

Bénéfice d'une prescription antiplaquettaire plus efficace (et plus précoce) dans l'AVC mineur et l'AIT

Ludovic Drouet

IVS et CREATIF, Hôpital Lariboisière, Paris, France

ludovic.drouet@aphp.fr

Après un accident vasculaire cérébral (AVC) mineur ou un accident ischémique transitoire (AIT), le risque de récurrence d'AVC est très élevé (15 à 30 % dans les trois premiers mois), et cette incidence est surtout importante dans les premières heures et les premiers jours. Il a été démontré que l'aspirine réduisait d'environ 20 % ce risque de récurrence et que plus l'aspirine était donnée précocement mieux elle prévenait cette récurrence. Une étude conduite en Chine [1], il y a trois ans, a montré que l'adjonction du clopidogrel à l'aspirine réduisait le risque de récurrence par rapport à l'aspirine seule. Dans l'étude Socrates [2], le sous-groupe des patients ayant fait un AVC ipsilatéral par rapport à la sténose carotidienne, servant à sélectionner les patients pour lesquels l'AVC avait plus de chance d'être d'origine athérombotique, a permis de conclure que le ticagrélor associé à l'aspirine avait un effet supérieur à l'aspirine seule dans la prévention de la récurrence des AVC. Nous comprenons ainsi que dans les AVC d'origine athérombotique, donc de physiopathologie impliquant de façon prédominante les plaquettes, plus le traitement antiplaquettaire est précoce, plus ce traitement est efficace pour limiter le risque de récurrence. C'est dire tout l'intérêt de connaître l'efficacité de l'association aspirine plus clopidogrel dans une population internationale de patients ayant fait un AVC mineur ou un AIT. Le groupe nord-américain POINT

a donc mis en place une étude entre mai 2010 et décembre 2017 dans dix pays d'Amérique du Nord, d'Europe, plus l'Australie et la Nouvelle-Zélande, avec une majorité importante de patients venant des États-Unis (83 %) [3]. Les patients devaient être randomisés dans les 12 heures suivant l'AVC inaugural et devaient avoir un score de gravité NIHSS de moins de 3 et un score ABCD²* de risque de récurrence de plus de 4. Ils devaient également avoir passé une imagerie cérébrale de façon à éliminer une hémorragie intracérébrale. Les patients ont été randomisés 1 pour 1 : un groupe recevait du clopidogrel en dose de charge de 600 mg, suivie d'une dose d'entretien habituelle de 75 mg/jour associée à l'aspirine, selon l'habitude du prescripteur entre 50 et 325 mg/jour ; le groupe contrôle recevait la même dose d'aspirine et un placebo de clopidogrel. La dose d'aspirine recommandée était celle des *guidelines*, c'est-à-dire de 160 mg pendant les cinq premiers jours, suivie de 80 mg les jours suivants. Les recommandations préconisaient de débiter le traitement aussi précocement que possible après la randomisation. Les résultats montrent que 1 881 patients ont été inclus par 269 sites. Le protocole a été arrêté alors que 84 % des patients avaient été inclus, les données ayant montré que le clopidogrel apportait un bénéfice en termes de prévention ischémique mais un

risque hémorragique augmenté. Au total, il y a eu 5 % de récurrence d'événements ischémiques majeurs (soit 121 événements) chez les patients recevant aspirine plus clopidogrel contre 6,5 % (soit 160 événements) dans le groupe ne recevant que l'aspirine seule. Ceci représente une réduction de 25 % du risque par l'ajout du clopidogrel avec un bénéfice significatif à $p = 0,02$, en observant que la majorité des événements sont, comme anticipé, survenus précocement durant la première semaine après l'événement initial. Les événements hémorragiques sont survenus chez 0,9 % des patients (soit 23 patients) ayant reçu clopidogrel et aspirine et 0,4 % (soit 10 patients) ayant reçu l'aspirine seule. Le clopidogrel augmente ainsi de 2,32 fois le risque d'événements hémorragiques graves. Ces événements hémorragiques sont survenus de façon régulière tout au long des 90 jours du suivi initial des patients. Dans les études en sous-groupe, il est intéressant de noter que :

- les sujets de race noire ont tiré le meilleur bénéfice ;
- les AVC mineurs ont eu un meilleur bénéfice que les AIT ;
- contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, les patients qui ont été randomisés le plus précocement n'ont pas tiré de bénéfice supérieur par rapport aux patients qui ont été randomisés après 6 heures (il faut cependant rappeler que le clopidogrel, même donné en dose de charge à 600, n'exerce pas immédiatement son

* « A » pour âge, « B » pour blood pressure/pression artérielle, « C » pour clinique, « D1 » pour durée des symptômes et « D2 » pour diabète.

