

Traitement par association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique après un accident vasculaire cérébral mineur ou un accident ischémique transitoire (CHANCE trial)

Ann-Sophie Breault^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Sarah Grenier^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, au moment de la rédaction de cet article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec (Hôpital St-Sacrement), Québec (Québec) Canada

Reçu le 4 septembre 2014; Accepté après révision le 19 janvier 2015

Titre de l'article: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack¹.

Journal : N Engl J Med 2013;369:11-9.

Auteurs : Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et coll.

Commanditaires : L'étude a été financée par le ministère des Sciences et des technologies de la république populaire de Chine. Les comprimés de clopidogrel et leur placebo ont été achetés auprès de la compagnie pharmaceutique Sanofi-Aventis.

Cadre de l'étude : Les antiplaquettaires sont des médicaments efficaces dans la prévention secondaire d'un événement ischémique cérébral. En cas de récurrence de ces événements sous traitement antiplaquettaire, des études ont fait état de la possibilité de combiner deux antiplaquettaires. Certaines de ces études n'ont démontré aucun avantage à l'association de clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique (AAS) en matière de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'étude MATCH, publiée en 2004 et qui avait pour objectif d'évaluer la proportion de patients ayant eu une récurrence d'AVC, a démontré que l'association clopidogrel-AAS en prévention secondaire non seulement ne diminuait pas significativement le taux d'événements vasculaires cérébraux, mais augmentait les risques de saignements graves². L'étude a inspiré l'étude clinique CHANCE, qui a restreint sa période d'étude à 90 jours après la survenue d'un événement vasculaire cérébral, à savoir la période pendant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo, qui a été menée entre octobre 2009 et juillet 2012 dans 114 centres hospitaliers de Chine. Les participants à l'étude étaient répartis de façon aléatoire dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes d'un événement vasculaire cérébral, défini comme un AVC mineur ou un accident ischémique transitoire (AIT).

Patients : Pour pouvoir participer à l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 40 ans, avoir reçu un diagnostic d'AVC mineur (score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≤ 3)³ ou d'AIT à haut risque de récurrence (score ABCD² ≥ 4)⁴, avoir la possibilité de commencer à suivre le traitement à l'étude dans les 24 heures qui suivent la survenue de l'événement et avoir rempli le formulaire de consentement. Les critères d'exclusion sont présentés dans le tableau I.

Interventions : Les participants à l'étude étaient répartis en deux groupes. Les patients du groupe clopidogrel-AAS recevaient une dose de clopidogrel une fois par jour de 300 mg le jour 1 et de 75 mg du jour 2 au jour 90, ainsi qu'une dose d'AAS de 75 à 300 mg (à la discrétion du prescripteur) le jour 1 et de 75 mg du jour 2 au jour 21, avec un placebo d'AAS du jour 22 au jour 90. Les patients du groupe AAS recevaient une dose d'AAS de 75 à 300 mg (à la discrétion du prescripteur) le jour 1 et de 75 mg du jour 2 au jour 90, avec un placebo de clopidogrel du jour 1 au jour 90.

La répartition aléatoire du patient se faisait dès qu'un diagnostic d'AVC était posé et que la possibilité d'un AVC de type hémorragique était exclue par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par tomодensitométrie (TDM). Le schéma de répartition aléatoire entre les deux groupes respectait un ratio 1:1. La durée de l'étude était de 90 jours. Deux visites de suivi étaient prévues, l'une au jour 21 (± 2 jours) et l'autre au jour 90 (± 7 jours).

Points évalués : Le critère d'évaluation primaire en matière d'efficacité était d'évaluer la fréquence d'une récurrence d'AVC ischémique ou hémorragique dans les 90 jours suivant la répartition aléatoire. Les critères d'évaluation

Pour toute correspondance : Ann-Sophie Breault, Institut universitaire en santé mentale de Québec, 2601, chemin de la Canardière, Québec (Québec) G1J 2G3, CANADA; Téléphone : 418 641-4182; Télécopieur : 418 663-5661; Courriel : ann-sophie.breault@institutsmq.qc.ca

