

Aspirine plus clopidogrel dans la phase aiguë d'un AIT ou d'un AVC mineur ?

Contexte

Le risque de récurrence d'un accident vasculaire cérébral (AVC) est élevé au cours des trois mois et particulièrement des 24 à 48 heures qui suivent un accident ischémique transitoire (AIT) ou un AVC mineur¹. Une récente méta-analyse a montré que l'association d'aspirine et de clopidogrel, versus aspirine seule, ne diminue pas de manière statistiquement significative le risque de récurrence d'AVC^{2,3}. Dans une seule des 5 études, le traitement a débuté dans les 24 heures après le début de l'ischémie cérébrale et un AVC sévère ne figurait pas parmi les critères d'exclusion de la méta-analyse.

Résumé

Analyse

Jelle Demeestere, Vincent Thijs, Neurologie UZ Leuven

Référence

Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Population étudiée

- 5 170 patients âgés de plus de 40 ans (médiane de 62 ans) qui se sont présentés dans les 24 heures (médiane de 13 heures) après le début d'un AIT (ischémie cérébrale focale avec disparition des symptômes dans les 24 heures) et avec risque élevé de récurrence (score **ABCD₂** ≥ 4) ou avec un AVC mineur (score **NIHSS** ≤ 3), dans 114 centres en Chine ; 33,8 % de femmes ; 65,7 % de patients avec hypertension artérielle, 21,1 % avec un diabète, et 43 % de fumeurs ou d'anciens fumeurs
- critères d'exclusion : AVC hémorragique, malformation vasculaire, tumeur, abcès, autre maladie cérébrale majeure non ischémique, trouble isolé de la sensibilité ou de la vision ou trouble de l'équilibre/vertige sans infarctus cérébral aigu au CTscan ou à la RM, handicap modéré à sévère, indication pour un traitement anticoagulant, contre-indication à la prise de clopidogrel ou d'aspirine, antécédents d'hémorragie cérébrale, saignements gastro-intestinaux ou chirurgie majeure au cours des 3 mois précédents, traitements pouvant influencer la coagulation.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée, en **double placebo**, en groupes parallèles
- intervention :
 - ~ soit clopidogrel + aspirine (n = 2 584) : dose de charge de 300 mg de clopidogrel au jour 1 suivie de 75 mg de clopidogrel par jour pendant les 89 jours suivants + 75 mg d'aspirine par jour pendant les 21 premiers jours + placebo de l'aspirine du J22 au J90
 - ~ soit aspirine (n = 2 586) : 75 mg par jour pendant 90 jours + placebo du clopidogrel du J1 au J90
 - ~ dans les deux groupes : 75 à 300 mg d'aspirine le jour 1 (dose déterminée par le médecin en charge du traitement).

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - ~ récurrence d'AVC ischémique ou hémorragique dans les 90 jours après le premier événement (un AVC ischémique étant défini comme un infarctus focal aigu du cerveau ou de la rétine avec symptômes de déficit aigu se maintenant plus de 24 heures sans indice d'étiologie non ischémique et/ou avec preuve d'un nouvel infarctus cérébral à la RM ou au CTscan ; un AVC hémorragique étant défini comme une hémorragie aiguë dans le pa-

Question clinique

En phase aiguë d'un AIT ou d'un AVC mineur, l'association d'aspirine et de clopidogrel diminue-t-elle le risque de récurrence d'AVC à court terme versus aspirine seule ?

renchyme ou dans l'espace sous-arachnoïdien accompagnée de symptômes neurologiques)

- ~ hémorragie modérée à sévère (une hémorragie sévère étant définie comme une hémorragie fatale ou intracrânienne ou une autre hémorragie avec répercussion hémodynamique nécessitant une intervention)
- critères de jugement secondaires : nouvel événement vasculaire (AVC ischémique ou hémorragique, infarctus du myocarde, décès de cause vasculaire)
- critères de jugement pour la sécurité : nouvel épisode hémorragique modéré à sévère
- analyse en intention de traiter
- modèle de hasards proportionnels de Cox.

