

Clopidogrel ou aspirine + dipyridamole post AVC ?

- **Question clinique** En prévention secondaire post accident cérébrovasculaire, quelles sont l'efficacité et la sécurité relatives du clopidogrel et de l'association aspirine + dipyridamole ?
- **Contexte** Après un accident vasculaire cérébral, un traitement préventif par aspirine est classique. D'autres antiagrégants plaquettaires, utilisés seuls ou en association avec l'aspirine, ont fait l'objet d'évaluations publiées ces dernières années. Le clopidogrel utilisé seul ou en association avec l'aspirine s'est montré peu convaincant, l'association dipyridamole + aspirine montrant un bénéfice modéré. Cette étude PROFESS évalue la différence entre clopidogrel et aspirine + dipyridamole dans ce domaine.

Analyse

M. Bogaert,
L. Kaufman

Référence

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.

Population étudiée

- 20332 patients recrutés dans 695 cliniques réparties sur 35 pays ; âge moyen de 66 (ET 8,5) ans ; 64% d'hommes
- critères d'inclusion : ≥ 55 ans (en cours d'étude ≥ 50 ans), AVC ischémique récent (< 90 jours avant randomisation, en cours d'étude < 120 jours), avec symptômes neurologiques > 24 heures ou < 24 heures, documenté par RMN ou CT, en situation stabilisée
- critères d'exclusion : contre-indications des antiagrégants, randomisation non possible.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de non infériorité (delta 1,075) et ensuite de supériorité, avec **protocole factoriel***
- traitement : 2 x 25 mg aspirine (AAS) + 200 mg dipyridamole (DIP) à libération modifiée par jour (n=10 181) versus 75 mg clopidogrel (CLO) 1 x par jour (n=10 151)
- suivi moyen : 2,5 ans avec contrôle à 1, 3 et 6 mois, ensuite tous les 6 mois
- adjudication centrale des événements.

* autre publication, telmisartan versus placebo, analysée dans Minerva¹

Mesure des résultats

- critère primaire : récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- critère secondaire composite : AVC, infarctus du myocarde ou décès cardiovasculaire
- critères tertiaires : e.a. saignements majeurs
- **analyse en intention de traiter.**

Résultats

- critère primaire : récurrence d'AVC 9% dans le groupe AAS + DIP versus 8,8% dans le groupe CLO ; HR 1,01 avec IC à 95% de 0,92 à 1,11 donc pas de non infériorité
- critère secondaire : 13,1% dans les 2 groupes ; HR 0,99 avec IC à 95% de 0,92 à 1,07
- saignement majeur : 4,1% dans le groupe AAS + DIP versus 3,6% dans le groupe CLO ; HR 1,15 avec IC à 95% de 1,00 à 1,32.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le critère de non infériorité prédéfini n'est pas atteint mais que la fréquence de récurrence d'AVC est similaire entre les groupes AAS + DIP et CLO. Il n'y a pas de preuve qu'un de ces traitements soit supérieur à l'autre en prévention de la récurrence d'AVC.

Financement : firme Boehringer Ingelheim.

Conflits d'intérêt : la plupart des auteurs ont des liens avec différentes firmes pharmaceutiques dont Boehringer Ingelheim.

1. Chevalier P. Telmisartan après un AVC ? *MinervaF* 2009;8(1):10.
2. Van Driel M, Chevalier P. Evaluation de nouveaux médicaments : "supérieurs", « équivalents » ou « non inférieurs » ? [Editorial] *MinervaF* 2006;5(1):1.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Boland B. Traitements antiagrégants et prévention cardiovasculaire. *MinervaF* 2003;2(7):110-4.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
7. Chevalier P. Pas d'intérêt de rajouter du clopidogrel à l'aspirine en prévention cardiovasculaire. *MinervaF* 2006;5(6):88-97.
8. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;364:331-7.
9. Bogaert M. En prévention secondaire, ajouter de l'aspirine au clopidogrel? *MinervaF* 2005;4(6):87-9.
10. ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
11. Chevalier P. Associer du dipyridamole à l'aspirine post événement ischémique cérébral? *MinervaF* 2006;5(8):114-6.
12. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CAMJ* 2009;180:713-8.