Tableau I. Critères d'exclusion

- Diagnostic ou antécédent d'AVC hémorragique
- Indication de traitement anticoagulant
- Contre-indication à l'AAS ou au clopidogrel
- Hémorragie active
- Antécédents d'hémorragie intracrânienne
- Saignement gastro-intestinal
- Chirurgie majeure au cours des 3 derniers mois
- Angioplastie ou chirurgie vasculaire prévue dans les 3 mois suivant la répartition aléatoire
- Intervention ou chirurgie qui nécessite que le patient cesse de prendre les médicaments à l'étude
- Atteinte cérébrale majeure non ischémique
- Anticoagulation reçue dans les 10 jours précédant la répartition aléatoire
- AIT ou AVC mineur provoqué par une angioplastie ou par une chirurgie
- Espérance de vie inférieure à 3 mois
- Patientes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception fiable ou qui sont incapables de fournir un test de grossesse négatif
- Prise d'un médicament en investigation

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral

Tableau II. Caractéristiques des patients au début de l'étude¹

Caractéristiques	Groupe placebo-AAS <i>n</i> = 2 586	Groupe clopidogrel-AAS <i>n</i> = 2 584
Âge moyen (ans)	62	63
Femme, <i>n</i> (%)	898 (34,7)	852 (33,0)
Tension artérielle systolique médiane (mm Hg)	150	150
Tension artérielle diastolique médiane (mm Hg)	90	90
IMC médian (kg/m ²)	25	25
Antécédents médicaux		
AVC ischémique, <i>n</i> (%)	517 (20,0)	516 (20,0)
AIT, <i>n</i> (%)	80 (3,1)	94 (3,6)
Infarctus du myocarde, <i>n</i> (%)	53 (2,0)	43 (1,7)
Angine de poitrine, <i>n</i> (%)	87 (3,4)	97 (3,8)
Insuffisance cardiaque, <i>n</i> (%)	38 (1,5)	42 (1,6)
Fibrillation auriculaire ou flutter, <i>n</i> (%)	48 (1,9)	48 (1,9)
Dysfonction valvulaire cardiaque, <i>n</i> (%)	10 (0,4)	4 (0,2)
Hypertension, <i>n</i> (%)	1 683 (65,1)	1 716 (66,4)
Diabète, <i>n</i> (%)	543 (21,0)	550 (21,3)
Dyslipidémie, <i>n</i> (%)	283 (10,9)	290 (11,2)
Embolie pulmonaire, <i>n</i> (%)	1 (< 0,1)	0
Ex-fumeur ou fumeur, <i>n</i> (%)	1 105 (42,7)	1 116 (43,2)
Durée moyenne avant la répartition aléatoire ^a (heure)	13	13
Durée avant la répartition aléatoire < 12 heures, <i>n</i> (%)	1 280 (49,5)	1 293 (50,0)
Durée avant la répartition aléatoire ≥ 12 heures, <i>n</i> (%)	1 306 (50,5)	1 291 (50,0)
AIT comme événement principal, <i>n</i> (%)	728 (28,2)	717 (27,7)
AVC mineur comme événement principal, <i>n</i> (%)	1 858 (71,8)	1 867 (72,3)
Score ABCD ² médian ^{a,b}	4	4

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral; IMC : indice de masse corporelle

^a Les données sont présentées sous forme de médiane.

^b Les données ne sont que pour les 1 445 patients ayant subi un AIT. L'ABCD² évalue le risque d'AVC et est basé sur l'âge, l'hypertension artérielle, les caractéristiques cliniques, la durée de l'AIT, et la présence ou l'absence d'un diabète. Le score se situe entre 0 et 7. Un score élevé indique un plus grand risque à court terme.

secondaires en matière d'efficacité étaient d'évaluer la fréquence d'un événement vasculaire tel qu'un nouvel AVC ou AIT, un infarctus du myocarde, un décès de cause cardiovasculaire ou un décès toutes causes confondues. Le critère d'évaluation primaire en matière d'innocuité était la survenue de saignements modérés à graves selon les critères GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*)⁵. Selon ces critères, un saignement est modéré s'il requiert une transfusion; un saignement est grave s'il est intracérébral et peut compromettre le pronostic vital.

Résultats : Entre octobre 2009 et juillet 2012, l'étude a sélectionné 5 170 patients provenant de 114 sites différents. De ces 5 170 patients, 2 584 ont été affectés au groupe clopidogrel-AAS et 2 586 au groupe AAS. Les caractéristiques des patients de chacun des groupes étaient comparables et sont présentées au tableau II. Durant l'étude, 165 patients (6,4 %) du groupe clopidogrel-AAS et 146 patients (5,6 %) du groupe AAS ont interrompu le traitement prématurément. Au total, 20 patients du groupe clopidogrel-AAS et 16 patients du groupe AAS ont été perdus lors du suivi.