- effet contrairement à l'aspirine), et que les patients qui avaient une image d'ischémie reliée à leur événement initial ont davantage tiré de bénéfice que ceux qui n'en avaient pas ;
- les patients qui avaient le score ABCD² le plus fort ont tiré le maximum de bénéfice, en ne trouvant pas de bénéfice apparent chez les patients qui avaient un score ABCD² ≤ 5 ;
- les patients prétraités par aspirine n'avaient pas de bénéfice différent des patients non prétraités (d'où l'intérêt de retraiter tous les patients y compris ceux déjà sous traitement) ;
- les complications hémorragiques ont été responsables de la mort de trois patients recevant l'association aspirine plus clopidogrel et de deux patients recevant l'aspirine seule ;
- la majorité des événements hémorragiques n'ont pas été fatals et n'étaient pas intracrâniens ;

– les hémorragies mineures ont été augmentées de 3,12 fois chez les patients recevant l'aspirine plus clopidogrel par rapport au patient recevant l'aspirine seule.

À la vue de ces résultats, plusieurs questions se posent de savoir :

- si la meilleure chronologie du traitement ne serait pas d'avoir la bi-antiagrégation plaquettaire le plus tôt possible ;
- quel serait l'intérêt d'associer un inhibiteur de P2Y₁₂ d'action immédiate ;
- quel serait le bénéfice de prescrire cette bi-antiagrégation plaquettaire pendant un temps court, une semaine par exemple, pour ne garder ensuite que l'aspirine seule de façon à avoir le maximum d'effets et de faire courir au patient un risque hémorragique minimal ;
- si ce traitement devrait être réservé aux patients ayant un score ABCD² > 5.

Tout un potentiel de nouvelles études sur les antiplaquettaires dans

la prévention de la récurrence des AVC pourrait être à exploiter.

Liens d'intérêts : participations à des boards nationaux/internationaux pour Sanofi, Lilly-Daiichi, AstraZeneca ; invitations à des conférences par Sanofi, Lilly-Daiichi, AstraZeneca ; participation à des études pharmacologiques sponsorisées par Sanofi, Lilly-Daiichi.

Références

1. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 11-9.
2. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017 ; 16 : 301-10.
3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New England Journal of Medicine* 2018 ; 379 : 215-25.

Incidence, facteurs de risque et impact sur la mortalité des événements thromboemboliques artériels chez les patients atteints de cancer

Ludovic Drouet

IVS et CREATIF, Hôpital Lariboisière, Paris, France

ludovic.drouet@aphp.fr

Le cancer est un facteur de risque bien connu de survenue d'événements thromboemboliques veineux. En revanche, on s'intéresse beaucoup moins aux événements thromboemboliques artériels (qu'il s'agisse de syndrome coronarien aigu, d'accident vasculaire cérébral, de complications ischémiques artérielles périphériques) chez les patients atteints de cancer et vice versa (de rechercher ces étiologies chez les patients faisant un accident ischémique artériel inexplicable !). La plupart des

données concernant les événements thromboemboliques artériels chez les patients atteints de cancer proviennent d'études rétrospectives ou de petites séries de patients atteints de cancer.

Récemment, la première étude prospective concernant le risque d'événements thromboemboliques artériels chez les patients atteints de cancer a été publiée par le groupe d'Ingrid Pabinger de la faculté de médecine de Vienne (Autriche) [1]. Ce groupe a une longue expérience grâce à un

suivi de larges cohortes de patients et a multiplié les publications sur les facteurs cliniques et paracliniques de thrombose chez les patients cancéreux. Dans le cas précis, il a étudié l'incidence, les facteurs de risque et l'impact sur la mortalité d'événements thromboemboliques artériels chez 1 880 patients atteints de cancer (54,3 % d'hommes, âge médian : 61 ans). Cette analyse a été réalisée à partir de leur cohorte viennoise (*Cancer and Thrombosis Study* [CATS]). Depuis 2003, les patients atteints

d’une maladie maligne nouvellement diagnostiquée ou d’une progression de la maladie après rémission sont inclus dans CATS. Au cours de la période d’observation de deux ans, 48 patients (2,6 %) ont développé un événement thromboembolique artériel. Les risques cumulés de développer un événement thromboembolique artériel à 3, 6, 12 et 24 mois étaient