Résultats

- 36 patients perdus de vue ; 311 patients avec arrêt du médicament évalué
- récurrence d'AVC : 8,2 % (n = 212) des patients du groupe clopidogrel + aspirine contre 11,7 % (n = 303) des patients du groupe aspirine : HR de 0,68 avec IC à 95 % de 0,57 à 0,81 ; p < 0,001
- nouvel événement vasculaire : 8,4 % (n = 216) des patients du groupe clopidogrel + aspirine contre 11,9 % (n = 307) des patients du groupe aspirine : HR de 0,69 avec IC à 95 % de 0,58 à 0,82 ; p < 0,001
- nouvel épisode hémorragique modéré à sévère : 0,3 % (n = 7) des patients du groupe clopidogrel + aspirine versus 0,3 % (n = 8) dans le groupe aspirine.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients ayant fait un AIT ou un AVC mineur et qui peuvent être traités dans les 24 heures après le début des symptômes, l'association de clopidogrel et d'aspirine est supérieure à l'aspirine seule pour réduire le risque de récurrence d'AVC dans les 90 premiers jours sans augmentation du risque d'hémorragie.

Financement de l'étude : ministère des sciences et des technologies de la République Populaire de Chine ; le clopidogrel et le produit placebo sont fournis par Sanofi Aventis, qui, pour le reste, n'était pas impliqué dans l'étude.

Conflits d'intérêt des auteurs : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Les détails précis apportés dans cette publication montrent que l'étude a été réalisée selon une méthodologie rigoureuse. La randomisation a été correctement effectuée. L'étude a été menée en double aveugle, et les investigateurs ont utilisé un double placebo. Les critères de jugement avaient été définis très minutieusement et une adjudication centrale a eu lieu au sein d'un comité qui n'était pas au courant de la randomisation. Le nombre de sorties d'étude est minime. Dans l'étude, une certaine liberté a été laissée aux médecins pour la dose d'aspirine administrée au jour 1, variant de 75 mg minimum à 300 mg maximum. La dose de 75 mg est plus faible que ce qui est préconisé dans les récents guides de bonne pratique^{4,5}. Il convient aussi de souligner que certains des patients atteints d'un AVC mineur dans cette étude entraînent en ligne de compte pour une thrombolyse. Comme le score NIHSS n'est pas toujours bien corrélé à l'ampleur de l'infarctus et que, dans les premières heures après le début des symptômes, les symptômes neurologiques déjà présents peuvent se renforcer du fait de l'absence d'une circulation collatérale⁶, il est conseillé d'envisager une thrombolyse chez tous les patients qui arrivent à l'hôpital avec des symptômes de déficit neurologique⁴. Les auteurs ne motivent pas pourquoi les patients ne reçoivent l'association de clopidogrel et d'aspirine que pendant 21 jours et ne reçoivent que du clopidogrel (75 mg par jour) pendant les 69 jours restants.

Mise en perspective des résultats

D'après les résultats de cette étude, il faudrait traiter 28 patients par l'association clopidogrel + aspirine selon le schéma décrit ci-dessus à un stade aigu d'AIT ou d'AVC mineur pour prévenir une seule récurrence d'AVC sans augmenter de manière significative le risque d'hémorragie modérée à sévère. La courbe de Kaplan-Meier montre que le gain le plus important est obtenu dans les 12 heures qui suivent la randomisation.

Mais peut-on extrapoler ces résultats de cette étude effectuée en Chine à notre système de soins de santé?

En premier lieu, les auteurs ont fortement présélectionné les patients en imposant de nombreux critères d'exclusion. Il convient également de noter que, dans cette étude, le risque absolu d'AVC après AIT ou AVC mineur était beaucoup plus élevé que le risque constaté en Europe ou aux États-Unis. Ainsi, le risque d'AVC après AIT dans l'étude SOS-TIA⁷ après 90 jours n'était que de 1,24 % sans association thérapeutique, alors que, dans la présente étude, le risque de récurrence est de 11,4 % dans le groupe aspirine. Ceci laisse supposer que l'évolution naturelle de l'AIT et de l'AVC mineur est différente dans la population asiatique ou que les centres chinois n'utilisent pas ou peu les autres mesures de prévention secondaire. Seuls 30 % des patients étaient sous antihypertenseurs et 40 % sous hypolipémiants ; aucune information n'est donnée quant à une adaptation du mode de vie (arrêt du tabagisme, exercice physique) après un AIT ou un AVC mineur.