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation en matière d'efficacité et d'innocuité sont présentés dans le tableau III. Pour le critère d'évaluation primaire en matière d'efficacité, 212 patients (8,2 %) du groupe clopidogrel-AAS ont eu une récurrence d'AVC dans les 90 jours, comparativement à 303 patients (11,7 %) du groupe AAS (rapport de risques [RR] : 0,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,57 à 0,81; $p < 0,001$). Les AVC fatals ou invalidants ont touché 135 patients (5,2 %) du groupe clopidogrel-AAS et 177 patients (6,8 %) du groupe AAS (RR:0,75;IC 95 %:0,60–0,94; $p = 0,01$). Un total de 204 patients (7,9 %) dans le groupe clopidogrel-AAS et de 295 patients (11,4 %) dans le groupe AAS ont subi un AVC ischémique (RR:0,67;IC 95 %:0,56–0,81; $p < 0,001$). Par ailleurs, dans chacun des groupes, 8 patients (0,3 %) ont subi un AVC hémorragique. Au total, 216 patients (8,4 %) du groupe clopidogrel-AAS et 307 patients (11,9 %) du groupe AAS (différence statistiquement significative, $p < 0,001$) ont souffert d'un événement répondant au critère d'évaluation secondaire de survenue d'événements vasculaires combinés (AVC ischémique ou hémorragique, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire). Cependant, à part l'AVC ischémique, aucun autre critère d'évaluation secondaire pris individuellement n'était associé à des différences statistiquement significatives entre les deux groupes.

Parmi les événements répondant aux critères d'évaluation en matière d'innocuité, un saignement modéré ou grave a été observé chez sept patients (0,3 %) du groupe clopidogrel-AAS et chez huit patients (0,3 %) du groupe AAS ($p = 0,73$). La fréquence de survenue de tous les saignements confondus était de 2,3 % dans le groupe clopidogrel-AAS et de 1,6 % dans le groupe AAS (RR:1,41;IC 95 %:0,95–2,10; $p = 0,09$). Les différences entre les deux groupes ne sont pas statistiquement significatives, mais on a observé plus de saignements légers et de tous types dans le groupe clopidogrel-AAS. Les autres effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes.

Tableau III. Principaux résultats selon les critères d'évaluation en matière d'efficacité et d'innocuité¹

Critères d'évaluation	Groupe placebo-AAS (n = 2586)	Groupe clopidogrel-AAS (n = 2 584)	Rapport de risques (IC à 95 %)	p
Critère d'évaluation primaire, n (%)				
AVC	303 (11,7)	212 (8,2 %)	0,68 (0,57 – 0,81)	< 0,001
Critères d'évaluation secondaires, n (%)				
AVC, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire	307 (11,9)	216 (8,4)	0,69 (0,58 – 0,82)	< 0,001
AVC ischémique ^a	295 (11,4)	204 (7,9)	0,67 (0,56 – 0,81)	< 0,001
AVC hémorragique	8 (0,3)	8 (0,3)	1,01 (0,38 – 2,70)	0,98
Infarctus du myocarde	2 (0,1)	3 (0,1)	1,44 (0,24 – 8,63)	0,69
Décès de cause cardiovasculaire	5 (0,2)	6 (0,2)	1,16 (0,35 – 3,79)	0,81
Décès toutes causes confondues	10 (0,4)	10 (0,4)	0,97 (0,40 – 2,33)	0,94
AIT ^b	47 (1,8)	39 (1,5)	0,82 (0,53 – 1,26)	0,36
Critères d'évaluation en matière d'innocuité : Saignement, n (%)				
Grave	4 (0,2)	4 (0,2)	0,94 (0,24 – 3,79)	0,94
Modéré	4 (0,2)	3 (0,1)	0,73 (0,16 – 3,26)	0,68
Léger	19 (0,7)	30 (1,2)	1,57 (0,88 – 2,79)	0,12
Tout type de saignement	41 (1,6)	60 (2,3)	1,41 (0,95 – 2,10)	0,09

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral

^a Pour AVC ischémique : diminution du risque absolu (ARR) = 3,5 %; diminution du risque relatif (RRR) = 0,3; nombre nécessaire à traiter (NNT) = 29