respectivement de 0,9 %, 1,1 %, 1,7 % et 2,6 %. Les facteurs de risque indépendants de développer un événement thromboembolique artériel chez les patients atteints de cancer étaient : le sexe masculin (*hazard ratio* (HR) = 2,9 ; IC 95 % : [1,5-5,6]), l’âge (syndrome hépatorénal (SHR) par augmentation de 10 ans = 1,5 ; [1,2-1,7]), une hypertension

artérielle (HR = 3,1 ; [1,7-5,5]) et le tabagisme (HR = 2,0 ; [1,1-3,7]). De plus, le risque d’événement thromboembolique artériel dépendait du type de cancer – le cancer du rein (8,9 %) ayant le risque le plus élevé et le cancer du sein (0,0 %) le risque plus faible. L’étude a également montré que les patients qui développaient un événement thromboembolique artériel avaient (comme pour ceux qui développent un événement thromboembolique veineux) un risque multiplié par trois de mortalité (HR = 3,2 ; [2,2 à 4,8]). Bien sûr, ces résultats doivent être confirmés dans d’autres études, mais l’étude fournit des données sur l’épidémiologie de la thrombose artérielle chez les patients cancéreux dans une cohorte de cancer bien caractérisée et soutient le concept de facteurs de risque partagés et de physiopathologie intriquée entre le cancer et la thrombose artérielle.

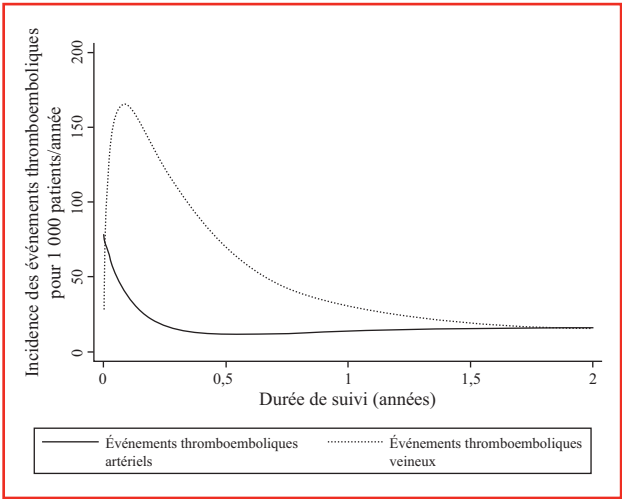


Figure 1. Incidence des événements thromboemboliques artériels et veineux chez les patients cancers de la cohorte CATS.

Table 1. Répartition relative des différents événements thromboemboliques artériels dans le suivi de la cohorte CATS.

Infarctus du myocarde	20	41,7 %
AVC majeur	13	27,1 %
AVC mineur	3	6,3 %
Occlusion artérielle périphérique	12	25 %

Liens d’intérêts : l’auteur déclare ne pas avoir de lien d’intérêt.

Référence

1. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, *et al.* Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica* 2018 ; 103(9) : 1549-56.

Sécurité d’emploi des statines

Jean-Michel Juliard
Hôpital Bichat, Service de cardiologie, Paris, France
jean-michel.juliard@aphp.fr

Depuis plusieurs années, les statines font l’objet d’un débat médiatique, aux motivations par ailleurs douteuses (en tout cas non scientifiques par ceux qui les portent), remettant en cause les bénéfices de ce traitement qui a

révolutionné la réduction du risque cardiovasculaire (notamment en prévention secondaire après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [AVC] mais également en prévention primaire). Peu de molécules ont fait l’objet

d’autant d’études randomisées à grande échelle montrant que les statines, par le biais de la réduction du LDL cholestérol, réduisaient la mortalité cardiovasculaire à long terme. Bien évidemment, comme tout médicament actif, les effets secondaires

sont au rendez-vous : dès lors, la balance bénéfice/risque reste-t-elle positive ? Nous avons assez d'études randomisées durant ces quinze dernières années pour réévaluer les effets secondaires de ce traitement, et faire la part entre les symptômes ressentis, les modifications biologiques modérées et les preuves scientifiques. Cela a été l'objet du travail du groupe athérosclérose de la Société européenne de cardiologie (ESC) sur l'analyse de la littérature entre 2000 et 2017 [1].

