poitrine - Accident vasculaire cérébral (AVC) - Réhospitalisation - Récidive d'IDM - Evènement hémorragique - décès
Résultats	Aucun résultat significatif mis à part la survenue de saignements mineurs (5 [18.6 %] dans le groupe association contre 2 [2.9 %] dans le groupe aspirine seule, p=0.002)
Conclusion	En prévention secondaire de l'IDM, l'association de warfarine (INR 2-3) à de l'aspirine (100 mg/jour) ne semble pas avoir de bénéfice comparée au traitement par aspirine seule (100 mg/jour)

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	COMMIT Collaborative Group. <i>Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. Lancet</i> 2005;366:1607–1621
Objectif	Evaluer le bénéfice de l'ajout de clopidogrel à de l'aspirine, en terme de mortalité et de morbidité, pour le traitement du syndrome coronarien aigu ST+ et ST-
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contre placebo, en intention de traiter
Participants	45882 patients hospitalisé dans les 24 heures de l'inclusion pour une suspicion d'infarctus du myocarde et présentant une élévation, une dépression du segment ST, ou un bloc de branche gauche, dont le traitement ne comprend pas de coronarographie
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe clopidogrel (75 mg/jour) plus aspirine (162 mg/jour), 22961 patients - Groupe placebo plus aspirine (162 mg/jour), 22891 patients Durée de suivi 28 jours
Critère de jugement	Principaux : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ Critère composite, décès, récurrence d'IDM, accident vasculaire cérébral (AVC) - 2/ Décès toutes causes De sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital
Résultats	Critères principaux : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ réduction de 9 % dans le groupe clopidogrel par rapport au groupe placebo (IC 95 3-14, p=0.002) - 2/ réduction de 7 % dans le groupe clopidogrel (IC 95 1-13, p=0.03) Pas de différence significative pour les critères de sécurité
Conclusion	Dans le premier mois d'un SCA ST+ ou ST- non traité par coronarographie, l'ajout de clopidogrel à l'aspirine réduit de manière significative la mortalité et les événements ischémiques majeurs

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Distribution de traitements par centre extérieur, sous scellés
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	oui			Etude contre placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Comité de lecture indépendant de survenu des critères de jugement masqué des traitements reçus
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			2 patients perdus de vu

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Halperin JL. <i>Ximelagatran: oral direct thrombin inhibition as anticoagulant therapy in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol.</i> 2005 Jan 4;45(1):1-9.
Objectif	Evaluer le rapport bénéfice risque du ximelagatran en comparaison avec la warfarine à dose ajustée
Méthode	Analyse post HOC de la population de l'étude SPORTIF III SPORTIF III = Essai randomisé contrôlé multicentrique (259 hôpitaux 23 pays) en intention de traiter Suivi 17,4 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg Age >75 ans AVC, AIT, ou embolie systémique Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne Age 65 ans ou plus et le diabète sucré N=3410 Attention l'analyse se fait sur une méta-analyse groupant SPORTIF III et V mais non cité dans la bibliographie (de plus article indisponible avec nos deux codes)
Interventions	Ximelagatran 36 mg matin et soir n=1704
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=1703
Critère de jugement	Critère primaire : AVC ischémique ou hémorragique ou Embolie artérielle systémique Critères secondaire composites 1. hémorragie majeures et mineures, 2. arrêt du traitement, 3. accident ischémique cérébral, AIT, et d'embolie systémique 4. Décès, accident vasculaire cérébral, embolie systémique, et infarctus aigu du myocarde
Résultats	Critère primaire : pas d'infériorité Warfarine n= 56/1703 (2,4% par an) vs ximelagatran n= 40/1704 (1,6% par an). RRA 0,65% par an (-0,1 à 1,4, p = 0,1) RRR 29% (-6,5 à 52) Mortalité toute cause : pas de différence Warfarine n=79 (3,2% par an) vs n=78 ximelagatran (3,2% par an) Aucune différence pour aucun des critères secondaires Hémorragie majeure et mineure : en faveur ximelagatran Warfarine n=547 (29,8% par an) vs ximelagatran n=478 (25,8% par an) p=0,065 Sans différence sur hémorragie majeure
Conclusion	Ximelagatran n'est pas inférieur pour AVC et embolie systémique avec moins d'hémorragie NB mêmes données que SPORTIF III mais différence des valeurs du critères de jugement principal

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) analyse post-hoc

Article Auteur	Johnson CE, Lim WK, Workman BS. <i>People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up.</i> J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):655-9.
Objectif	Etudier l'incidence hémorragique des patients de plus de 76 ans sous warfarine pour une ACFA à la sortie d'une hospitalisation
Méthode	Etude de cohorte rétrospective Durée de suivi moyen 28 mois
Participants	Patient de plus de 76 ans porteur d'ACFA sous anticoagulation par warfarine. N=228
Interventions	Warfarine seule n=228
Comparateur	Pas de comparateur
Critère de jugement	<u>Critère primaire :</u> hémorragie majeure <u>Critères secondaires :</u> AVC
Résultats	<u>Critère primaire :</u> 53 hémorragies majeures dans cette population chez 41 patients <u>Critères secondaires :</u> 17 AVC chez 16 patients
Conclusion	La warfarine est recommandé chez ses patients pour prévenir le risque thrombo-embolique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Mattichak SJ , Reed PS , Gallagher MJ , Boura JA , O'Neill WW , Kahn JK . <i>Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. J Interv Cardiol</i> .2005 ; 18 (3): 163 - 166
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de la warfarine au traitement antiplaquettaire chez des patients traités par coronarographie et pose de stent après infarctus du myocarde (IDM)
Méthode	Essai rétrospectif, monocentrique
Participants	82 patients hospitalisés entre juin et décembre 2001 pour IDM avec élévation du segment ST, ayant bénéficiés d'une coronarographie, d'une reperfusion mécanique puis d'une pose de stent, et qui ont survécu après la sortie de l'hôpital
Interventions et comparateur	Répartis après coronarographie entre: <ul style="list-style-type: none"> - Groupe warfarine plus bithérapie antiplaquettaire, 40 patients - Groupe bithérapie antiplaquettaire seule, 42 patients Durée d'analyse après coronarographie 1 an
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Récidive d'IDM à 6 mois de la sortie Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Accident vasculaire cérébral (AVC) majeur - Hémorragies mineures et majeures - décès
Résultats	Aucun résultat significatif mis à part une augmentation du taux de transfusion dans le groupe warfarine plus bithérapie antiplaquettaire (21 % contre 3.5 %, p=0.028). L'essai retrouve une tendance non significative de récurrence d'IDM plus élevée dans ce même groupe
Conclusion	La warfarine combinée au traitement bi plaquettaire ne réduit pas la récurrence d'IDM après coronarographie et pose de stent pour IDM, et augmente de manière significative le taux de transfusion de sang

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		non		Etude rétrospective
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		non		Etude rétrospective
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		non		Etude rétrospective
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		non		Etude rétrospective
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, for the CLARITY–TIMI 28 Investigators. <i>Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation</i> . N Engl J Med 2005;352:1179 –1189
Objectif	Evaluer le bénéfice de l'ajout de clopidogrel au traitement fibrinolytique standard, chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (SCA ST+)
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, multicentrique, en double aveugle, contre placebo, en intention de traiter
Participants	3491 patients âgés de 18 à 75 ans ayant présenté dans les 12 heures précédent la randomisation un SCA ST+
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe clopidogrel (300 mg en dose de charge puis 75 mg/jour) plus traitement fibrinolytique standard comprenant l'aspirine (150 à 325 mg le premier jour puis 75 à 162 mg/jour), 1752 patients - Groupe placebo plus traitement fibrinolytique standard dont l'aspirine aux mêmes posologies, 1739 patients Coronarographie faite dans les 48 à 192 heures suivant l'initiation du traitement. Suivi total de 30 jours pour recueil de l'ensemble des critères de jugement
Critères de jugement	Principaux : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ Critère composite : grade du flux TIMI à l'angiographie, décès toutes causes avant l'angiographie, récurrence d'IDM avant l'angiographie - 2/ Décès ou récurrence d'IDM à partir du 8^e jour jusqu'au terme du suivi pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie Critères de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Taux de saignement majeur après coronarographie jusqu'au dernier jour de suivi, ou à partir du 8^e jour pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie
Résultats	Critères principaux : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ 15 % dans le groupe clopidogrel contre 21.7 % dans le groupe placebo (OR 0.64, IC 95 0.53-0.76, p< 0.001) - 2/ 11.6 % contre 14.1 % à 30 jours (OR 0.80, IC 95 0.65-0.97, p=0.03) Pas de différence significative pour les critères de sécurité
Conclusion	L'ajout de clopidogrel au traitement fibrinolytique standard, comprenant de l'aspirine, chez des patients de 18 à 75 ans, diminue significativement la survenue de complications ischémiques et améliore le taux de perméabilité de l'artère responsable de l'IDM

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Ordinateur central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	oui			Etude contre placebo
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Flux TIMI évalué par un angiographiste masqué du traitement reçu Idem pour les critères de sécurité
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			99.9 % de suivi

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Albers GW, Diener H-C, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. <i>Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial.</i> JAMA. 2005 Feb 9;293(6):690-8.
Objectif	Comparer la sécurité et l'efficacité du ximelagatran à la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque d'AVC et d'embolie systémique.
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique (409 hôpitaux) en intention de traiter Suivi moyen 20 mois pour les deux groupes.
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg Age >75 ans AVC, AIT, ou embolie systémique Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne Age 65 ans ou plus et le diabète sucré N=3922
Interventions	Ximelagatran 36 mg matin et soir n=1960
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=1960
Critère de jugement	Critère primaire : AVC ou Embolie artérielle systémique Critères secondaire composites 1. AVC, Décès embolie systémique, infarctus du myocarde 2. AVC AIT embolie systémique 3. hémorragie majeure 4. Hémorragie mineure
Résultats	Critère primaire : pas de différence Warfarine n= 37/1962 (1,2% par an) vs ximelagatran n= 51/1960 (1,6% par an). P =0,13 Mortalité toute cause : pas de différence Warfarine n=123 (3,8% par an) vs n=116 ximelagatran (3,6% par an) Hémorragie majeure et mineure : Pas de différence sur l'analyse en intention de traiter Aucune différence pour aucun des critères
Conclusion	Ximelagatran n'est pas inférieur pour AVC et embolie systémique avec moins d'hémorragie

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			randomisation centralisée par un algorithme
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Le traitement a été alloué à un système masqué, interactif de réponse vocale selon un algorithme adaptatif pondéré par pays
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle avec contrôle INR pour tous les patients (même placebo)
3.2 Évaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter Perdus de vue justifié 138 patients au total

Score Jadad : 5/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Blich M, Gross B. <i>Thromboembolic prophylaxis in nonrheumatic atrial fibrillation: utilization patterns, efficacy, and complications in a long-term follow-up of community patients</i> . Int J Cardiol. 2004 Jul;96(1):89–95.
Objectif	<ol style="list-style-type: none"> 1. Définir l'incidence des événements thromboemboliques chez les patients atteints d'ACFA chronique. 2. Définir les modes d'utilisation de l'association l'anticoagulant et traitement antiplaquettaire pour la prophylaxie thrombo-embolique chez ACFA 3. Définir l'efficacité et les complications de ces traitements. 4. Identifier les patients non éligible aux traitements anticoagulants 5. Identifier les facteurs de risque du risque thrombo-embolique et du risque hémorragique
Méthode	Etude de cohorte rétrospective Durée de suivi moyen 28 mois
Participants	Patient porteur d'ACFA. N=506
Interventions	Warfarine (INR 2,0-3,0) Aspirine 325 mg/j Aspirine 100 mg/j Warfarine plus aspirine 100mg
Comparateur	Pas de traitement
Critère de jugement	<u>Critère primaire :</u> Evènement thrombo-embolique Hémorragie
Résultats	Pas de résultats interprétables
Conclusion	La warfarine à dose ajustée est recommandé chez ses patients pour prévenir le risque thrombo-embolique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Burton C, Isles C, Norrie J, Hanson R, Grubb E. <i>The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study</i> . Br J Gen Pract. 2006 Sep;56(530):697–702.
Objectif	Comparer le taux de complication chez des patients porteur d'une ACFA en prévention primaire par warfarine selon le taux d'INR
Méthode	Etude de cohorte rétrospective Durée de suivi moyen 3,55 années
Participants	Patient porteur d'ACFA., N=601, Groupe 1 moins de 75 ans n=260, Groupe 2 plus de 75 ans n=341
Interventions	Warfarine (INR 2,0-3,0) Antiagrégant plaquettaire
Comparateur	Pas de traitement
Critère de jugement	<u>Critères primaires :</u> AVC, Hémorragie, décès
Résultats	<u>AVC</u> Groupe 1 Pas de traitement n=4, Aspirine n=4, Warfarine n= 7 Groupe 2 Pas de traitement n=12, Aspirine n=17, Warfarine n= 7 <u>Décès</u> Groupe 1, Pas de traitement n=21, Aspirine n=25 OR 0,68 (0,37-1,26), Warfarine n= 27 OR 0,4 (0,22-0,73) Groupe 2 Pas de traitement n=76, Aspirine n=71 OR 0,63 (0,44-0,91), Warfarine n= 43 OR 0,40 (0,34-0,77) <u>Hémorragie grave</u> Groupe 1 Pas de traitement n=2, Aspirine n=5, Warfarine n= 15 Groupe 2 Pas de traitement n=4, Aspirine n=9, Warfarine n= 10
Conclusion	La warfarine à dose ajustée est recommandé chez ces patients pour prévenir le risque thrombo-embolique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Burton C, Isles C, Norrie J, Hanson R, Grubb E. <i>The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study</i> . Br J Gen Pract. 2006 Sep;56(530):697–702.
Objectif	Comparer la sécurité et l'efficacité du Ximelagatran à la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque d'AVC ischémique et établir sa non infériorité.
Méthode	Analyse post hoc de SPORTIF III et V qui sont un essai randomisé contrôlé multicentrique en intention de traiter (III est une étude ouverte le V une étude en double aveugle) Suivi moyen 11,5 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg, Age >75 ans , AVC, AIT, ou embolie systémique Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) , Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne , Age65 ans ou plus et le diabète sucré N=7329 Attention l'analyse se fait sur une méta-analyse groupant SPORTIF III et V mais non cité dans la bibliographie (de plus article indisponible avec nos deux codes)
Interventions	Ximelagatran 36 mg matin et soir n=3664
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=3665
Critère de jugement	Critère primaire : Hémorragie toute gravité (mineure et majeure) Critère secondaire composite 1. décès par hémorragie 2. facteurs de risque de saignements
Résultats	<u>Critère primaire</u> : en faveur Ximelagatran Warfarine n= 1453/3665 (38,82% par an) vs Ximelagatran n= 1217/3664 (31,75% par an). RRR 18,2% par an (13,0-23,1), p <0,001 <u>Hémorragie majeure</u> : en faveur Ximelagatran Warfarine n=136/3665 (2,68% par an) vs n=98/3664 Ximelagatran (2,01% par an) RRR 25,1% (3,2-42,1) p = 0,03 <u>Hémorragie intracrânienne</u> Warfarine n=11/3665 (0,19% par an) vs n=7/3664 Ximelagatran (0,12% par an) RRR 36,8% (-75,0-61,0) p = 0,35 <u>Pas de différence sur les hémorragies fatales</u> Hémorragie majeure : Warfarine n=11/136 (8,09%) vs n=8/98 Ximelagatran (8,16%) p=0,98 Hémorragie intracrânienne Warfarine n=5/11 (45,4%) vs n=5/7 Ximelagatran (71,4%) p=0,37 RRR= réduction relative du risque
Conclusion	Le Ximelagatran a un risque hémorragique plus faible que la warfarine à dose ajustée