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patients étaient affectés aux groupes de traitement de façon aléatoire, selon un schéma 1:1 après répartition aléatoire par système téléphonique automatisé.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Oui. Les conclusions de l'étude tiennent compte de tous les patients ayant participé à l'étude. L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Ainsi, tous les patients ayant reçu au moins une dose de médicaments ont été inclus, y compris les 36 patients perdus lors du suivi ($n = 36$). Sur ces 36 patients, 20 patients (0,8 %) étaient dans le groupe clopidogrel-AAS et 16 patients (0,6 %) étaient dans le groupe AAS. Sur 311 patients ayant interrompu le traitement avant la fin de l'étude, 165 (6,4 %) étaient dans le groupe clopidogrel-AAS et 146 (5,6 %) étaient dans le groupe AAS.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Selon les données, tous les patients – sauf 36 perdus lors du suivi – se sont présentés à leur visite finale, 90 jours après la répartition aléatoire.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui. Chacun des sujets inclus dans l'étude a été évalué dans le groupe dans lequel il avait été réparti (intention de traitement). Les auteurs ont également effectué une analyse <i>per protocol</i> , dont les résultats sont disponibles dans les documents complémentaires à l'article, mais ils ne se sont pas servis de ces résultats dans la conclusion de l'étude.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Oui. L'étude a été réalisée à double insu. Les auteurs ont utilisé un double placebo afin de préserver le double insu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Oui. Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets à l'étude étaient similaires dans les groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Non disponible. Tous les patients des deux groupes avaient deux visites de suivi prévues à l'étude (jour 21 et jour 90). Par contre, l'étude ne mentionne pas si certains patients ont dû avoir des visites supplémentaires ou s'ils avaient accès à du personnel en dehors de ces visites. Il est donc difficile de déterminer si les groupes ont été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche. Un faible pourcentage de patients a reçu une prévention secondaire (antihypertenseurs, statines, etc.), mais ce pourcentage était comparable pour les deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Le traitement par clopidogrel et AAS a permis de réduire le risque de récurrence d'AVC de 32 % par rapport au traitement par AAS seul (303 récurrences [11,7 %] dans le groupe clopidogrel-AAS par rapport à 212 récurrences [8,2 %] dans le groupe AAS). Ainsi, la réduction du risque relatif est de 32 % et le nombre nécessaire à traiter (NNT) est de 29. Cette valeur de NNT signifie que 29 patients doivent être traités par clopidogrel-AAS pour éviter une récurrence d'AVC dans les 90 jours suivant l'événement primaire. En ce qui concerne les risques de saignement tous types confondus, il est important de remarquer que ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs et que la majorité de ces saignements étaient légers selon l'échelle de classification GUSTO ⁵ .
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance sont étroits, aussi bien pour le critère d'évaluation primaire en matière d'efficacité que pour les critères d'évaluation secondaires d'événement vasculaire combiné et d'AVC ischémique.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Non. Cette étude a été menée auprès d'une population chinoise. D'abord, le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2C19 (CYP 2C19), qui métabolise le clopidogrel, est plus fréquent dans cette population et peut avoir un effet sur le métabolisme de ce médicament ⁶ . De plus, bien que les outils diagnostiques et thérapeutiques couramment utilisés aux États-Unis soient disponibles dans la plupart des hôpitaux de la République populaire de Chine, certains patients n'ont pas les moyens d'accéder à ces niveaux de soins ^{7,8} . Ensuite, les pratiques de prévention secondaire sont moins rigoureuses en Chine. Ainsi, selon les auteurs, le traitement de l'hypertension, du diabète et des dyslipidémies est moins optimal que celui habituellement prescrit à la population nord-américaine. Une telle différence entraîne des répercussions importantes sur les résultats de l'étude CHANCE. En effet, si le contrôle de ces facteurs de risque avait été plus rigoureux, les auteurs auraient probablement observé moins d'événements ischémiques dans les deux groupes. Enfin, la fréquence d'athérosclérose au niveau des artères intracrâniennes de gros calibres est plus élevée dans la population chinoise ⁹ . Tous ces éléments font que les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés à la population nord-américaine. Plus d'études sont donc nécessaires pour valider l'efficacité et l'innocuité de l'association clopidogrel-AAS pour une population semblable à la nôtre sur le plan de la génétique, du contrôle des facteurs de risque et des lignes directrices en matière de prévention secondaire.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Oui et Non. De façon générale, la prise de médicaments qui ont un effet sur le risque de saignement est signalée. Il aurait été intéressant d'avoir plus de détails sur le type d'antihypertenseurs utilisés et sur l'observance thérapeutique. Le moment de survenue des événements a une importance clinique et peut influencer l'interprétation des résultats, mais les auteurs ne mentionnent pas cette donnée.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. Le taux de récurrence d'événements vasculaires cérébraux est passé de 11,7 % dans le groupe AAS seul à 8,2 % dans le groupe clopidogrel-AAS. L'analyse de ces données permet d'obtenir une diminution du risque absolu (ARR) de 3,5 % et une diminution du risque relatif (RRR) de 30 %, à savoir un NNT à 29 pour prévenir un AVC ischémique ou hémorragique sur 90 jours égal. Ces calculs ont été réalisés à partir des résultats obtenus en fonction du critère d'évaluation primaire. Le NNT demeure à 29 lorsqu'on évalue les résultats selon le critère d'évaluation secondaire de récurrence d'AVC ischémique.

