

# e-Club

## En médecine d'urgence

À chaque mois, la section de médecine d'urgence de la faculté de médecine de l'Université Laval présente un club de lecture.

Une critique de l'article présenté est distribuée à l'ensemble des membres du DMFMU.

Date de parution :  
10 avril 2019

### Auteurs :

Jeffrey Rowe, R3 Formation complémentaire en médecine d'urgence  
Vincent Gauvin, R3 Médecine d'urgence spécialisée  
Médecin superviseur : Dr Miville Plourde

**Date du club de lecture :** 12 mars 2019

### Titre :

*Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA*

### Référence :

The New England Journal of Medicine, Juillet 2018; 379(3):215-25

**Pubmedid :** 29766750

### Question PICO :

#### Population :

Chez les patients adultes ayant été diagnostiqués, depuis moins de 12 h, avec un ACV aigu ischémique mineur (score NIHSS  $\leq 3$ ) ou un ICT avec facteurs de haut risque d'AVC ( $ABCD^2 \geq 4$ ),

#### Intervention :

Est-ce que l'administration d'aspirine et de clopidogrel

#### Comparaison :

Comparé à l'administration d'aspirine et d'un placebo

#### Outcome (issue) :

Diminue le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques (ACV ischémique, infarctus du myocarde, décès d'une cause cardiovasculaire) à 90 jours.



Faculté de médecine  
Département de médecine familiale  
et de médecine d'urgence

## Conclusion des auteurs de l'article

Chez les patients ayant subi un AVC mineur ou un ICT à haut risque ischémique, ceux recevant une combinaison d'aspirine et de clopidogrel comparativement à l'aspirine seule ont eu moins d'événements cardiovasculaires ischémiques, mais plus d'hémorragies majeures à 90 jours.

## Grille d'analyse critique

### Les résultats sont-ils valides?

**Est-ce que les patients ont été randomisés?** Oui, les patients ont été randomisés par un système informatique avec stratification selon le site dans un ratio 1:1.

**Est-ce que la randomisation a été conduite à l'aveugle?** Oui

**Est-ce que les patients ont conservé leurs groupes respectifs quant à la randomisation lors de l'analyse des données?** Oui, l'analyse a été faite selon le protocole « intention to treat ». Il y a toutefois eu 5 patients dans le groupe traitement qui ont reçu un placebo par erreur et 4 patients dans le groupe contrôle qui ont reçu du clopidogrel par erreur.

**Est-ce que les patients dans le groupe recevant le traitement et ceux dans le groupe contrôle étaient semblables au regard des facteurs pronostiques?** Oui, les patients du groupe traitement et du groupe contrôle étaient semblables en regard des facteurs pronostiques (tableau 1). On peut noter une population majoritairement américaine, de race principalement blanche avec un âge médian de 65 ans dans les deux groupes. Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire étaient également similaires dans les 2 groupes. La majorité des patients dans les deux groupes prenaient déjà de l'aspirine avant la randomisation.

**Est-ce que les patients étaient au courant du groupe auquel ils ont été assignés?** Non

**Est-ce que les cliniciens étaient au courant du groupe auquel leurs patients ont été assignés?** Non

**Est-ce que les investigateurs ayant évalué le devenir des patients étaient au courant du groupe auquel ceux-ci ont été assignés?** Non

**Est-ce que le suivi était suffisamment complet?** Oui, le suivi était suffisamment complet avec 4782 patients (98%) suivis pendant les 7 premiers jours ainsi que 4 557 patients (93.4 %) suivis à 90 jours (incluant les décès).

### **Quelles sont l'ampleur et la précision de l'estimation de l'effet du traitement?**

Pour l'issue primaire d'efficacité à savoir le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques (ACV ischémique, infarctus du myocarde et décès d'une cause cardio-vasculaire) à 90 jours on note 121 événements (5 %) dans le groupe intervention comparativement à 160 événements (6,5 %) dans le groupe contrôle pour un rapport de risque de 0.75 (IC 0.59-0.95 ;  $p=0.02$ ). Quant aux issues secondaires, à l'exception du risque AVC ischémique ( $P=0.01$ ), il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'ensemble des autres composites de l'issue primaire à savoir infarctus du myocarde ( $p=0,46$ ) et décès d'une cause cardio-vasculaire ( $p=0,52$ ).

Pour l'issue primaire de sécurité à savoir le risque d'hémorragie majeure (hémorragie intracrânienne symptomatique, hémorragie intraoculaire avec perte de la vision, transfusion de  $\geq 2$  culots, hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation et décès secondaire à l'hémorragie) à 90 jours on note 23 événements (0.9 %) dans le groupe intervention comparativement à 10 événements (0.4 %) dans le groupe contrôle pour un rapport de risque de 2.32 (IC 1.10-4.87 ;  $p=0.02$ ). Quant aux issues secondaires, à l'exception du risque d'hémorragie majeur autre qu'intracrânienne (0.04) et du risque d'hémorragie mineure ( $<0.001$ ), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour le risque d'ACV hémorragique ( $P=0,47$ ), d'hémorragique intracrânienne symptomatique ( $p=0,99$ ) et de décès ( $p=0.27$ ). La majorité de ces événements hémorragiques étaient donc des hémorragies non fatales et non intracrâniennes.