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. <i>Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial</i> . Stroke. 2006 Feb;37(2):447–51.
Objectif	Evaluer l'efficacité de l'aspirine à faible dose pour améliorer le pronostic des patients à faible risque FANV dans un essai multicentrique prospectif randomisé.
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique (13 centres 76 hopitaux affiliés dans 1 pays) en intention de traiter Etude arrêtée car risque hémorragique plus fort avec aspirine et pas de bénéfice sur stroke Suivi =810 jours
Participants	Patients porteurs ACFA diagnostiqué sur ECG depuis 12 mois n= 871
Interventions	Aspirine dose 150 et 200 mg n=426
Comparateur	controle n=445
Critère de jugement	Critère primaire : décès d'origine cardiovasculaire, AVC, AIT. Critères secondaires décès non cardio-vasculaire, hémorragie intracrânienne, hémorragie majeure l'embolisation périphérique.
Résultats	Arrêt de l'étude du fait du sur risque hémorragique sans bénéfice sur le critère principal <u>Critère primaire</u> : Aspirine 27/426 (3,1% par an) vs 23 (2,4% par an) contrôle groupe Critère secondaire : Aspirine n=7/426 (1,6%) par rapport au groupe de contrôle (2 patients; 0,4 Le traitement par l'aspirine a conduit à une augmentation de 42% du risque (0,85% 2,40%, p = 0,185)
Conclusion	Pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints FANV, l'aspirine de 150 à 200 mg par jour ne semble pas être efficace ou sécuritaire.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			fiches d'instructions envoyées par le bureau exécutif de l'Université d'Osaka
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Oui pas accès à la séquence de randomisation
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas En double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	pas accès à la séquence de randomisation
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al. <i>Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding.</i> J Invasive Cardiol . 2006 ; 18 (4): 162 - 164
Objectif	Comparer les risques de saignements chez des patients nécessitant une trithérapie antithrombotique, par rapport à la bithérapie, après coronarographie et pose de stent
Méthode	Essai rétrospectif monocentrique
Participants	107 patients ayant une indication d'anticoagulation chronique et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent, et 107 patients témoins ayant une coronarographie et pose de stent.
Interventions et comparateur	Répartis entre - Groupe 1, warfarine plus aspirine plus clopidogrel, 107 patients - Groupe 2, aspirine plus clopidogrel (groupe témoin), 107 patients Durée de suivi dans le groupe 1, 21 +/- 114 jours, dans le groupe 2 250 +/- 137 jours
Critères de jugement	Saignements : - Majeurs - mineurs
Résultats	- Plus d'hémorragies majeures (6.6 % contre 0 %, p=0.014) et mineures (14.9 % contre 3.8 %, p=0.01) dans le groupe trithérapie - Analyse multivariée, la trithérapie est un facteur indépendant prédictif de saignement (HR 5.44, IC 2.03-14.53, p=0.001)
Conclusion	La trithérapie après coronarographie et pose de stent augmente significativement le risque d'hémorragie comparée à la bithérapie antiplaquettaire

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Etude rétrospective
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Etude rétrospective
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude rétrospective
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Etude rétrospective
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article Auteur	Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, et al. <i>Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials</i> . Am Heart J. 2006 Nov;152(5):967-73.
Objectif	Comparer la sécurité et l'efficacité de l'association aspirine anticoagulant dans la prévention du risque d'AVC ou d'événements cardiovasculaire et d'évaluer le risque hémorragique de cette association.
Méthode	SPORTIF V Essai randomisé contrôlé double aveugle multicentrique (409 sites 23 pays) en intention de traiter (Mais en fait méta-analyse avec hétérogénéité entre les 2 essais p=0,026) Suivi moyen 16,1 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation N=1012 Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg, Age >75 ans, AVC, AIT, ou embolie systémique, Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive), Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne, Age 65 ans ou plus et le diabète sucré
Interventions	Ximelagatran 36 mg matin et soir plus aspirine n=531
Comparateur	Warfarine INR (2-3) plus aspirine n=481 Warfarine seule n= 3172 Ximelagatran seul n=3120
Critère de jugement	Critère primaire : AVC (ischémique ou hémorragique) et/ou Embolie artérielle systémique Critère secondaire composite 1. hémorragie majeures et mineures, 2. infarctus du myocarde 3. Décès
Résultats	Critère primaire : pas de différence statistique Warfarine 1,5% par an vs Warfarine +aspirine 1,7% par an p =0,71 Infarctus du myocarde : pas de différence Warfarine 1,0% par an vs Warfarine +aspirine 0,6% par an p =0,40 Décès : Warfarine 2,5% par an vs Warfarine +aspirine 2,6% par an p =0,84 Hémorragie majeure : en faveur warfarine seule Warfarine 2,3% par an vs Warfarine +aspirine 3,9% par an p =0,01 Hazard ratio 1,58 (1,01-2,49) p=0,05 Hémorragie majeure et mineure : en faveur warfarine seule Warfarine 36,8% par an vs Warfarine +aspirine 62,8% par an p <0,01
Conclusion	Recommandations en faveur de la warfarine seule

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			randomisation en utilisant un voice response interactive aveugle système par stratification
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Le traitement a été alloué à un système masqué, interactif de réponse vocale selon un algorithme adaptatif pondéré par pays
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Warfarine double placebo avec contrôle INR introduit chez ximelagatran
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	En intention de traiter Perdus de vue

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Diener H-C, Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. <i>Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies.</i> Cerebrovasc Dis. 2006;21(4):279-93.
Objectif	Comparer la sécurité et l'efficacité du Ximelagatran à la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque d'AVC ischémique et établir sa non infériorité.
Méthode	SPORTIF V Essai randomisé contrôlé double aveugle multicentrique (409 sites 23 pays) en intention de traiter (Mais en fait méta-analyse avec hétérogénéité entre les 2 deux essais p=0,026) Suivi 18,5 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation N=7329 Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg, Age >75 ans , AVC, AIT, ou embolie systémique , Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) , Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne , Age 65 ans ou plus et le diabète sucré
Interventions	Ximelagatran 36 mg matin et soir n=3664
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=3665
Critère de jugement	Critère primaire : AVC ou Embolie artérielle systémique Critères secondaire composites 1. hémorragie majeures et mineures, 2. arrêt du traitement, 3. accident ischémique cérébral, AIT, et d'embolie systémique, 4. Décès, accident vasculaire cérébral, embolie systémique, et infarctus aigu du myocarde
Résultats	<u>Critère primaire</u> : pas de différence statistique ximélagatran 2,83%/an vs 3,27% / an warfarine, p = 0,625 <u>AVC mortels ou invalidants</u> : pas de différence Ximélagatran 0,55% / an vs warfarine 0,46% / an avec p = 0,510 <u>Hémorragie majeure</u> : pas de différence ximélagatran 1,88% / an vs warfarine 2,46% / an p = 0,054. Aucune différence pour aucun des critères <u>Hémorragie majeure et mineure</u> : en faveur ximélagatran ximélagatran 31,7% / an vs warfarine 38,7% / an p <0,0001
Conclusion	Ximélagatran n'est pas inférieur pour AVC et embolie systémique avec moins d'hémorragie Attention gros biais hétérogénéité non expliqué méta-analyse cachée en sommation

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			randomisation en utilisant un voix réponse interactive aveugle système
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Le traitement a été alloué à un système masqué, interactif de réponse vocale selon un algorithme adaptatif pondéré par pays
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Warfarine double placebo avec contrôle INR introduit chez ximelagatran
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter Perdus de vus justifié

Score Jadad : 5/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, et al. <i>Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease</i> . N Engl J Med. 19 juill 2007;357(3):217-227
Objectif	Déterminer si le traitement anticoagulant oral combiné au traitement antiplaquettaire est supérieur au traitement antiplaquettaire seul chez des patients atteints d'une artériopathie périphérique
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, contrôlé, multicentrique, ouvert
Participants	2061 patients, femmes et hommes de 35 à 85 ans ayant une artériopathie périphérique (définie comme une artériopathie des membres inférieurs, une artériopathie carotidienne, ou de l'artère sous-claviculaire). Patients exclus si indication d'anticoagulant oral pré-existante, saignement actif, haut risque hémorragique, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent l'inclusion, dialyse
Interventions et comparateur	Randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - groupe anticoagulant oral, 1080 patients (warfarine et acénocoumarol, INR 2-3, phase de pré-inclusion de 2 à 4 semaines pour équilibrer l'INR) plus antiagrégant plaquettaire (aspirine 81 à 325 mg par jour, ou ticlopidine ou clopidogrel) - groupe antiagrégant plaquettaire seul, 1081 patients Durée de suivi 2.5 à 3.5 années
Critères de jugement	Principaux <ol style="list-style-type: none"> 1. Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique(AVCi), mort d'origine cardiovasculaire 2. Infarctus du myocarde, AVCi, ischémie artérielle périphérique ou coronarienne sévère, conduisant à une intervention ou à une mort d'origine cardiovasculaire Secondaires Saignements mineurs, modérés, mettant la vie en danger
Résultats	Critère de jugement principal numéro 1 : pas de différence significative entre le groupe association contre le groupe monothérapie RR 0.92 (0.73-1.16) p= 0.48 Critère de jugement principal numéro 2 : idem, RR 0.91 (0.74-1.12) p=0.37 Critères de jugements secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative des saignements mettant la vie en danger dans le groupe association RR 3.41 (1.84-6.35) p< 0.001 - Idem pour les saignements modérés RR 2.82 (1.43-5.58) p=0.002 - Idem pour les saignements mineurs RR 3.63 (3.01-4.38) p< 0.001
Conclusion	L'association d'un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire chez des patients atteints d'une artériopathie périphérique n'est pas plus efficace que le traitement antiagrégant plaquettaire seul, et est responsable d'une augmentation significative du risque de saignements modérés et mineurs, mettant la vie en danger.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Etude décrite comme randomisée, processus non précisé
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Par ordinateur central
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Critères de jugement principaux et secondaires analysés par un comité indépendant de cliniciens
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, et al. <i>Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving longterm warfarin therapy</i> . Pharmacotherapy. 2007; 27(5): 691- 696
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'association d'aspirine, clopidogrel et warfarine après coronarographie et pose de stent, ainsi que les caractéristiques des patients qui augmentent le risque hémorragique
Méthode	Essai rétrospectif, analyse de cohorte
Participants	194 patients bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent et recevant un traitement antithrombotique
Interventions et comparateur	Répartis entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe test, traité par l'association de warfarine, aspirine et clopidogrel, 97 patients - Groupe contrôle, recevant aspirine et clopidogrel, 97 patients Durée de suivi moyenne 182 jours
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure (saignement rétro-péritonéal, intra-crânial, intra-oculaire, ou nécessitant une intervention chirurgicale hémostatique, ou nécessitant une transfusion d'au moins un culot globulaire, ou étant responsable d'un abaissement de l'hémoglobininémie de 3g/l)
Résultats	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - 14 hémorragies majeures dans le groupe test contre 3 dans le groupe contrôle - INR moyen 3.4 - HR 5, IC 95 1.4-17.8, p=0.012 Dose d'aspirine, âge sexe, indice de masse corporelle, antécédent d'hypertension artérielle, de diabète n'avaient pas d'effet significatif sur le risque d'hémorragie majeure
Conclusion	La warfarine est un facteur prédictif indépendant d'hémorragie majeure après coronarographie et pose de stent, chez des patients traités par aspirine et clopidogrel