Discussion

Wang et coll. rapportent que moins de 24 heures après l'apparition des symptômes associés à un AVC ischémique non cardio-embolique mineur ou à un AIT à haut risque de récurrence, un traitement à clopidogrel-AAS pour 21 jours puis clopidogrel seul pour un total de 90 jours est plus efficace qu'un traitement à l'AAS seul pour réduire le taux

de récurrence d'un événement vasculaire cérébral ischémique. À l'heure actuelle, les lignes directrices de l'*American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) pour la prévention secondaire de l'AVC mentionnent qu'en cas d'AVC ischémique non cardio-embolique, l'AAS est l'antiplaquettaire de premier choix, tandis que le clopidogrel est réservé en cas d'allergie ou de contre-indication à l'AAS⁹. L'étude MATCH, publiée en 2004, a

comparé l'association clopidogrel-AAS au clopidogrel seul pour les patients faisant une récurrence d'AVC ischémique ou d'AIT. Cette étude a démontré qu'un traitement par clopidogrel-AAS pendant 18 mois ne diminuait pas significativement les risques de récurrence, mais augmentait les risques de saignements graves². L'étude CHARISMA, publiée en 2006, obtient des résultats similaires¹⁰. Il s'agit d'une comparaison de l'association clopidogrel-AAS avec l'AAS seul durant une période de suivi de 28 mois. L'essai clinique CHANCE s'est inspiré des études MATCH et CHARISMA pour restreindre sa période d'observation aux 90 jours qui suivent un AVC ischémique ou un AIT, à savoir la période pendant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé. Jusqu'à ce jour, la seule indication reconnue pour l'association clopidogrel-AAS est le traitement après un syndrome coronarien aigu, et les principaux avantages de ce traitement sont perceptibles dans les trois mois. Cette indication découle des résultats de l'étude CURE, publiée en 2002¹¹.

Globalement, les points forts de l'étude CHANCE sont la qualité de sa structure, la pertinence du sujet après la publication de l'étude MATCH, son caractère multicentrique, l'absence de conflit d'intérêts et la similarité entre les deux groupes à l'étude. De plus, par rapport aux autres études sur le sujet, il était adéquat de limiter la période d'observation aux 90 jours qui suivent un événement vasculaire cérébral, puisqu'il s'agit de la période pendant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé. Les critères d'inclusion étaient choisis de manière adéquate afin de sélectionner les patients ayant subi des AVC mineurs et des AIT à haut risque de récurrence, à savoir les patients présentant des comorbidités (diabète, dyslipidémie, insuffisance cardiaque) et dont les symptômes d'événement vasculaire cérébral sont présents depuis moins de 24 heures. Pour le groupe clopidogrel-AAS, les doses de charge (300 mg au jour 1) et de maintien (75 mg du jour 2 à 90) de clopidogrel sont considérées adéquates. Pour les deux groupes, les doses de maintien d'AAS (75 mg du jour 2 à 21 pour le groupe clopidogrel-AAS et 75 mg du jour 2 à 90 pour le groupe AAS) sont jugées adéquates selon les lignes directrices pour le traitement d'un AVC ou d'un AIT⁹. Avant d'inclure les patients à l'étude, il était donc adéquat d'exclure un AVC de type hémorragique au moyen d'un TDM ou d'une IRM. L'analyse des résultats en intention de traiter ainsi que le nombre de patients inclus dans cette analyse sont des points forts de cette étude. En effet, le nombre de patients initialement prévu a été atteint, ce qui confère à l'étude une puissance de 90 %, et le nombre de patients perdus lors du suivi était relativement faible (36 patients [0,7 %]).