Quant aux analyses en fonction du temps, le bénéfice au niveau de l'issue primaire était maximal pour la période d'une semaine ( $P=0.04$ ) et d'un mois ( $P=0,02$ ) comparativement à 3 mois alors que le risque de saignement était maximal pour la période s'échelonnant du jour 8 au jour 90 comparativement à 1 semaine de traitement ( $P=0.04$ ).

## **Comment puis-je appliquer les résultats?**

**Est-ce que les patients étudiés étaient semblables à ceux de ma pratique?** Les patients étudiés proviennent de 269 sites dans 10 pays (Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande), dont 82.8 % aux États-Unis. Il s'agit donc d'une population semblable à celle que nous rencontrons au Québec avec une proportion de facteurs de risque de maladie vasculaire qui nous apparaissent également similaires.

### **Est-ce que tous les résultats importants cliniquement ont été pris en considération?**

Plusieurs résultats importants ont été pris en considération. Cependant, il aurait toutefois été pertinent d'avoir les données concernant l'impact fonctionnel occasionné par les événements ischémiques et hémorragiques survenus pendant l'étude afin de prendre une décision plus éclairée concernant les risques et les bénéfices d'une double thérapie antiplaquettaire.

### **Est-ce que les bénéfices présumés du traitement sont supérieurs au potentiel néfaste et aux coûts?**

En traitant 1 000 patients avec une double thérapie antiplaquettaire pendant 90 jours, on éviterait 17 AVC ischémiques, mais on causerait 4 événements hémorragiques majeurs non intracrâniens et 11 événements hémorragiques mineurs. De plus, le bénéfice au niveau du risque de récurrence est maximal durant le premier mois tandis que le risque de saignement était maximal après la première semaine de traitement. Compte tenu de l'absence d'évaluation fonctionnelle des patients ayant eu un événement ischémique ou une hémorragie significative, il est préférable de demeurer prudent face à cette modalité thérapeutique à 90 jours.

## Résultats importants

Cette étude permet de conclure que la double thérapie antiplaquettaire (ASA + clopidogrel) comparativement à une monothérapie avec de l'ASA suivant un AVC mineur ou un ICT à haut risque diminue le risque de récurrence d'ACV ischémique à 90 jours (RR 0.72 ; IC 0.56-0.92 ; p=0.01). Toutefois, la double thérapie antiplaquettaire augmente le risque d'hémorragies majeures autre qu'intracrânienne à 90 jours (RR 2.45 ; IC 1.01-5.90 ; p=0.04).

Le bénéfice au niveau du risque de récurrence d'ACV est maximal durant le premier mois alors que le risque de saignement était maximal après la première semaine de traitement.

## Commentaires généraux des réviseurs et conclusions

Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée à triple insu multicentrique impliquant un nombre élevé de patients ayant des caractéristiques similaires aux nôtres. L'étude a été arrêtée prématurément en raison du nombre d'hémorragies majeures identifiées dans le groupe traitement. Les résultats obtenus permettent d'apporter quelques précisions concernant l'emploi de la double thérapie antiplaquettaire (ASA + clopidogrel) après un AVC mineur ou un ICT à haut risque chez une population internationale par rapport à l'étude CHANCE qui avait étudié une population chinoise. Cette étude avait démontré une réduction de 32 % des événements ischémiques sans augmentation du risque de saignement majeur, mais la validité externe de ces données était très limitée. Les résultats de cette étude démontrent que la double thérapie antiplaquettaire diminue le risque d'évènement cardiovasculaire ischémique, mais augmente le risque d'hémorragie majeure à 90 jours. Par ailleurs, sachant que le taux de récurrence d'évènements ischémiques est plus élevé dans les jours suivants un premier épisode, il serait questionnable d'utiliser une double thérapie pendant une période plus brève soit de 7 à 30 jours afin d'en tirer un maximum d'avantages et de diminuer notre risque de saignement.

## Application clinique et mes patients

### Comment appliquer ces connaissances?

Selon cette étude, l'utilisation de la double thérapie antiplaquettaire (ASA + clopidogrel) pendant 90 jours diminue le risque d'ACV ischémique mais augmente le risque d'hémorragies majeur et mineur non intracrânienne. Elle n'est pas recommandée d'emblée pour 90 jours et devrait être utilisée pour des cas ciblés en collaboration avec nos collègues en neurologie possiblement pour une période plus courte allant de 7 à 30 jours.

### Que dois-je dire à mon patient?

La double thérapie antiplaquettaire (ASA + clopidogrel) a le potentiel de diminuer votre risque de récurrence d'ACV ischémique après un AVC ischémique mineur ou d'un ICT à haut risque, mais elle augmente également votre risque d'avoir un saignement majeur à 90 jours.

*Les auteurs de ce e-Club vous invitent à toujours demeurer critique, même de leurs propres critiques!*