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article Auteur	Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. <i>Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study)</i> . Am J Cardiol. 2007 Nov 1;100(9):1419–26.
Objectif	Identifier la dose efficace de dabigatran chez des patients porteur d'une ACFA à haut risque thrombo-embolique en fonction du risque hémorragique et du risque thrombo-embolique
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique (53 centres dans 4 pays différents) en double aveugle pour le dabigatran mais ouvert pour l'aspirine et la warfarine Suivi 0,83 année
Participants	Patients porteurs d'ACFA à haut risque thrombo-embolique avec une pathologie coronaire associé à au moins un des facteurs de risque suivants : HTA traitée, Diabète (1 ou 2), Insuffisance cardiaque symptomatique ou avec FEVG<40%, Antécédents AVC ou AIT, Age > 75 ans N=502
Interventions	9 groupes : Dabigatran (deux fois par jour) 50 mg n= 105, 150 mg n=166 , 300 mg n=161 Associés respectivement à : pas d'aspirine, aspirine 81 mg par jour , aspirine 325 mg/j
Comparateur	anticoagulant oral warfarine (INR 2,0-3,0) n= 70
Critère de jugement	<u>Critère primaire composite :</u> Hémorragie majeure AVC <u>Critère secondaire composite :</u> Hémorragie majeure ou mineure
Résultats	<u>Hémorragie majeure</u> Dabigatran 300 mg + aspirine (81 mg et 300mg) n= 4/64 vs dabigatran 300 mg n=0/105 p<0,02 Hémorragie (majeure ou mineure) Dabigatran 300 mg + aspirine (81 mg et 300mg) n= 25/64 vs dabigatran 300 mg n=14/105 p<0,0003 Dabigatran 300 mg n=37/169 vs dabigatran 50 mg n=7/107 p=0,0002 Dabigatran 150 mg n=30/169 vs dabigatran 50 mg n=7/107 p=0,01 Dabigatran 50 mg n=7/107 vs Warfarine n=12/70 p=0,044 <u>Evénements thromboemboliques</u> 2 patients avec dabigatran 50mg Pas d'analyse statistique
Conclusion	Pas de conclusion du fait du manque de puissance de l'étude. Attente des résultats de RE-LY

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Randomisation en stratification selon un ratio prédéfini 6 : 9 : 9 : 4
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas en aveugle pour aspirine
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité indépendant pour l'évaluation des hémorragies et des événements thromboemboliques
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. <i>Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting</i> . Eur Heart J. 2007; 28 (6): 726 – 732.
Objectif	Evaluer les différents traitements antithrombotiques après coronarographie et pose de stent, chez des patients nécessitant un traitement anticoagulant au long cours
Méthode	Essai rétrospectif, multicentrique
Participants	Tous les patients ayant une indication d'anticoagulation long terme et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent, entre 2003 et 2004
Interventions et comparateur	Comparaison de deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> - 219 patients dans le groupe test, recevant de la warfarine +/- un autre traitement antithrombotique (aspirine, clopidogrel) - 219 patients dans le groupe contrôle, ne recevant qu'un traitement antiplaquettaire, en mono ou bithérapie Durée de suivi 12 mois INR 2.9 en moyenne.
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Critère composite de décès, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation de la coronaire concernée, thrombose de stent à 12 mois Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure - Accident vasculaire cérébral
Résultats	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement par warfarine est un facteur prédictif de survenue du critère principal (OR 1.7, IC 95 1.0-3.0, p=0.05) Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement par warfarine est un facteur prédictif de survenue d'hémorragie majeure (OR 3.4, IC 95 1.2-9.3, p=0.02)
Conclusion	Quelque soit la combinaison utilisée, le traitement par warfarine n'est pas en faveur d'un bon pronostic comparé au traitement antiplaquettaire seul ou en association. La combinaison de warfarine et d'aspirine après coronarographie et pose de stent ne semble pas être un traitement adéquat.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article Auteur	Pengo V, Palareti G, Cucchini U, Molinatti M, Del Bono R, Baudo F, et al. <i>Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP)</i> . Clin Appl Thromb Hemost. 2007 Jul;13(3):241–8.
Objectif	Evaluer l'association faible dose warfarine et aspirine vs warfarine pendant les 6 premiers mois après une pose de prothèse valvulaire mécanique
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique prospectif randomisation en bloc Durée de suivi 6 mois
Participants	198 patients : 105 femmes 93 hommes Exclus porteur de pontage coronaire et intolérant aux antiagrégants plaquettaires et allergique aspirine
interventions	anticoagulant oral (INR 2,0-3,0) et aspirine 100 mg/jour n=94
comparateur	anticoagulant oral (INR 3,0-4,5) n=104
Critère de jugement	Mortalité vasculaire Évènement thromboembolique Hémorragie majeure
Résultats	Évènement thromboembolique : OR 0,37 (0,01-9,07) Mortalité : OR 3,35 (0,13-83,31) Hémorragie majeure : OR 2,27 (0,41-12,67)
Conclusion	Pas d'infériorité à LDW + aspirine

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Non Double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Fait en arbitrage
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener H-C, et al. <i>Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials</i> . Stroke. 2007 Mar;38(3):874–80.
Objectif	Evaluer la non infériorité du Ximelagatran à la warfarine chez les patients aux antécédents d'AVC ou d'AIT par rapport à ceux sans ces antécédents.
Méthode	Analyse post hoc de SPORTIF III et V qui sont des essais randomisés contrôlés multicentrique en intention de traiter. (III est une étude ouverte le V une étude en double aveugle) Suivi moyen 11,5 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation. N=7329 Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg, Age >75 ans, AVC, AIT, ou embolie systémique, Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive), Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne, Age 65 ans ou plus et le diabète sucré Répartition en deux groupes Groupe 1 antécédents AVC AIT : Ximelagatran 36 mg matin et soir n=786, Warfarine INR (2-3) n= 753 Groupe 2 pas d'antécédents d'AVC/AIT Ximelagatran 36 mg matin et soir n=2878, Warfarine INR (2-3) n= 2912 Attention l'analyse se fait sur une méta-analyse groupant SPORTIF III et V mais non cité dans la bibliographie (de plus article indisponible avec nos deux codes)
Interventions	Ximelagatran 36 mg matin et soir
Comparateur	Warfarine INR (2-3)
Critère de jugement	Critère primaire composite: Taux annuel d'AVC ischémique ou hémorragique et d'embolie systémique Critères secondaire composites : AVC hémorragique, AVC ischémique, Hémorragie, Association au traitement antiagrégant plaquettaire : aspirine < 100mg/j
Résultats	Aucune différence significative pour aucun des critères <u>Critère primaire :</u> Groupe 1 Warfarine n= 36/753 (3,27% par an (2,20-4,34) vs Ximelagatran n= 33/786 2,83% par an (1,87-3,80). p=0,625 Groupe 2 Warfarine n= 57/2912 (1,26% par an (0,93-1,59) vs Ximelagatran n= 58/2878 1,31% par an (0,97-1,64). p=0,852
Conclusion	Le Ximelagatran n'est pas inférieure à la warfarine à dose ajustée pour la prévention du risque thrombo-embolique indépendamment des antécédents d'AVC ou d'AIT dans une population.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. <i>Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V</i> . Arch Intern Med. 2007 Feb 12;167(3):239–45.
Objectif	Evaluer le rapport entre le taux d'INR et le nombre de décès, hémorragie, AVC ou embolie systémique, infarctus du myocarde chez des patients sous warfarine.
Méthode	Analyse post hoc en analyse groupée de SPORTIF III et V qui sont des essais randomisés contrôlés multicentriques en intention de traiter. (III est une étude ouverte le V une étude en double aveugle) Suivi moyen 16,6 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation. Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg Age >75 ans AVC, AIT, ou embolie systémique Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne Age 65 ans ou plus et le diabète sucré N=3665 Définition de 3 groupes Contrôle faible n=1190 moins de 60% du temps dans la cible Contrôle moyen n =1270 entre 60 à 75% dans la cible Contrôle bon n = 1190 plus de 75% du temps dans la cible Attention l'analyse se fait sur une méta-analyse groupant SPORTIF III et V mais non cité dans la bibliographie (de plus article indisponible avec nos deux codes)
Interventions	Warfarine INR (2-3)
Critère de jugement	Critères de jugement principaux : 1. AVC 2. AIT 3. Embolie systémique 4. Infarctus du myocarde Critère secondaire 1. Hémorragie
Conclusion	Un contrôle rigoureux de l'INR est en faveur d'une baisse de la mortalité global chez les patients sous warfarine à dose ajustée

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, et al. <i>Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation</i> . Circ J. 2007 May;71(5):761–5.
Objectif	Etudier l'incidence et les facteurs de risque d'hémorragies majeures dans la population japonaise de la warfarine chez des patients atteints d'ACFA non valvulaire
Méthode	Etude rétrospective sur dossier informatique d'une cohorte de patients Suivi moyen : 0,74 année
Participants	Patients japonais porteurs ACFA chronique non valvulaire. n = 667
Interventions	Groupe 1 Warfarine (INR 1,6-2,6) et aspirine n= 457
Comparateur	Groupe 2 Warfarine (INR 1,6-2,6) n= 210
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> Hémorragie majeure
Résultats	<u>Critère primaire</u> Groupe 1 n=9/457 vs groupe 2 n=3/210 Pas d'autres résultats
Conclusion	Les auteurs concluent : L'étude rétrospective est trop faible pour estimer le risque hémorragique ou d'AVC Le risque hémorragique de la warfarine semble être différent dans cette population

Risque de biais				
	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, et al. <i>Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial.</i> Lancet. 2008 Jan 26;371(9609):315–21.
Objectif	Evaluer la non infériorité de l'idraparinux aux AVK dans la prévention du risque thrombo-embolique chez les patients porteurs d'ACFA
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert en intention de traiter Suivi moyen 10,7 mois
Participants	N = 4576 patients : ACFA à haut risque thrombo-embolique avec au moins des facteurs de risque suivants : Antécédents AVC AIT ou embolie systémique HTA Insuffisance cardiaque symptomatique ou avec FEVG <40% Age > 75 ans Age > 65 associé à un diabète ou à une maladie coronaire
Interventions	Idraparinux 2,5 mg sc 1 fois par semaine N = 2283
Comparateur	anticoagulant oral (INR 2,0-3,0 n=2293
Critère de jugement	<u>Critère primaire composite :</u> AVC (ischémique ou hémorragique), embolie artérielle systémique <u>Critère secondaire :</u> Hémorragie grave Décès toute cause
Résultats	<u>Critère primaire :</u> idraparinux n=18/1922 vs AVK n=22/2107 hazard ratio 0,71, IC à 95% (0,39 -1,30) p = 0,007 pour la non infériorité <u>Critère secondaire</u> Hémorragie grave idraparinux n=74/1908 vs AVK n=29/2108 <i>pas de calcul de hazard ratio</i> Décès idraparinux n=62/1941 vs AVK n=61/2131 <i>pas de calcul de hazard ratio</i>
Conclusion	Arrêt prématuré du fait du sur-risque hémorragique de l'idraparinux. Mais pas de différence en mortalité globale donc à explorer à nouveau selon les auteurs.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Décrit : centralisée par téléphone via un système informatisé de réponse
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Décrit comme en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	En intention de traiter mais perdus de vue non intégré dans le calcul par rapport à la randomisation

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Maegdefessel L, Schlitt A , Faerber J , et al . <i>Anticoagulant and/or antiplatelet treatment in patients with atrial fi brillation after percutaneous coronary intervention. A single-center experience. Med Klin (Munich).</i> 2008 ; 103 (9): 628 - 632
Objectif	Evaluer l'efficacité de la bithérapie antiplaquettaire chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent
Méthode	Essai rétrospectif, monocentrique
Participants	159 patients atteints de fibrillation auriculaire et présentant un angor stable ou un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde ST- ou ST+)
Interventions et comparateur	Répartis entre <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1, clopidogrel plus aspirine, 103 patients - Groupe 2, clopidogrel plus aspirine plus héparine de bas poids moléculaire, 42 patients - Groupe 3, clopidogrel plus aspirine plus anticoagulant oral, 14 patients Duré de suivi 1.4 ans en moyenne INR non précisé.
Critères de jugement	Critère composite, accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi), infarctus du myocarde (IDM), décès d'origine cardio-vasculaire, hémorragie sévère)
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	Le traitement antithrombotique optimal après coronarographie et pose de stent chez des patients atteints de fibrillation auriculaire reste indéfini.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article	Manzano-Fernández S , Pastor FJ , Marín F , et al . <i>Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fi brillation undergoing percutaneous coronary artery stenting</i> .Chest. 2008 ; 134 (3): 559 - 567
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la trithérapie antithrombotique (aspirine, clopidogrel, warfarine), comparé à la bithérapie antiplaquettaire classique, après coronarographie et pose de stent, chez des patients nécessitant un traitement anticoagulant
Méthode	Essai rétrospectif
Participants	104 patients atteints d'une fibrillation auriculaire et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent
Interventions et comparateur	Répartis entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe test, trithérapie antithrombotique dont un anticoagulant, 51 patients - Groupe témoin, traitement antiplaquettaire seul ou associé, sans anticoagulant, 53 patients Durée de suivi 12 mois
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure (fatale, baisse de l'hémoglobinémie ≥ 4 g/l, nécessité de transfusion d'au moins 2 culots globulaires, intervention chirurgicale hémostatique, hémorragie intra-crâniale ou rétropéritonéale) - Divisée en hémorragie précoce (dans les 48 heures suivant la coronarographie) et tardive (après 48 heures) Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Décès d'origine cardio-vasculaire - Infarctus du myocarde - Revascularisation - Thrombose de stent - Complication thrombo-embolique
Résultats	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative pour les hémorragies précoces - Plus d'hémorragie tardive dans le groupe trithérapie (21.6 % contre 3.8 %, p=0.006) - L'utilisation d'une trithérapie, la survenue d'une hémorragie précoce, et l'anémie sont trois facteurs prédictifs d'hémorragie tardive Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative
Conclusion	L'utilisation d'un traitement anticoagulant après coronarographie et pose de stent chez des patients atteints d'une fibrillation auriculaire augmente le taux d'hémorragie majeure