Intolérance musculaire

Il s'agit de l'effet secondaire le plus souvent rapporté par les patients, à l'origine de bon nombre d'arrêts de traitement. S'agit-il d'un réel effet ou d'un effet « nocebo » (effet observé lorsque le bénéfice obtenu n'est pas clairement établi par le patient, du fait du médecin lui-même qui n'est pas non plus convaincu, ou par les campagnes médiatiques de dénigrement). Cet effet nocebo n'est probablement pas négligeable, car cette intolérance musculaire varie entre 0,1 et 0,2 % dans les essais randomisés en double aveugle contre 7 à 29 % dans les études observationnelles. L'interruption prématurée du traitement pour cause de douleurs musculaires (sans élévation majeure des enzymes musculaires) doit donc être rediscutée au cas par cas et en l'absence d'autre cause possible, avant de priver un patient des bénéfices de ce traitement. Le dosage régulier des enzymes musculaires, en l'absence de symptômes, n'est pas nécessaire en pratique quotidienne.

Dysrégulation glycémique

Après un traitement prolongé par statines, une augmentation significative de la glycémie (par augmentation de l'insulino-résistance due à l'inhibition de la HMG-CoA réductase),

avait fait parler de diabète induit par les statines. Au cours des études randomisées, ce taux était estimé à 0,1 %/année de traitement. Ce risque était accru (ou favorisé) par l'existence d'un syndrome métabolique ou un état pré-diabétique et serait plus important chez la femme que chez l'homme. Même chez les patients avec ce diabète induit, le risque d'événement cardiovasculaire restait plus faible sous statines, suggérant que les effets hyperglycémiques ne négativaient pas les effets induits par la réduction du LDL cholestérol. Dans la plupart des études, le diagnostic de ce diabète induit était posé dès lors que le taux d'HbA1c était > 6,5 % en l'absence de symptômes ; la pertinence de ce stigmate biologique sur la morbi-mortalité à long terme restait à démontrer. S'agit-il d'un effet de classe ou de la molécule elle-même (pas d'effet retrouvé avec la pravastatine et la pivalastatine) – on ne peut conclure. Toutefois le bénéfice/risque reste favorable.

Fonctions cognitives

L'amélioration de la fonction endothéliale vasculaire sous statines avait suggéré que les statines pouvaient être bénéfiques sur certaines pathologies comme la démence vasculaire. Malheureusement, rien de prouvé quant à la protection des statines sur la maladie d'Alzheimer. *A contrario*, d'autres études avaient suggéré qu'un traitement au long cours pouvait induire une altération des fonctions cognitives, du fait de la réduction drastique du cholestérol. La plupart des études avaient évalué les fonctions cognitives sur des interrogatoires de patients portant essentiellement sur la mémoire, mais n'utilisant pas des tests standardisés. Dans l'étude PROSPER (*Pravastatin in Elderly Individuals at Risk for Vascular Disease*), ce potentiel effet a été étudié en utilisant des

tests neuropsychologiques standardisés chez des sujets âgés, à six reprises sur une durée de 42 mois : aucun effet sur le déclin cognitif entre statines et placebo. Même en cas d'abaissement drastique du LDL cholestérol (< 0,2 g/l) induit par les inhibiteurs de PCSK9, il n'a pas été montré non plus d'effet sur le déclin cognitif par rapport à un traitement par statines seul.

Fonction rénale

Une protéinurie modérée (par diminution de la réabsorption tubulaire de l'albumine), parfois transitoire, a été rapportée chez des patients recevant de fortes doses de statines, mais sans altération de la fonction rénale. Il n'a pas été observé d'aggravation de la fonction rénale sous statines chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée. Il est recommandé d'être prudent en cas d'insuffisance rénale avancée avec les fortes doses de statines. L'effet protecteur des statines sur la fonction rénale mérite confirmation par des études ultérieures.

Fonction hépatique

Une augmentation modérée des enzymes hépatiques est observée chez 0,5 à 2 % des patients dans les trois mois suivant l'initiation du traitement. Cet effet n'est pas différent en comparaison avec le placebo et est sans conséquence clinique. L'atteinte sévère des fonctions hépatiques (transaminases > 5 fois la normale), reste cependant rare de l'ordre de 1/100 000, et les statines ne représentent qu'environ 1 à 3 % des hépatites médicamenteuses sévères. Comme avec les myosites graves nécrosantes, il s'agit probablement d'un mécanisme auto-immun, totalement imprévisible. En l'absence de symptômes, il n'est pas recommandé de dosages réguliers des transaminases hépatiques. En cas d'élévation > 3 fois à la normale