Considérations sur la méthodologie

En cours d'étude, les auteurs ont observé une incidence de récurrence d'AVC inférieure aux prévisions. Pour maintenir une puissance suffisante (échantillon de 20 000 patients nécessaire), les critères d'inclusion ont été élargis à des patients plus jeunes (seuil de 50 ans au lieu de 55) et délai de survenue d'AVC allongé (à 120 jours au lieu de 90). Ces modifications rendent l'extrapolabilité des résultats plus difficilement interprétable. Il est également regrettable que cette recherche ne comporte pas de bras aspirine seule.

Mise en perspective des résultats

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement pour le critère primaire. Cette absence ne signifie pas une équivalence des traitements. Dans une étude de non infériorité, le protocole est conçu pour montrer non pas que le nouveau médicament est « aussi efficace » que le contrôle mais bien pour montrer qu'il n'est pas moins efficace². Dans cette étude, sur base de précédentes recherches, les auteurs avaient déterminé que la marge supérieure de l'intervalle de confiance à 95% ne pouvait dépasser une borne de non infériorité (delta) fixée à 1,075 pour conclure que l'association AAS + DIP n'était pas inférieure au CLO. La limite supérieure dépassant cette borne (1,11 pour un delta de 1,075), une non infériorité n'est pas montrée.

Autres études

L'évaluation faite par Minerva³ de la méta-analyse de l'Anti-thrombotic Trialist Collaboration⁴ concluait qu'une dose de 75 à 100 mg d'aspirine par jour représentait le premier choix pour un traitement antiagrégant en prévention secondaire d'un AIT ou d'un AVC. Dans l'étude CAPRIE, une supériorité du clopidogrel sur l'aspirine semble limitée à un sous-groupe de patients avec artérite périphérique⁵. L'étude CHARISMA⁶ ne montre pas d'efficacité préventive supérieure pour l'association aspirine + clopidogrel versus aspirine seule, mais par contre, un risque de saignement augmenté⁷. Versus clopidogrel seul également, l'association clopidogrel + aspirine (étude MATCH)⁸ augmente le risque de saignement sans réduire le risque d'événement⁹. Les preuves d'un bénéfice du dipyridamole utilisé seul en prévention post AVC font défaut. L'étude ESPRIT¹⁰ montrait que l'association aspirine plus dipyridamole diminuait,

mais de manière limitée (NST de 104 avec IC à 95% de 55 à 1006), le risque d'AVC versus aspirine seule, sans augmenter le risque de saignement majeur. Des limites méthodologiques atténuent cependant la portée de ces résultats : protocole en ouvert, absence de prise en compte des co-médications¹¹.

Interactions et effets indésirables

Dans cette étude, l'association AAS + DIP provoque plus de saignements majeurs que le clopidogrel. Davantage de patients prenant l'association présentent des céphalées mais aussi arrêtent leur traitement en raison d'effets indésirables. L'effet protecteur du clopidogrel pourrait, quant à lui, être atténué par la prise concomitante d'un IPP, selon plusieurs sources¹² mais ceci demande confirmation.

Pour la pratique

De précédentes études nous avaient appris pour la prévention post AVC que le clopidogrel est peut-être légèrement supérieur à l'aspirine, que l'association du clopidogrel à l'aspirine n'a pas d'intérêt, que l'association aspirine + dipyridamole est peut-être légèrement supérieure à l'aspirine seule. La pertinence d'une comparaison de l'association aspirine + dipyridamole versus clopidogrel reste posée. Le clopidogrel n'est recommandé, dans cette indication, qu'en cas de contre-indication à l'aspirine. Si l'aspirine ne peut être utilisée, logiquement l'association aspirine-dipyridamole ne peut l'être davantage.

Conclusion de Minerva

Cette étude ne peut montrer une non infériorité de l'association de 25 mg d'aspirine avec 200 mg de dipyridamole à libération modifiée BID versus 75 mg de clopidogrel QD en prévention de la récurrence d'un AVC. Il n'y a pas de comparaison versus aspirine seule dont le bénéfice est bien évalué et certifié.

Noms de marque

- dipyridamole (DIP): Coronair®, Persantine®
- aspirine + dipyridamole (ASA-DIP): Aggrenox®
- clopidogrel (CLO): Plavix®