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel écrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article	Rossini R, Musumeci G , Lettieri C , et al . <i>Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy.</i> Am J Cardiol . 2008 ; 102 (12): 1618 - 1623
Objectif	Evaluer les résultats de la trithérapie antithrombotique au long cours après coronarographie et pose de stent, et comment ceux-ci peuvent être influencés par un INR cible bas
Méthode	Essai rétrospectif
Participants	102 patients nécessitant une anticoagulation au long cours (valves mécaniques excluent) et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent
Interventions et comparateur	Comparaison de : - 102 patients recevant un anticoagulant (INR 2-2.5), de l'aspirine et du clopidogrel - A 102 patients recevant de l'aspirine et du clopidogrel Durée de suivi 18 mois
Critères de jugement	Critère principal : - Hémorragie majeure et mineure Critère secondaire : - Evènements cardio-vasculaires majeurs (décès toute cause, accident vasculaire cérébral ischémique non fatal, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation, thrombose de stent)
Résultats	Pas de résultat significatif entre les deux groupes Le risque hémorragique est plus faible lorsque l'INR est dans la zone recommandé comparé à des patients présentant un INR plus élevé (4.9 % contre 33 %, p=0.00019)
Conclusion	Pour les patients nécessitant une trithérapie antithrombotique et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent, viser un INR bas permet de limiter le risque hémorragique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article	Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA , et al . <i>Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis.</i> J Am Coll Cardiol. 2008 ; 51 (8): 818 - 825
Objectif	Présenter une série de cas de 426 patients atteints d'une fibrillation auriculaire et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent, et en analyser les caractéristiques démographiques, les risques d'accident vasculaires cérébraux, les traitements antithrombotiques utilisés, les complications hémorragiques, emboliques, et les événements cardiaques majeurs (décès, infarctus du myocarde, revascularisation)
Méthode	Essai rétrospectif, multicentrique
Participants	373 patients ayant une fibrillation auriculaire et bénéficiant d'une coronarographie avec pose d'au moins un stent, entre janvier 2001 et décembre 2006
Interventions et comparateur	Répartis entre : - Groupe anticoagulant (coumadine) plus antiplaquetaires (aspirine et clopidogrel), 195 patients - Groupe antiplaquettaire (aspirine et clopidogrel), 178 patients Durée de suivi 595 jours en moyenne
Critères de jugement	Critère principal : - Evénements cardiaques majeurs : décès, infarctus du myocarde, revascularisation de la coronaire stentée Critère secondaire : - Effets secondaires majeurs : hémorragie, accident vasculaire cérébral ischémique
Résultats	- Critère primaire plus élevé dans le groupe antiplaquetaires seuls (26.5 % contre 38.7 %, HR 4.9, IC 95 21.7-11.1, p<0.01) - Mortalité plus élevée dans le groupe antiplaquetaires seuls (17.8 % contre 27.8 %, HR 3.43, IC 95 1.61-7.54, p=0.0202)
Conclusion	Cette étude montre l'effet protecteur du traitement anticoagulant ajouté aux traitements antiplaquetaires contre les événements cardiaques majeurs, après coronarographie et pose de stent chez les patients en fibrillation auriculaire

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Etude rétrospective
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Etude rétrospective
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		Etude rétrospective
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Etude rétrospective
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article	Sarafoff N, Ndrepepa G, Mehilli J , et al . <i>Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation</i> . J Intern Med. 2008 ; 264 (5) : 472 - 480
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la trithérapie antithrombotique (antiplaquettaire et anticoagulante), comparées à la bithérapie antiplaquettaire, après coronarographie et pose de stent actif, chez des patients nécessitant une anticoagulation au long court
Méthode	Etude cas-témoin, prospective, non randomisée, ouverte, multicentrique
Participants	515 patients sous anticoagulant au long cours (> 6 mois) au moment de la coronarographie, recrutés entre aout 2002 et juin 2007
Interventions et comparateur	Répartis, selon des critères cliniques et échographiques, entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe test, aspirine (100 mg deux fois par jour), clopidogrel (75 mg/jour), coumadine (INR 2-2.5), 306 patients - Groupe témoin, (aspirine (100 mg deux fois par jour), clopidogrel (75 mg/jour), 209 patients Pour les deux groupes, une fois le délai nécessaire du traitement spécifique au stent dépassé, si le clopidogrel pouvait être arrêté, les patients étaient mis sous anticoagulant plus aspirine Durée de suivi deux ans
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Décès toutes causes, infarctus du myocarde (IDM), thrombose de stent, accident vasculaire cérébral (AVC) Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure et mineure - Décès - IDM - AVC - Thrombose de stent
Résultats	Aucun résultat significatif
Conclusion	Chez des patients nécessitant une anticoagulation au long cours et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent actif, et avec l'aide de critères cliniques et échographiques, l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire ou d'une trithérapie antithrombotique comprenant un anticoagulant semble efficace et sûre.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrits comme en aveugle (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugement faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Non décrit

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) étude cas-témoin

Article Auteur	Teitelbaum JS, von Kummer R, Gjesdal K, Kristinsson A, Gahn G, Albers GW, et al. <i>Effect of ximelagatran and warfarin on stroke subtypes in atrial fibrillation</i> . Can J Neurol Sci. 2008 May;35(2):160–5.
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité du Ximelagatran face à la warfarine chez les patients des études SPORTIF III et V ayant subi un AVC d'origine cardiaque par rapport à ceux ayant subi un AVC d'origine non cardiaque.
Méthode	Analyse post hoc en analyse groupée de SPORTIF III et V qui sont des essais randomisés contrôlés multicentriques en intention de traiter. (III est une étude ouverte le V une étude en double aveugle) Suivi moyen 16,6 mois
Participants	Fibrillation auriculaire non valvulaire persistante ou paroxystique vérifié par au moins 2 ECG, dont l'un a été effectué dans les 2 semaines avant la randomisation. N=7329 Un ou plusieurs des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral suivants: HTA mais <180/100 mm Hg, Age >75 ans , AVC, AIT, ou embolie systémique , Dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <40% ou symptomatique d'insuffisance cardiaque congestive) , Age de 65 ans ou plus associé à une maladie coronarienne , Age 65 ans ou plus et le diabète sucré
Interventions	Ximelagatran 36 mg deux fois par jour n=61
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=78
Critère de jugement	<u>Critères de jugements principaux :</u> 1. AVC cardiaques 2. AVC non cardiaque 3. AVC ischémique d'origine inconnue 4. Hémorragie intracrânienne
Résultats	<u>Critère de jugements principaux</u> Hémorragie intracrânienne Warfarine n=9/78 vs Ximelagatran n=5/61 Différence -0,08 (-0,22-0,07) p=0,32 AVC cardio embolique Warfarine n=24/78 vs Ximelagatran n=19/61 Différence -0,08 (-0,34-0,17) p=0,54 AVC non cardio embolique Warfarine n=19/78 vs Ximelagatran n=28/61 Différence 0,20 (-0,07-0,47) p=0,15 AVC ischémique d'origine inconnue Warfarine n=27/78 vs Ximelagatran n=9/61 Différence -0,35(-0,58-0,11) p<0,01
Conclusion	Les auteurs concluent que malgré le fait que ce médicament a été retiré du marché, le contrôle du risque embolique sur les AVC est équivalent à la warfarine.

Risque de biais				
	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. <i>Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation</i> . N Engl J Med. 2009 May 14;360(20):2066–78.
Objectif	Evaluer l'efficacité de l'association Clopidogrel + aspirine pour diminuer le risque cardiovasculaire des patients porteur d'une ACFA
Méthode	Essai randomisé contrôlé contre placebo double aveugle multicentrique (580 centres 33 pays) en intention de traiter Suivi 3,6 ans
Participants	Patients porteurs ACFA chronique ou avec 2 épisodes transitoires lors des 6 derniers mois inéligible à un traitement par AVK. N=7554 AVEC avoir au moins un des facteurs de risque: âge > 75 ans HTA traitée, AVC ou AIT, embolie systémique système nerveux non central, une fraction d'éjection ventriculaire est < 45%
Interventions	Clopidogrel 75mg + Aspirine 75-100 mg n=3782
Comparateur	Aspirine 75-100 mg + placebo N=3772
Critère de jugement	Critère primaire composite : événement vasculaire majeur AVC, infarctus du myocarde, embolie artérielle, décès de cause vasculaire Critères secondaires AVC Hémorragie majeure
Résultats	Evènement vasculaire majeur : n= 832/3782 6,8% par an vs n=924/3772 7,6% RR 0,89 (0,81-0,98) p=0,01 Diminution du risque d'AVC : n=296/3782 (2,4% par an vs) n=408 (3,3% par an) RR 0,72 (0,62-0,83) p<0,001 Infarctus du myocarde : n=90/3782 (0,9% par an) vs n=115/3772 (0,9% par an) RR 0,78 (0,59-1,03) p=0,08 Hémorragie majeure : n=251/3782 (2,0% par an) vs n=162/3772 (1,3% par an) RR 1,57 (1,29-1,92) p< 0,001
Conclusion	L'association diminue le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients porteur d'ACFA en augmentant le risque hémorragique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Central automatisé système interactif de réponse vocale, en un rapport de 1:1,
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Oui bien décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Traitement en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Evaluation des critères de jugement en aveugle
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Description et analyse en intention de traiter

Score Jadad : 5/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, et al. <i>Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial</i> . Circulation. 9 juin 2009;119(22):2877-2885.
Objectif	Evaluer la sécurité de l'apixaban, à différentes doses, en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu (SCA), associé au traitement de référence
Méthode	Essai thérapeutique de phase II, multicentrique, en double aveugle, contre placebo
Participants	1691 patients de 18 à 90 ans, traités pour un SCA, avec ou sans élévation du segment ST, cliniquement stables
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - 1/ Groupe placebo, 599 patients - 2/ Groupe apixaban 2.5 mg 2 fois par jour, 315 patients - 3/ Groupe apixaban 10 mg 1 fois par jour, 315 patients - 4/ Groupe apixaban 10 mg 2 fois par jour, 244 patients - 5/ Groupe apixaban 20 mg 1 fois par jour, 218 patients Tous les patients reçoivent le traitement de référence du SCA, comprenant de l'aspirine (≤ 165 mg/j). Durée de suivi 26 semaines.
Critères de jugement	Critère primaire de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure ou cliniquement importante Critère secondaire d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Composite : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral ischémique, récurrence ischémique sévère
Résultats	Critère primaire : <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt prématurée de l'étude pour les groupes 4 et 5, face à la survenue d'hémorragies excessives - Augmentation non significative des hémorragies dans le groupe 2 comparé au groupe 1 (respectivement, HR 1.78, IC 95 0.61-3.48, p=0.09) - Augmentation significative des hémorragies dans le groupe 3 comparé au groupe 1 (HR 2.45, IC 95 1.31-4.61, p=0.005) Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution non significative du critère secondaire d'efficacité dans le groupe 2 comparé au groupe 1 (HR 0.73, IC 95 0.44-1.19, p=0.21) - Idem groupe 3 comparé au groupe 1 (HR 0.61, IC 95 0.35-1.04, p0.07)
Conclusion	Il existe une relation dose-dépendante entre le traitement par apixaban et la survenue de complications hémorragiques chez des patients traités pour un SCA et recevant de l'apixaban

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Voix interactive centralisée
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité de recueil des critères de jugement indépendant masqué du traitement
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			Non décrit