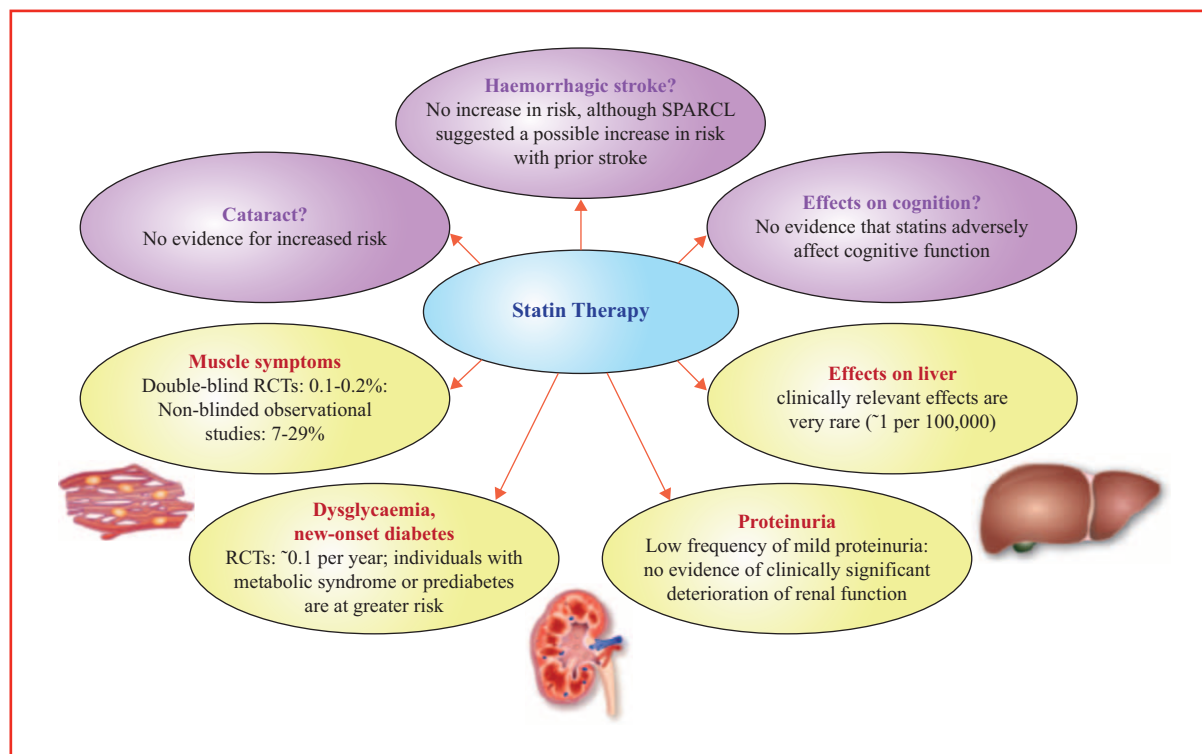


Figure 1. Effets secondaires des statines.

et en l'absence d'autre médicament possiblement responsable, une interruption est recommandée.

Accident vasculaire cérébral hémorragique

Si les statines réduisent le risque d'AVC, l'étude SPARCL montrait une augmentation des AVC hémorragiques, spécialement chez les sujets âgés, principalement les hommes, et chez ceux avec antécédents d'AVC hémorragiques. Des méta-analyses ultérieures portant sur plusieurs centaines de milliers de patients n'avaient pas montré de corrélation entre la réduction du LDL cholestérol et le risque d'AVC hémorragique. La réduction du risque d'AVC ischémique étant hautement significative (26 %), le rapport bénéfice/risque reste largement favorable.

Cataracte

La cataracte constitue la première cause de diminution de l'acuité visuelle chez les personnes âgées. Utilisant des scores de propensité, une étude américaine portant sur 46 429 patients avait suggéré une augmentation de 9 % du risque de cataracte en cas de prise de statines. Ultérieurement, les résultats des études randomisées et méta-analyses, n'avaient pas retrouvé de lien significatif entre la survenue d'une cataracte et la prise de statines. Quant aux effets antioxydants et anti-inflammatoires des statines sur la prévention de la survenue de la cataracte, rien n'est démontré.

Conclusion

La figure 1 résume les effets secondaires recensés des statines.

En résumé, le profil de sécurité des statines est acceptable compte tenu du bénéfice sur la réduction du risque cardiovasculaire. Les effets secondaires doivent être connus et évalués individuellement afin de ne pas arrêter le traitement sans preuve formelle de sa responsabilité et perdre ainsi le bénéfice escompté : le rapport bénéfice/risque est largement positif.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Référence

1. Mach F, Ray KK, Wiklund O, *et al* ; European Atherosclerosis Society Consensus panel. Adverse effects of statin therapy : perception vs. the evidence-focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 2526-39.