En outre, des éléments indiquent qu'en Asie, les infarctus cérébraux ont une autre étiologie que dans le monde occidental. La fréquence de la fibrillation auriculaire, par exemple, y est très faible, alors que celle de l'athérosclérose intracrânienne est très élevée⁸, cette dernière étant une pathologie relativement inhabituelle en Europe où l'athérosclérose des vaisseaux du cou au niveau de la bifurcation de la carotide est fréquente. Enfin, des arguments pharmacogénétiques limitent également l'extrapolation des résultats. Le clopidogrel est une prodrogue qui est transformée en forme active au niveau du cytochrome P450. La moitié de la population chinoise est porteuse d'un allèle qui réduit la fonction du CYP2C19⁹, avec comme conséquence une diminution de l'activation du clopidogrel et donc peut-être un risque hémorragique plus faible.

Aux U.S.A., une étude comparable incluant une population occidentale est actuellement en cours¹⁰. Dans cette étude, le traitement est initié dans les 12 heures qui suivent le début des symptômes, et la dose de charge utilisée est plus élevée, à savoir 600 mg de clopidogrel. Les patients sont également traités et suivis pendant 90 jours. Les résultats de cette étude devraient être disponibles d'ici deux ans.

Conclusion de Minerva

Cette étude, correcte d'un point de vue méthodologique, montre que l'administration d'une association de clopidogrel et d'aspirine pendant 21 jours, suivie par 75 mg de clopidogrel par jour, initiée dans les 24 heures après le début d'un AIT ou d'un AVC mineur, réduit de manière significative le risque de récurrence d'AVC, versus aspirine seule, sans accroître le risque d'hémorragie. Pour plusieurs raisons, les résultats ne peuvent pas être extrapolés à une population occidentale dans un système de soins de santé occidental.

Pour la pratique

Le récent NHC-Standaard concernant l'AVC⁴ recommande, en cas de suspicion d'AIT, d'instaurer un traitement par aspirine à raison de 160 mg une fois par jour. Les patients avec fibrillation auriculaire ou une autre source cardiaque d'embolies entrent en ligne de compte pour un traitement par anticoagulants oraux après exclusion d'une hémorragie lors d'examen complémentaires. Les patients chez qui les symptômes persistent après leur arrivée à l'hôpital sont candidats pour une thrombolyse intraveineuse après exclusion d'une hémorragie. Après la phase aiguë de l'AIT ou de l'AVC, débute un traitement à vie par aspirine 80 mg une fois par jour + dipyridamole à libération prolongée 200 mg deux fois par jour (une fois par jour les deux premières semaines). En cas d'intolérance à l'aspirine ou au dipyridamole, un traitement par clopidogrel à raison de 75 mg une fois par jour sera instauré. L'étude ici analysée ne remet pas en question ces récentes recommandations.

Références

1. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
2. Demeestere J, Thijs V. Post AVC/AIT : antiagrégant plaquettaire en mono- ou bithérapie ? *MinervaF* 2013;12(6):69-70.
3. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66.
4. Beusmans GH, Van Noortwijk-Bonga HC, Risseuw NJ, et al. NHC-Standaard Beroerte (Eerste versie). *Huisarts Wet* 2013;56(12):626-38.
5. Clinical Knowledge Summaries. Stroke and TIA. Antithrombotic treatment. *CKS* 2009.
6. Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. What causes disability after transient Ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke* 2012;43:3018-22.
7. Lavallée P, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurology* 2007;6:953-60.
8. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-9.
9. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
10. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial home page (<http://www.pointtrial.org>).