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Bover R, Pérez-Gómez F, Maluenda MP, Asenjo S, Pérez-Saldaña R, Igea A, et al. <i>Long-term Follow-up of Atrial Fibrillation Patients in the NASPEAF Study. Prospective Evaluation of Different Antiplatelet Treatments.</i> Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2009 Sep;62(9):992–1000.
Objectif	Evaluer efficacité et l'innocuité de la combinaison d'un antiplaquettaire et d'un traitement anticoagulant d'intensité modérée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouverte monocentrique per protocole Suivi moyen 4,92 ans
Participants	Patients porteurs ACFA diagnostiqué sur ECG N=574
Interventions	Groupe 2 Acenocoumarol INR (1,9-2,5) et Triflusal 600mg/j n=265 Groupe 3 Acenocoumarol INR (1,9-2,5) et Triflusal 300mg/j n=120 Groupe 4 Acenocoumarol INR (1,9-2,5) et Aspirine 100mg/j n=34
Comparateur	Groupe 1 Acenocoumarol INR (2,0-3,0) n=265
Critère de jugement	<u>Critère primaire composite</u> AVC (ischémique ou hémorragique), ischémie coronaire ou systémique, décès d'origine cardiovasculaire <u>Critères secondaires</u> hémorragie sévère
Résultats	<u>Survie sans évènements</u> Groupe 2 vs groupe 1 HR = 0,42 (95% CI, 0.19-0.97) <u>Critère primaire</u> Groupe 2 vs groupe 1 HR =0,33 (0,14-0,80) p=0,014 Groupe 3 vs groupe 1 HR = 1,02 p=0,957 Groupe 4 vs groupe 1 HR 0,70 p=0,569 Groupe 3 vs groupe 2 HR = 3,07 (1,11-8,50) p=0,031 Groupe 4 vs groupe 2 HR = 2,09 p=0,368 <u>Hémorragie sévère</u> Groupe 2 vs groupe 1 HR =0,61 p=0,171 Groupe 3 vs groupe 1 HR = 0,54 p=0,151 Groupe 4 vs groupe 1 HR 2,67 p=0,033 Groupe 3 vs groupe 2 HR = 0,88 p=0,825 Groupe 4 vs groupe 2 HR = 4,37 p=0,006
Conclusion	L'association AVK et antiagrégant plaquettaire semble efficace et nécessite un essai multicentrique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Pas en aveugle
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas en aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, et al. <i>Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from stenting and oral anticoagulants [stentico])</i> . Am J Cardiol 2009; 104: 338- 342.
Objectif	Evaluer la sécurité et l'efficacité d'une bithérapie antiplaquettaire, en association avec un traitement anticoagulant, chez des patients nécessitant une anticoagulation au long cours, après coronarographie et pose de stent.
Méthode	Essai thérapeutique non randomisé, prospectif, multicentrique
Participants	359 Patients sous anticoagulant et nécessitant une coronarographie
Interventions et comparateur	Répartis entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe trithérapie (INR ?, posologies non précisées), 125 patients - Groupe bithérapie antiplaquettaire, 234 patients INR non précisé.
Critères de jugement	Critère d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Thrombo-embolie artérielle et veineuse (décès, infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie pulmonaire) Critère de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Evènement hémorragique
Résultats	Critère d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative concernant le taux d'AVCi Critère de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - - augmentation de l'incidence d'hémorragies sévères et modérées dans le groupe trithérapie
Conclusion	Ces résultats montrent que l'ajout d'un traitement anticoagulant à une bithérapie antiplaquettaire augmente le risque hémorragique.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Etude non randomisée
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Etude non randomisée
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, et al. <i>Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial.</i> Eur Heart J. 2009 Aug;30(16):2019–28.
Objectif	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluer l'incidence et le délai d'apparition d'une ACFA après un Infarctus du myocarde à segment ST + 2. Décrire l'utilisation des traitements antithrombotiques en fonction du score CHADS2 3. Evaluer la prévalence de la mortalité à 90 jours chez des patients ayant eu une ACFA
Méthode	Etude post hoc de l'essai APEX-AMI Essai randomisé contrôlé double aveugle multicentrique en intention de traiter sur 5745 patients ayant subi une coronarographie per cutanée pour un infarctus du myocarde à segment ST + Suivi 17,4 mois
Participants	Patient de plus de 18 ans ayant subi une coronarographie per cutanée pour un infarctus du myocarde à segment ST + 2 groupes Groupe 1 : pas d'ACFA de novo à la sortie de l'hospitalisation Groupe 2 : ACFA de novo à la sortie de l'hospitalisation
Interventions	Pas d'intervention
Comparateur	Pas de comparateur
Critère de jugement	<u>Critère principal</u> Mortalité à 90 jours <u>Critère secondaire</u> Traitement antithrombotique à la sortie
Résultats	<u>Résultats descriptifs</u> ACFA à l'admission 4,8% de patients vs 2,5% à la sortie <u>Mortalité à 90 jours</u> : ACFA de novo 6,3% des patients et est associé : Risque de mortalité à 90 jours : HR 1,81 (1,06-3,09) p=0,0029 <u>Autres : ACFA de novo</u> Insuffisance cardiaque congestive HR 2,66 (1,74-4,06) p <0,0001 AVC HR 2,98 (1,47-6,04) p=0,0024 <u>Traitements</u> 55% des patients porteur d'ACFA sortent sans anticoagulants Patients avec ACFA + stent coronaire : 5,1% ont la trithérapie à la sortie Patients avec ACFA traité par Warfarine (43,4%) diminue la mortalité à 90 jours
Conclusion	L'apparition d'une ACFA de novo dans le cadre d'un infarctus du myocarde ST + est un facteur de risque de mortalité à 90 jours.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. <i>Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial</i> . Lancet. 4 juill 2009;374(9683):29-38.
Objectif	Evaluer la dose de rivaroxaban la plus favorable en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu (SCA), chez des patients sous traitement antiplaquettaire
Méthode	Essai thérapeutique randomisé, multicentrique, en double aveugle, contre placebo
Participants	3491 patients de plus de 18 ans présentant des symptômes de SCA (avec ou sans élévation du segment ST, ou présentant un angor instable)
Interventions et comparateur	Tous les patients reçoivent de l'aspirine (75-100 mg/jour). L'ajout ou non de thienopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est non randomisée, à la discrétion du médecin, et chaque groupe est divisé en 2 selon l'ajout ou non de thienopyridine (stratum 1 sans thienopyridine, stratum 2 avec thienopyridine). Randomisation : <ul style="list-style-type: none"> - Stratum 1 - : groupe placebo, groupe rivaroxaban 5 ou 10 ou 20 mg une fois par jour, groupe rivaroxaban 5 ou 10 ou 20 mg 2 fois par jour - Stratum 2 : groupe placebo, groupe rivaroxaban 5 ou 10 ou 15 ou 20 mg 1 fois par jour, groupe rivaroxaban 5 ou 10 ou 15 ou 20 mg 2 fois par jour Durée de suivi 6 mois.
Critères de jugement	Critère primaire de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie cliniquement importante Critère secondaire d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Décès - Infarctus du myocarde - Accident vasculaire cérébral au-delà de 6 mois de suivi
Résultats	Critère primaire : augmentation dose dépendante des hémorragies dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe placebo : <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban 5mg HR2.21, IC 95 1.25-3.9, p<0.0001 - Rivaroxaban 10 mg HR 3.35, IC 95 2.31-4.87, p<0.0001 - Rivaroxaban 15 mg HR 3.60, IC 95 2.32-5.58, p<0.0001 - Rivaroxaban 20 mg HR 5.06, IC 95 3.45-7.42, p<0.0001 Critère secondaire: <ul style="list-style-type: none"> - 5.5% groupe placebo contre 3.9% groupe rivaroxaban HR 0.69, IC 95 0.50-0.96, p=0.0270
Conclusion	Le rivaroxaban en prévention secondaire du SCA, chez des patients sous traitement antiplaquettaire, augmente de manière significative et dose dépendante le risque hémorragique, et pourrait diminuer le risque ischémique.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité de lecture de survenue des critères de jugement indépendant et masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. <i>Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation</i> . N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
Objectif	Evaluer la non infériorité du Dabigatran face à la warfarine dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients porteur d'une ACFA
Méthode	Essai randomisé contrôlé double aveugle partiel multicentrique (9% 1 centres 44 pays) en intention de traiter Suivi 2,0 ans
Participants	Patients porteurs ACFA diagnostiqué sur ECG N=18113 AVEC avoir au moins un des facteurs de risque: AVC ou AIT, Une fraction d'éjection ventriculaire gauche est < 40% classe New York Heart Association II ou plus des symptômes d'insuffisance cardiaque dans les 6 mois précédant le dépistage, âge > 75 ans ou un âge de 65 ans à 74 ans ainsi que le diabète sucré l'HTA ou une maladie de l'artère coronaire
Interventions	Dabigatran 110mg deux fois par jour n=6015, 150mg deux fois par jour n=6076
Comparateur	Warfarine INR (2-3) n=6022
Critère de jugement	<u>Critère primaire</u> : AVC ou Embolie artérielle systémique <u>Critère de sureté primaire</u> : Hémorragie majeure <u>Critères secondaires</u> : AVC, Embolie artérielle systémique et décès <u>Critères autres</u> : Infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, AIT, hospitalisation <u>Bénéfice clinique net</u> : Critère composite d'accident vasculaire cérébral, embolie systémique, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde, la mort, ou hémorragie majeure
Résultats	<u>Critère primaire</u> : en faveur Dabigatran Dabigatran 110 mg n= 182/6015 (1,53% par an) vs Dabigatran 150 mg n=134/6076 (1,11% par an) vs Warfarine n=199/6022 (1,69% par an) Non infériorité pour les 2 doses de Dabigatran p<0,001 La dose de 150 mg > warfarine RR 0,66 (0,53-0,82) p <0,001 La dose de 110 mg RR 0,91 (0,74-1,11) P = 0,34 <u>Mortalité toute cause</u> : pas de différence Dabigatran 110 mg n= 446/6015 vs Warfarine n=487/6022 RR 0,91 (0,80 à 1,03) p = 0,13 Dabigatran 150 mg n=438/6076 par an vs Warfarine n=487/6022 RR 0,88 (0,77-1,00) p = 0,051). <u>Infarctus du myocarde</u> : pas de différence sauf warfarine vs Dabigatran 150 Dabigatran 110 mg n= 86/6015 vs Warfarine n=63/6022 RR 1,35(0,98-1,87) p = 0,07 Dabigatran 150 mg n=89/6076 par an vs Warfarine n=63/6022 RR 1,38 (1,00- 1,91) p = 0,04 <u>Hémorragie majeure</u> : en faveur Dabigatran 110 Dabigatran 110 mg n= 322/6015 vs Warfarine n=397/6022 RR 0,80 (0,69 à 0,93) p = 0,003 Dabigatran 150 mg n=375/6076 par an vs Warfarine n=397/6022 RR 0,93 (0,81 à 1,07) p = 0,31) <u>AVC hémorragique</u> : en faveur Dabigatran Dabigatran 110 mg n= 14/6015 vs Warfarine n=45/6022 RR 0,31, (0,17 à 0,56) p <0,001) Dabigatran 150 mg n=12/6076 par an vs Warfarine n=45/6022 RR 0,26 (0,14-0,49) P <0,001 Il y avait un taux significativement plus élevé de saignement gastro-intestinal majeur avec le Dabigatran à la dose de 150 mg qu'avec la warfarine. <u>Bénéfice clinique net</u> : pas de différence sauf warfarine vs Dabigatran 150 Dabigatran 110 mg n= 844/6015 vs Warfarine n=901/6022 RR 0,92 (0,84-1,02) p = 0,10 Dabigatran 150 mg n=832/6076 par an vs Warfarine n=901/6022 RR 0,91 (0,82-1,00) p = 0,04
Conclusion	Par rapport à la warfarine, la dose de 110 mg de Dabigatran a été associé à des taux similaires d'AVC et d'embolie systémique et des taux plus faibles d'hémorragie majeure; la dose de 150 mg de Dabigatran a été associé à des taux plus faibles de l'AVC et de l'embolie systémique, mais avec un taux d'hémorragie majeure similaire. Le Dabigatran 150 mg a une moins bonne prévention du risque d'infarctus du myocarde que la warfarine

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	Oui			Centralisé, système téléphonique interactif automatisé
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)			Imprécis	Warfarine non en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			En intention de traiter 20 perdus de vue sur 18116 patient - > faible incidence Inclus dans l'analyse

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Van den Bergh PJPC, Kievit PC, Brouwer MA, Aengevaeren WRM, Veen G, Verheugt FWA. <i>Prolonged anticoagulation therapy adjunctive to aspirin after successful fibrinolysis: from early reduction in reocclusion to improved long-term clinical outcome.</i> Am Heart J. mars 2009;157(3):532-540
Objectif	Evaluer si le bénéfice initial de l'association d'un anticoagulant à de l'aspirine après fibrinolyse (APRICOT 2) efficace, est maintenu au long cours, et si le bénéfice observé peut être expliqué par la réduction du risque de réocclusion
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, ouvert, en intention de traiter
Participants	251 patients, hommes et femmes de moins de 75 ans présentant une atteinte coronarienne selon le grade TIMI 3 à l'angiographie
Interventions et comparateur	Randomisés entre <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine seule (80 mg/jour), 128 patients - Aspirine (80mg/jour) plus coumadine (INR 2-3), 123 patients Angiographie faite à 3 mois de suivi Les patients du groupe association, après l'angiographie des 3 mois, ont poursuivi, après accord, le traitement anticoagulant oral durant un an (75 patients, 66 %) Duré de suivi 8 ans
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Décès - Récidive d'infarctus du myocarde (IDM) - Revascularisation - hémorragie
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - pas de différence significative concernant la survie au long cours : 94 % dans le groupe association contre 88 % dans le groupe monothérapie (HR 0.50, IC 95 0.20-1.22, p=0.12) - Survie sans récidive d'IDM, 86 % contre 71 % respectivement (HR 0.49, IC 95 0.27-0.88, p<0.01) - Survie sans revascularisation, 57 % contre 36 % respectivement (p<0.01) - Pas de différence significative pour les hémorragies - Réocclusion 15 % contre 28 % respectivement (HR 0.55, IC 95 0.33-0.90, p<0.02) - Evènement ischémique récurrent (récidive d'IDM, angor instable), 29 % contre 47 %, p<0.01 - Survie au long cours 80 % des patients ayant eu une récidive d'occlusion contre 96 % des patients indemne de réocclusion (HR 3.68, IC 1.60-8.49, p<0.01) - Survie sans récidive d'IDM 57 % chez les patients ayant eu une récidive d'occlusion contre 84 % chez les patients indemne de réocclusion (HR 2.92, IC 95 1.67-5.10, p<0.01)
Conclusion	Cette étude confirme le bénéfice du maintien d'un traitement anticoagulant au long cours, en association à de l'aspirine, après fibrinolyse efficace pour SCA ST+. La réduction des réocclusions avec cette combinaison de traitement est associée à un risque au long cours plus faible de récidive D'IDM et de décès

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Randomisation par bloque
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Téléphone centralisé
3.1 Patients et personnel décrits comme aveugles (biais de performance)		non		Etude ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, Shen H, Liu XL, Nie B, et al. <i>Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation</i> . Circ J 2010; 74: 701-708.
Objectif	Evaluer les différentes associations de traitements antithrombotiques et les résultats de tels traitements à long terme, chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent actif
Méthode	Essai thérapeutique prospectif non randomisé, mono-centrique
Participants	622 patients bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent et ayant une fibrillation auriculaire antérieure à l'angiographie
Interventions et comparateur	Répartis entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe trithérapie (warfarine INR 1.8-2.5, aspirine 100mg/j et clopidogrel 75mg/j) - Groupe bithérapie antiplaquettaire (aspirine 100 mg/j plus clopidogrel 75 mg/j) - Groupe bithérapie warfarine (INR 1.8-2.5) plus aspirine (100 mg/j) Durée de suivi 12 mois
Critères de jugement	Critère primaire : <ul style="list-style-type: none"> - Evènements cardiaques et cérébraux majeurs (décès, infarctus du myocarde, revascularisation de la coronaire malade, sténose de stent, accident vasculaire cérébral) Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies majeures et mineures
Résultats	Critère primaire : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative dans les groupes avec warfarine comparée au groupe bithérapie antiplaquettaire (8.8% contre 20.1% contre 14.9%, p=0.010) Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Incidence équivalente non significative dans les 3 groupes (2.9% vs 1.8% vs 2.5%, p0.725)
Conclusion	Le bénéfice cardio-vasculaire de la trithérapie, chez des patients ayant une fibrillation auriculaire et bénéficiant d'une coronarographie avec pose de stent actif, est démontré. Il diminue l'incidence des évènements cardio-vasculaires majeurs, et le risque d'hémorragie majeure est faible en cas de surveillance étroite de l'INR

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		Etude non randomisée
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Etude non randomisée
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)		Non		Non décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai non randomisé

Article Auteur	Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. <i>Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation.</i> Arch Intern Med. 2010 Sep 13;170(16):1433–41.
Objectif	Evaluer le risque hémorragique de l'aspirine du Clopidogrel et de la warfarine indépendamment et respectivement en association.
Méthode	Etude rétrospective de cohorte Suivi moyen 3,3 années
Participants	Patients avec un diagnostic d'ACFA dans le dossier sortant d'une hospitalisation. N=118606 Critère d'exclusion : phenocoumarol
Interventions	Warfarine n=50919 Aspirine n=47541 Clopidogrel n=3717 Clopidogrel + aspirine n=2859 Aspirine + warfarine n=18345 Clopidogrel + warfarine n=1430 Warfarine + Clopidogrel + aspirine n=1261 Pas de précision de dose journalière
Comparateur	Warfarine monothérapie
Critère de jugement	<u>Critère primaire :</u> Hémorragie toute cause <u>Critère secondaire :</u> AVC ischémique
Résultats	<u>Hémorragie toute cause :</u> Warfarine = REFERENCE HR 1 Aspirine Hasard ratio 0,93 (0,88-0,98) Clopidogrel HR 1,06 (0,87-1,29) Aspirine + Clopidogrel HR 1,66 (1,34-2,04) Warfarine + Aspirine HR 1,83 (1,72-1,96) Warfarine + Clopidogrel HR 3,08 (2,32-3,91) Triple thérapie HR 3,70 (2,89-4,76) <u>AVC ischémique :</u> Warfarine = REFERENCE HR 1 Aspirine Hasard ratio 1,83 (1,73-1,94) Clopidogrel HR 1,86 (1,52-2,27) Aspirine + Clopidogrel HR 1,56 (1,17-2,10) Warfarine + Aspirine HR 1,27 (1,14-1,40) Warfarine + Clopidogrel HR 0,70 (0,35-1,40) Triple thérapie HR 1,45 (0,84-2,52)
Conclusion	Ces thérapies augmentent le risque hémorragique. Celui-ci est potentialisé par l'association de ces molécules.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. <i>Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome</i> . N Engl J Med. 25 août 2011; 365(8):699-708.
Objectif	Evaluer si le bénéfice apporté par l'ajout d'apixaban chez des patients à hauts risques cardio-vasculaires, traités pour un syndrome coronarien aigu, contre-balance le risque hémorragique
Méthode	Essai thérapeutique de phase III, randomisé, multicentrique, en double aveugle
Participants	7392 patients de 18 à 90 ans, traités pour un SCA, avec ou sans élévation du segment ST, cliniquement stables
Interventions et comparateur	Randomisés entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe apixaban 5 mg 2 fois par jour (2.5 mg 2 fois par jour si clairance rénale < 40 ml/min), 3705 patients - Groupe placebo, 3687 patients Durée de suivi 1.25 ans
Critères de jugement	Critère primaire d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Composite : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral ischémique, récurrence ischémique sévère Critère primaire de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure ou cliniquement importante
Résultats	Essai arrêté de façon prématurée face à la survenue importante d'hémorragies dans le groupe apixaban, sans supériorité sur le critère primaire d'efficacité Critère primaire d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - HR 0.95, IC 95 0.80-1.11, p=0.51 Critère primaire de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> - HR 2.59, IC 95 1.50-4.46, p0.001
Conclusion	L'ajout d'apixaban à la dose de 5 mg 2 fois par jour, au traitement antiplaquettaire chez des patients à haut cardio-vasculaire, après un SCA, augmente de manière significative le risque hémorragique sans diminuer le risque de récurrence ischémique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Voix interactive centralisée
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité de recueil des critères de jugement indépendant masqué du traitement
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Dong M-F, Ma Z-S, Ma S-J, Chai S-D, Tang P-Z, Yao D-K, et al. Anticoagulation therapy with combined low dose aspirin and warfarin following mechanical heart valve replacement. Thromb Res. 2011 Nov;128(5):e91-94.
Objectif	Evaluer l'association warfarine et aspirine vs warfarine et placebo dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
Méthode	Essai randomisé contrôlé multicentrique 24 mois +/- 9 mois
Participants	1496 patients : 120 femmes 1376 hommes Porteur valve mécanique cardiaque sans antécédents de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie artérielle périphérique
interventions	anticoagulant oral (INR 1,8-2,5) et aspirine 75 à 100 mg/jour n= 748
comparateur	anticoagulant oral (INR 1,8-2,5) et placebo n=748
Critère de jugement	Évènement thromboembolique Mortalité Hémorragie Mais pas de définition claire des outcomes
Résultats	Évènement thromboembolique : OR 0,58 (0,31-1,09) mais évènements thromboemboliques globaux (valvulaires et non valvulaires) 16(2,1%) vs 27(3,6%) p = 0,044 Mortalité : OR 0,67(0,11-4,00) 3.5% vs. 3.7%, p>0.05 Hémorragie majeure : OR 0,40 (0,08-2,06) 0.3% vs 0.4%, p>0.05
Conclusion	Plutôt en faveur

Risque de biais				
	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Double aveugle décrit
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)			Imprécis	Non décrit
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	Oui			

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; RE-DEEM Investigators. <i>Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial.</i> Eur Heart J. 2011;32(22):2781-2789
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité da dabigatran associé au traitement bi-antiplaquettaire, en prévention secondaire, chez des patients à haut risque cardio-vasculaire ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) récent, avec ou sans élévation du segment ST.
Méthode	Essai thérapeutique randomisé de phase II, multicentrique, en double aveugle, contre placebo.
Participants	1861 patients, femmes et hommes de plus de 18 ans, hospitalisés pour infarctus du myocarde (IDM) avec ou sans élévation du segment ST, et traités par une bithérapie antiplaquettaire.
Interventions et comparateur	Randomisés entre (1/1/1/1): - Groupe placebo - Groupe dabigatran (50mg 2/j ou 75 mg 2/j ou 110 mg 2/j ou 150 mg 2/j) Tous les patients reçoivent de l'aspirine (≤ 100 mg/jour) et du clopidogrel (75 mg/jour). Durée de suivi 28 semaines.
Critères de jugement	Critère primaire : - Incidence des hémorragies majeures et mineures Critère secondaire : - Concentration plasmatique des D-dimères - Incidence des événements ischémiques cardio-vasculaires (décès cardio-vasculaire, IDM non fatal, AVC ischémique non fatal)
Résultats	Augmentation du critère primaire dans le groupe dabigatran versus placebo, significative pour les 2 plus hautes doses ($p < 0.001$) : - 50 mg HR 1.77, IC 95 0.70-4.50 - 75 mg HR 2.17, IC 95 0.88-3.31 - 110 mg HR 3.92, IC 95 1.72-8.95 - 150 mg HR 4.27, IC 95 1.86-9.81 Critère secondaire: - Diminution significative et dose dépendante de la concentration plasmatique des D-dimères dans le groupe dabigatran ($p < 0.001$) - Diminution des événements ischémiques cardio-vasculaires pour les 2 sous groupes à plus haute dose de dabigatran versus placebo, résultats non donnés
Conclusion	Le dabigatran, associé à la bithérapie antiplaquettaire, en prévention secondaires, chez des patients à haut risque cardio-vasculaire ayant présenté un SCA, augmente le risque hémorragique et diminue l'activité pro-coagulante.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Randomisation par voix centralisée
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité indépendant de lecture de la survenu de critère de jugement, masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al; RUBY-1 Investigators. <i>RUBY-1: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. Eur Heart J.</i> 2011;32(20):2541-255
Objectif	Evaluer l'efficacité et la tolérance du darexaban, en association au traitement antiplaquettaire, en prévention secondaire, après syndrome coronarien aigu (SCA) récent.
Méthode	Essai thérapeutique randomisé de phase II, multicentrique, en double aveugle, contre placebo, intention de traiter.
Participants	1258 patients, femmes et hommes ayant présenté un SCA avec ou sans élévation du segment ST, dans les 7 jours précédant l'inclusion.
Interventions et comparateur	Randomisés entre (1/1/1/1/1/2) : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe darexaban (5 mg 1/j ou 10 mg 1/j ou 15 mg 2/j ou 30 mg 1/j ou 30 mg 2/j ou 60 mg 1/j) - Groupe placebo Tous les patients sont sous aspirine 75-325 mg/jour, ou clopidogrel 75mg/jour, ou aspirine 75-325 mg/jour plus clopidogrel 75 mg/jour. Durée de suivi 26 semaines.
Critères de jugement	Critère primaire : <ul style="list-style-type: none"> - Incidence d'hémorragie majeure et non majeure cliniquement importante Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Composite, décès toute cause, infarctus du myocarde (IDM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, récurrence ischémique sévère
Résultats	Augmentation significative du critère primaire dans le groupe darexaban versus placebo : <ul style="list-style-type: none"> - HR 2.275, IC 95 1.13-4.60, p=0.022 - Augmentation dose dépendante Pas de diminution significative du critère d'efficacité secondaire
Conclusion	Le darexaban ajouté au traitement antiplaquettaire, en prévention secondaire immédiate du SCA, augmente de manière significative, de façon dose dépendante, le risque hémorragique, sans diminuer le risque ischémique.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	Oui			Randomisation par voix centralisée
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			Etude en double aveugle
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité indépendant de lecture de la survenue de critère de jugement, masqué du traitement reçu, seulement pour le critère primaire
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 3/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Fosbol EL, Wang TY, Li S, Piccini JP, Lopes RD, Shah B, et al. <i>Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-st elevation myocardial infarction</i> . Am Heart J 2012; 163: 720-728
Objectif	Evaluer l'effet de différents modèles de traitements antithrombotique en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu ST- (SCA ST-), chez des patients de plus de 65 ans atteints de fibrillation auriculaire.
Méthode	Etude rétrospective, multicentrique
Participants	7619 patients de plus de 65 ans atteints de fibrillation auriculaire et présentant un SCA ST-, inclus dans l'étude CRUSADE
Interventions et comparateur	Répartis entre : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aspirine seule, 2213 patients - Groupe aspirine plus clopidogrel, 2841 patients - Groupe warfarine seule, 563 patients - Groupe warfarine plus aspirine, 1271 patients - Groupe warfarine plus aspirine plus clopidogrel, 731 patients Durée de suivi 1 an. INR non précisé.
Critères de jugement	Critère principal : <ul style="list-style-type: none"> - Evènements cardiovasculaires majeurs (décès, hospitalisation pour infarctus du myocarde, ou pour accident vasculaire cérébral) Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation pour évènement hémorragique
Résultats	Critère primaire : <ul style="list-style-type: none"> - Identiques entre les différents groupes avec une tendance à la réduction dans le groupe warfarine plus aspirine comparé au groupe aspirine seule (HR 0.88, CI 95 0.78-1.00) Critère secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation croissante du risque hémorragique dans le groupe aspirine plus clopidogrel (HR 1.22, CI 95 1.03-1.46), warfarine plus aspirine (HR 1.46, CI 95 1.21-1.80) et warfarine plus aspirine plus clopidogrel (HR 1.65, CI 95 1.30-2.10) comparé au groupe aspirine seule.
Conclusion	Chez des patients de plus de 65 ans atteints de fibrillation auriculaire, la majoration du traitement antithrombotique entraîne une augmentation du risque hémorragique. Des investigations complémentaires doivent être faites pour évaluer si ce risque est contrebalancé par l'abaissement du risque ischémique au sein de cette population.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)		Non		
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		Non		
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)		Non		
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		

Score Jadad : 0/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité) essai rétrospectif

Article	Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. <i>Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome</i> . N Engl J Med. 5 janv 2012;366(1):9-19
Objectif	Déterminer si le rivaroxaban à faible dose, comparé au traitement placebo et en plus du traitement habituel, est sûr et réduit le risque du critère composite comprenant la mortalité cardio-vasculaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu
Méthode	Essai thérapeutique de phase III, randomisé, en double aveugle, contre placebo, multicentrique
Participants	15342 patients, femmes et hommes de plus de 18 ans, hospitalisés dans les 48 heures du recrutement pour une suspicion de syndrome coronarien aigu, ou déjà hospitalisés pour une autre raison et présentant un syndrome coronarien aigu
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - 1/ Groupe rivaroxaban 2.5 mg 2 fois par jour, 5114 patients - 2/ Groupe rivaroxaban 5 mg 2 fois par jour, 5115 patients - 3/ Groupe placebo, 5113 patients Tous les patients reçoivent de l'aspirine (75-100 mg/jour). L'ajout ou non de thienopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est non randomisée, à la discrétion du médecin, et chaque groupe est divisé en 2 selon l'ajout ou non de thienopyridine. Durée de suivi 31 mois au maximum
Critères de jugement	Critère d'efficacité : - Principal, composite, comprenant décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique - Thrombose de stent selon la définition de l'ARC (academic consortium research) - Secondaire, décès toute cause, IDM, AVC Critère de sécurité, hémorragie majeure selon le TIMI
Résultats	Critère d'efficacité principal: - Quelque soit la dose de rivaroxaban contre placebo, 8.9% contre 10.7% respectivement (HR 0.84, IC 95 0.74 – 0.96, p=0.008) - Groupe 1 vs groupe 3, 9.1% contre 10.7% respectivement (HR 0.84, IC 95 0.72 – 0.97, p=0.02) - Groupe 2 vs groupe 3, 8.8% contre 10.7% respectivement (HR 0.85, IC 95 0.73 – 0.98, p=0.03) Critère d'efficacité secondaire : - Quelque soit la dose de rivaroxaban contre placebo, 9.2% contre 11% respectivement (HR 0.84, IC 95 0.74 – 0.95, p=0.006) Décès cardiovasculaire : - Groupe 1 versus groupe 3, 2.7% contre 4.1% (HR 0.66, IC 95 0.51 – 0.86, p=0.002) - Groupe 2 versus groupe 3, résultat non significatif (HR 0.94, p=0.63) Décès toute cause : - Groupe 1 versus groupe 3, 2.9% contre 4.5% (HR 0.68, IC 95 0.53 – 0.87, p=0.002) - Groupe 1 contre groupe 3, résultats non significatifs (HR 0.95, p=0.66) Critère de sécurité : - Quelque soit la dose de rivaroxaban contre placebo, 2.1% contre 0.6% respectivement (HR 3.96, IC 95 2.46 – 6.38, p<0.001) - Résultats significatifs pour chaque dose de rivaroxaban
Conclusion	Le traitement par rivaroxaban réduit le risque de décès de cause cardio-vasculaire, d'IDM et d'AVC, en prévention secondaire de la coronaropathie. Ce bénéfice s'accompagne d'une augmentation du risque hémorragique, sans augmentation significative des hémorragies fatales. De plus le rivaroxaban à la dose biquotidienne de 2.5 mg réduit le risque de décès toute cause confondue. Ainsi, l'addition de rivaroxaban à très faible dose pourrait représenter une nouvelle stratégie de traitement pour la prévention secondaire de la coronaropathie.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité de lecture de survenue des critères de jugement indépendant et masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. <i>Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial.</i> Lancet. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité du Clopidogrel associé à un anticoagulant face à l'association Clopidogrel-aspirine plus un anticoagulant chez les patients ayant une coronaropathie nécessitant la pose d'un stent actif ou non.
Méthode	Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique en intention de traiter Suivi 1 an
Participants	N=573 <u>Critères inclusion</u> Patients d'âge supérieur à 18 ans ayant une indication d'anticoagulant au longs cours > 1 an (ACFA, pathologie valvulaire autres) et avec une coronarographie montrant au moins une lésion stentable. <u>Critères d'exclusion</u> Antécédents d'hémorragie cérébrale, de choc cardiogénique, ulcère peptique de moins de 6 mois. CI aspirine et clopidogrel Thrombocytopenie (50 G/l) Hémorragie majeure selon les critères TIMI datant de moins de 12 mois Age supérieur à 80 ans Si stent drug eluting clopidogrel pdt 1 mois à 12 mois Si stent bare metal clopidogrel 12 mois
interventions	Groupe 1 Anticoagulant oral INR 2,0 + Clopidogrel 75 mg/j N=279 Durée de suivi 1 an.
comparateur	Groupe 2 Anticoagulant oral INR 2,0+ Clopidogrel 75 mg/j + Aspirine 80-100 mg/j N=284
Critère de jugement	<u>Critère de jugement principal composite</u> Hémorragie mineure modérée ou majeure selon les critères TIMI et GUSTO <u>Critère secondaire de sécurité composite</u> Décès, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique, revascularisation de la coronaire traitée, thrombose de stent. ET composantes individuelles du critère de sécurité composite
Résultats	<u>I.Critère principal : en faveur clopidogrel plus anticoagulant</u> - Tous saignements confondus Groupe 1 19,4% groupe 2 44,4% HR 0,36, IC 95 0,26-0,56, p<0,0001 - TIMI Saignement majeur groupe 1: 9/279 (3,2%) vs groupe 2 16/284 5,6% HR 0,56 (0,25-1,27) p=0,159 Saignement mineur et majeur groupe 1: 39/279 (14,0%) vs groupe 2 89/284 31,3% HR 0,40 (0,27-0,58) p<0,0001 - GUSTO Hémorragie sévère groupe 1: 4/279 (1,4%) vs groupe 2 10/284 3,5% HR 0,40 (0,12-1,27) p=0,119 Hémorragie sévère et modérée groupe 1: 15/279 (5,4%) vs groupe 2 35/284 12,3% HR 0,42 (0,23-0,76) p=0,003 <u>II.Critères secondaire de sécurité</u> - <u>composite</u> groupe 1: 31/279 (11,1%) vs groupe 2 50/284 17,6% HR 0,60 (0,38-0,94) p=0,025 - <u>Décès toutes causes</u> groupe 1: 7/279 (2,5%) vs groupe 2 18/284 6,3% HR 0,39 (0,16-0,93) p=0,027 <u>Aucune différence entre les deux groupes sur les critères simples de</u> - <u>Infarctus du myocarde</u> groupe 1: 9/279 (3,2%) vs groupe 2 13/284 4,6% HR 0,69 (0,29-1,60) p=0,382 - <u>Revascularisation de la coronaire traitée</u> groupe 1: 20/279 (7,2%) vs groupe 2 19/284 6,7% HR 1,05 (0,56-1,97) p=0,876 - <u>AVC</u> groupe 1: 3/279 (1,1%) vs groupe 2 8/284 2,8% HR 0,37 (0,10-1,50) p=0,128 - <u>Thrombose de stent</u> groupe 1: 4/279 (1,4%) vs groupe 2 9/284 3,2% HR 0,44 (0,14-1,44) p=0,165
Conclusion	La bithérapie anticoagulant-Clopidogrel présente un plus faible risque hémorragique que la trithérapie sans augmenter le risque thromboembolique

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)	oui			Par ordinateur randomisation par bloc
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)	oui			Traitement alloué par enveloppe scellée
3.1 Patients et personnel décrient comme aveugles (biais de performance)		non		ouverte
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	oui			Equipe indépendante
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)	oui			En intention de traiter Perdus de vus inclus et aucun n'est supprimé de l'étude Suivi par téléphone

Score Jadad : 4/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article	Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, Bode C, Bassand J-P, Verheugt FWA, et al. <i>Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51</i> . J Am Coll Cardiol. 23 juill 2013;62(4):286-290.
Objectif	Déterminer si le rivaroxaban, en plus du traitement antiplaquettaire, diminue la survenue de thrombose de stent chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et étudiés dans l'essai ATLAS-ACS 2 TIMI 51
Méthode	Analyse de sous-groupe d'un essai thérapeutique de phase III, randomisé, en double aveugle, contre placebo, multicentrique
Participants	9361 patients stentés, sur les 15342 patients recrutés et randomisés dans l'étude ATLAS-ACS 2 TIMI 51
Interventions et comparateur	Randomisés entre : - 1/ Groupe rivaroxaban 2.5 mg 2 fois par jour, ou rivaroxaban 5 mg 2 fois par jour, 6433 patients - 2/ Groupe placebo, 3198 patients Tous les patients reçoivent de l'aspirine (75-100 mg/jour). L'ajout ou non de thienopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est non randomisée, à la discrétion du médecin, et chaque groupe est divisé en 2 selon l'ajout ou non de thienopyridine. Durée de suivi 2 ans
Critères de jugement	Thrombose de stent, définit selon l'ARC (Academic Research Consortium) : - certaine, probable - certaine, probable, possible
Résultats	Diminution de la thrombose de stent certaine ou probable, dans le groupe rivaroxaban, selon la définition de l'ARC : - 1.5% dans le groupe rivaroxaban (2.5 mg et 5 mg) contre 1.9% dans le groupe placebo (HR 0.65, IC 95 0.46 – 0.93, p=0.017) - 1.5% dans le groupe rivaroxaban 2.5 mg contre 1.9% dans le groupe placebo (HR 0.61, IC 95 0.39 – 0.94, p=0.023) - 1.5% dans le groupe rivaroxaban 5 mg contre 1.9% dans le groupe placebo (HR 0.70, IC 95 0.46 – 1.06, p=0.089) Bénéfice retrouvé pendant la phase de bithérapie antiplaquettaire, dans le groupe rivaroxaban, par rapport au groupe placebo (HR 0.68, IC 95 0.5 – 0.92, p non donné) Diminution de la mortalité pendant la bithérapie antiplaquettaire dans le groupe rivaroxaban 2.5 mg, comparé au groupe placebo (HR 0.56, IC 95 0.35 – 0.89, p=0.0014)
Conclusion	Pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu, stenté, l'adjonction de rivaroxaban 2.5 mg x 2/jour à une bithérapie antiplaquettaire (aspirine, thiénoxyridine) entraîne une diminution significative des thromboses du stent et de la mortalité cardio-vasculaire

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)			imprécis	Non décrit
3.1 Patients et personnel décrivent comme aveugles (biais de performance)	Oui			
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			Comité de lecture de survenue des critères de jugement indépendant et masqué du traitement reçu
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)			Imprécis	Non décrit

Score Jadad : 2/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Article Auteur	Li H, Zhang F, Liang G, Luo X, Zhang C, Feng Y, et al. A prospective randomized controlled clinical trial on clopidogrel combined with warfarin versus clopidogrel alone in the prevention of restenosis after endovascular treatment of the femoropopliteal artery. Ann Vasc Surg. 2013 Jul;27(5):627-33.
Objectif	Evaluer l'association warfarine clopidogrel dans la prévention secondaire de la sténose de l'artère fémoro-poplitée après traitement endovasculaire par rapport au clopidogrel.
Méthode	Essai randomisé monocentrique non contrôlé ouvert Suivi 1 an
Participants	N=88 Patients éligible à un traitement endovasculaire (dilatation au ballon +/- stent) pour une claudication artérielle intermittente ou une ischémie aiguë de membre ciblée sur l'artère fémorale superficielle ou l'artère poplitée.
Interventions Groupe 1	Warfarine (INR 1.8-2 ,5) + Clopidogrel 75 mg/j n=46 → Sans les perdus de vue 25 patients pour 33 membres inférieurs
Comparateur Groupe 2	Clopidogrel 75 mg/j n=42 → Sans les perdus de vue 25 patients pour 30 membres inférieurs
Critère de jugement	<u>Critère de jugement principal composite</u> Détérioration clinique, nouvelle revascularisation, événements cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, amputation due à une cause vasculaire, décès. <u>Critère de sécurité</u> Hémorragie majeure et mineure
Résultats	<u>Resténose à 3 mois</u> Groupe 2 n=5/30 vs groupe 1 n=6/33 p=0,87 <u>Resténose à 6 mois</u> Groupe 2 n=11/30 vs groupe 1 n=12/33 p=0,98 <u>Resténose à 12 mois</u> Groupe 2 n=16/30 vs groupe 1 n=14/33 p=0,39 <u>Décès à 3 mois</u> Groupe 2 n=1/30 vs groupe 1 n=0/33 p=0,96 <u>Hémorragie majeure</u> Groupe 2 n=0/27 vs groupe 1 n=1/29 p=1 Pas d'autre résultat
Conclusion	L'association warfarine-clopidogrel n'est pas plus efficace que la monothérapie pour prévenir la resténose et augmente le risque hémorragique.

Risque de biais	Oui, faible risque	Non, risque élevé	imprécis	description
1. Génération de séquence randomisée ? (biais de sélection)			Imprécis	Non décrit
2. Distribution aléatoire des traitements (biais de sélection)		Non		Ouvert
3.1 Patients et personnel décrits comme aveugles (biais de performance)		Non		Pas de système pour « aveugler » l'INR
3.2 Evaluation des critères de jugements faite en aveugle (biais de performance)	Oui			En aveugle par un investigateur autre
4. Absence de perte de données (biais d'attrition)		Non		Perdus de vus non intégrés dans le calcul

Score Jadad : 1/5 (<3 basse qualité, ≥ 3 haute qualité)

Remerciements officiels Gabriel

A l'aube d'un nouveau départ, je remercie et dédie ce travail à tous ceux que j'aime.

A ma famille proche. Mes parents Corine et Alain, qui d'un navire à l'autre ont su me donner leur amour en toute simplicité. Ma petite soeur Olivia, la plus courageuse et la plus belle, c'est sûr !
Grégory, mon grand frère et véritable ami, si juste et que j'aime tant, heureux avec son Olivia. Mes grands-mères, Jeanne que j'adore et qui se fait tant de souci pour moi. Simon, frère de cœur et ami de toujours, que je suis fier de voir aujourd'hui avec Camille et Mathilde. Céline et Thomas, avec qui j'ai partagé les vacances heureuses de mon enfance. Bernard, tourbillonnant de vie, qui a su ramener l'équilibre.

Pierre, que je n'oublierai jamais.

Au reste de ma famille que je ne vois que trop peu. Luc, capitaine d'un voilier qui m'a fait découvrir le plaisir du large et avec qui j'espère un jour faire la grande traversée. Gérard, Nadine, Delphine, Nicolas, Mickael, le petit dernier Thimothé, et probablement bientôt plus pour continuer à partager Noël ensemble. Marc, Brigitte, Zab, François et tous les autres que j'embrasse.

A mes amis. Bilou-Nilou et Kèv, mes amis d'enfance. Le « LPS crew for ever », Oliv ou OliH ou l'Immortel (désolé mais je crois que ça te correspond bien), Polo ou Polo-le-Barjo ou Polo-BATARD !, Zacky ou Zack-la-galoche ou l'homme-le-plus-classe-du-Sud-Est, Oliroux ou l'anaconda ou l'homme écureuil (je crois même qu'il y a une chanson, à base de noisettes...). Je ne sais pas comment on en est arrivé là les gars, bravo ! AAAhOOUUUUU! Les potes d'Australie, Pafoouu le teigneux, le seul homme capable de me citer toutes les préfectures de France en 10 secondes, et sacré compagnon d'aventures, Yannou le ténébreux (j'en connais plus d'une qui aurait aimé maîtriser les associations dangereuses avec toi..) et Pacault le soyeux (elle est à vous la Pt... ??). Les potes de voyages, notamment le plus beau, le plus grand, j'ai nommé El Minor (tu suuurf ?). Les potes de médecine, Sab, Newic, Mickey, Juniot et tous les autres que j'embrasse. Les potes de Grenoble aka la Callaghan's team, Vincho le bâtisseur (heureusement que t'es là Chloé pour le calmer de temps en temps), Péroch (quand est-ce qu'on mange chez toi ??), Jean-Naim, Matsgreg, Dav, DaniDanou, BeuBeu, Nicos, Skandinave, Mehdi, Sadio, Paul, Seb, Lilie, Lauren et j'en passe.

A mon Co-thésard encore, merci de m'avoir suivi dans ce travail de longue haleine ! Seul, il aurait été impossible.

A mes maîtres de stages, qui m'ont beaucoup appris : Bruno, Alain, Bernard, Guillaume.

A Katell, ma Kat, ma Katou, qu'un heureux faux pas a conduit vers moi et qui nous emmènera bientôt à l'autre bout du monde. Je t'aime.

Remerciements officiels Yann

Aux personnes que j'ai rencontrées dans mes stages d'externat et d'internat qui sont trop nombreux pour les citer individuellement et qui ont pourtant participé à mon apprentissage de la médecine.

Une pensée particulière pour les urgences de Chambéry, pour le Dr David, le Dr El Sawy, le Dr Bendamene, le Dr Fouillard et le Dr Imbert qui ont su ré-inspirer le goût de la médecine.

A ma sœur Morgane qui malgré tout ce que nous lui faisons subir (pardon d'ailleurs) est le ciment de notre famille. Ta personnalité est unique et précieuse, on ne te remercie jamais assez de ce que tu fais pour nous.

A mon frère Erwan partenaire de nombreuses activités sportives. Merci pour notre enfance où tu t'es révélé un compagnon adorable et fidèle (dont je n'ai pas toujours été à la hauteur). C'est grâce à toi que j'ai appris l'amitié fraternelle que je fructifie avec d'autres. En espérant que dans peu de temps nous assistions en famille à ta propre thèse.

A mes grands-mères, figures éternelles de mon enfance. L'une s'en est allée, mes pensées l'accompagnent tous les jours, elle me manque. L'autre est éloignée de nous par la distance mais pas par le cœur, sa générosité est à l'origine de tellement de souvenirs que je ne peux que la remercier de m'avoir tant aidé.

A mon parrain et ma marraine, à Michele, et la famille plus lointaine qui ont participé de près et de loin à notre enfance et au reste, les Ruiz, les Maouas et les Mavel.

A mes parents, Nicole et Patrick. En vertu de l'esprit journalistique et par souci de synthèse, vous avez posé les bases de tout ce qu'il y a de bon en moi. Ça a commencé par des pleurs incessants, ça se poursuit par votre aide bienveillante. J'en veux encore, merci !

A mes potes d'enfance, Charlotte, Jean, Hugues, Sylvain pour les pâtes au steak, les pâtes sans eau les 3/4 litres de lait pour faire la pâte à crêpes et pour bien d'autres émotions mémorables.

A Elise avec qui chaque conversation représente une fontaine de jeunesse intemporelle. Mais quand même, on a bien vieilli, non ?

A Gaylor. Les 8263,2 kilomètres de distance entre nous ne change rien à notre amitié et le plaisir de nos rencontres n'en est que décuplé. Je peux compter sur toi à chaque instant malgré cet éloignement. Mais bon, quand est-ce que tu rentres ?

A Minor, adjoint au maire de Bayonne pour qui le « ça passe » évoque le ski comme tellement de choses que nous partageons dans la vie. Je te kiffe.

A Sylvie, pour son sourire et les nombreuses pages que nous avons partagés ensemble.

A Charlotte P, pour la force de notre amitié lors de nos jeunes années.

A Baptiste, qui définit le sens de tacle rigoureux en toute amitié verbale ou physique.

A Fanfan, Guigui, Charlotte C, Florence, Joseph, Clémentine, Juliette pour les férias, le « nouvel an », les classico trop appuyés, les soirées, et les études de médecine en général.

A Stevan, ils sont où les pti culs ??

A Audrey la rousse qui a su partager sa bonté et son sourire en des moments difficiles.

A Gilou, pour être le plus grand pacman sous gigline du monde et au-delà.

A Tiphaine, pour son amitié et ce WEDI en kilt.

A Philippe, le lyonnais le plus spontanément drôle du monde de l'Isère. Attachant et exceptionnel, il n'a pas qu'un physique hors norme, c'est aussi un style juste et pourtant décrié. Tu t'es fondu dans notre groupe d'amis avec une facilité déconcertante. La marque des grands.

A Alexandra, dont l'amitié a débuté autour d'un amour avec un des piliers de ma vie. Tu ne te contente pas de ça et ma confiance en toi est complète. Tu as su parfois montrer ton désaccord avec moi. C'est la marque de ton attachement à moi. J'en suis fier.

A Guillaume Tessier car ses petits crochets nous emmène bien plus loin qu'au but.

A l'équipe de foot pour ce pénalty raté et tous ces moments de sport et d'autres disciplines. Juste inoubliable. Merci les gars et la prochaine fois on la met au fond !

A la famille Souchal, Elise Thibault Sylvain et Jean Baptiste pour votre accueil constamment irréprochable, que ce soit à la loy, à chevrières, sur un terrain de foot ou au shanon.

A Roch pour le mojito royal et des chaussures irréprochables ou est-ce l'inverse ?

A l'Equipe du Caliente pour avoir partagé mes débordements habituels.

Aux quatre du groupe de la sixième année : merci de m'avoir intégré alors que j'étais un peu perdu. En même temps vous avez bien fait puisque depuis on ne s'est plus quitté :

A Remi D et Marion V, pour ces sous conf' de légende, ces vacances à la Martinique et ces discussions passées à la fenêtre au cours de cette sixième année mouvementée.

A Michael. « Un grand brun, sympathique ? Exactement Michel, mon ami ». Tu es également pour moi un modèle de pugnacité professionnelle et ton parcours n'en est qu'au début. Nous avons passé tellement de temps ensemble à se marrer au cours de ces années que j'ai qu'une envie c'est que ça continue. Que ce soit en citation, en opposition ou en coopération, tu es toujours mon allié le plus fidèle et celui que je préfère trahir car je sais que tu ne m'en tiendras jamais rigueur même si j'ai une bonne couverture.

A Eric. Un défenseur de qualité à la relance précise et au pied gauche béquillé. Vice champion départementale de blind test sur son ipod, ta débauche d'énergie est permanente et contagieuse. Difficile de te résumer mais j'essaie : un jour on se rendra compte qu'au fond ce qu'on fait de mieux c'est refaire le monde auprès d'une bière. Et ce jour là je suis à peu près certain que tu en seras. La simplicité de l'amitié fraternelle. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

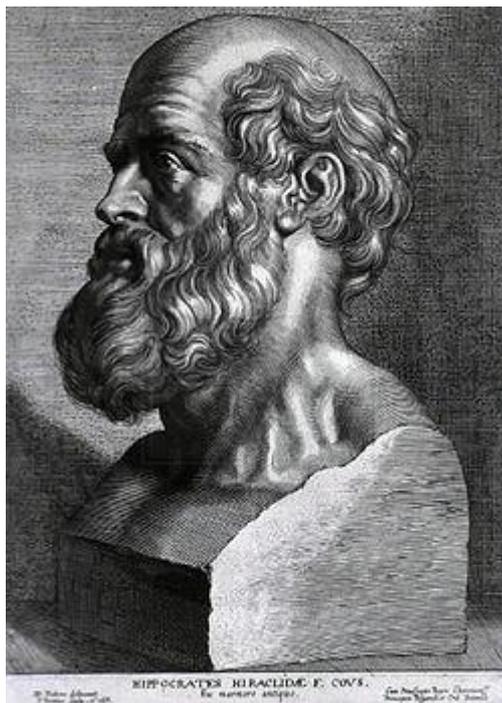
Aux quatre garçons pleins d'avenir de l'Australie : On aura passé nos thèses ensemble finalement, polo peut être fier de nous.

A Damien, toi qui me comprends si bien, sais-tu encore une fois ce que je vais faire ? Si tu n'existais pas, il faudrait que je t'invente. Avec toi tout a toujours été possible, tu personnifies pour moi le concept d'amitié totale. Les moments passés bras dessus dessous sont des souvenirs, certes agités, mais à la hauteur de tout ce que nous avons accompli ensemble. Merci pour tout et pour le stade DD tout particulièrement. Dédicace au beau taon.

A Clément dit « pako », c'est ça que tu appelles frapper? Mon grand frère, dont je m'inspire chaque jour. Nous partageons certaines de nos ... inquiétudes, de nos certitudes et de nos passions. Toujours chaud d'une petite opposition fraternelle sur un plateau de jeu, tu as bien raison car je suis le meilleur. Te savoir avec ta femme Maeliss (meilleur cupcake du monde et sourire le plus craquant d'une dromiséroise), me donne envie de rire de bonheur comme tu sais si bien le faire.

A mon cothésard Gabriel, le petit plus Periglioni grâce à qui je signe ici la fin de mes études. Ta ténacité a permis que nous finissions ensemble. Notre amitié est à ton image honnête, franche et pleine d'émotions que ce soit sur une planche, face à une cible ou devant un bel onglet, au « bunda » ou autour d'une bière. Merci encore pour tout ce travail accompli et bon voyage.

Enfin à Lauren. Un regard croisé dans le brouillard d'une cave, des petits pas volés dans des catacombes, une bulle partagée, une trouée de soleil sur champ de neige fraîche que je cherchais et qui m'a trouvé. Quelque chose de grand, qui change la vie. Tu réussis comme personne à partager et apaiser les émotions et les interrogations qui me tourmentent. Je sais enfin avec qui je vais.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