L'étude CHANCE comporte plusieurs points faibles majeurs. Pour commencer, les participants à l'étude ont été sélectionnés dans la population chinoise. Pour les raisons mentionnées dans la grille d'évaluation clinique, l'étude présente ainsi une faible validité externe et il est pratiquement impossible d'en extrapoler les résultats à la population nord-américaine. De plus, en comparant les durées d'administration de l'AAS entre les deux groupes, il est possible de remettre en question la validité des conclusions tirées par les auteurs. En effet, les auteurs émettent l'hypothèse qu'un traitement de trois mois par clopidogrel et AAS réduit le risque de récurrence d'AVC par rapport à un traitement par AAS seul. Cependant, l'AAS n'est

plus administré dans le groupe clopidogrel-AAS à partir du jour 21. Par conséquent, à partir du jour 21, les auteurs comparent un traitement par clopidogrel seul – et non par clopidogrel-AAS – à un traitement par AAS. En outre, les auteurs ne mentionnent aucunement dans leur discussion les résultats non statistiquement significatifs en matière d'innocuité. En ce qui concerne les critères d'évaluation en matière d'efficacité, le fait que les auteurs y aient inclus les AVC hémorragiques est sujet à critique, puisque la survenue d'un tel événement répond davantage à un critère d'évaluation en matière d'innocuité. De plus, les critères d'évaluation en matière d'innocuité auraient dû inclure non seulement la gravité des saignements, mais également leur type, puisque les répercussions des saignements varient en fonction du type de saignement. De surcroît, en ce qui concerne les critères d'évaluation en matière d'efficacité et d'innocuité, les auteurs ne mentionnent pas à quel moment la récurrence d'un événement vasculaire cérébral ou les saignements se sont produits. Il aurait été intéressant de savoir si les récurrences se produisent majoritairement dans les 2 premiers jours après l'événement, comme le mentionne la documentation scientifique¹². Les éléments présentés en documents complémentaires à l'article montrent que le nombre de patients ayant subi une thrombolyse n'est pas nul, contrairement à ce qui est rapporté par les auteurs. Ainsi, ces patients devant attendre 24 heures après la thrombolyse avant d'être répartis de façon aléatoire auraient dû être exclus de l'étude¹³. Ensuite, il est important de noter qu'un total de 18 patients ont été inclus de façon inappropriée, parce qu'ils étaient âgés de moins de 40 ans, que leur score ABCD² était inférieur à 4 ou que leur répartition aléatoire avait eu lieu plus de 24 heures après l'événement. Environ 11 % des patients de chaque groupe prenaient de l'AAS au moins 24 heures avant leur admission à l'hôpital, ce qui pourrait avoir eu une influence sur le taux de récurrence, particulièrement pour le groupe AAS. Pour conclure, la visite de suivi se faisait au jour 21 (\pm 2 jours) et la visite finale, au jour 90 (\pm 7 jours). Toutefois, les auteurs ne font pas mention des éléments évalués lors de ces suivis ni de l'évaluation de l'adhésion des patients à leur traitement.

En ce qui concerne les répercussions cliniques de l'étude CHANCE, l'extrapolation des résultats est limitée à la population chinoise et il est quasiment impossible d'appliquer ces résultats à la population nord-américaine. Une autre étude sera donc nécessaire afin de valider l'efficacité et l'innocuité de l'association de clopidogrel et d'AAS pour une population similaire à la nôtre sur le plan des habitudes de vie et de la génétique. Dans l'étude américaine POINT, dont le recrutement a débuté en octobre 2009, on compare l'association de clopidogrel (dose de charge de 600 mg) et d'AAS à l'AAS seul pour des sujets ayant souffert d'AVC mineur ou d'AIT. Le traitement débute dans les 12 heures après l'événement et se poursuit durant 90 jours. Le critère d'évaluation primaire de cette étude est la survenue d'un nouvel événement vasculaire ischémique. La fin de l'étude POINT est prévue pour 2017¹⁴.

Conclusion

En conclusion, l'étude CHANCE démontre que pour les patients ayant subi un AVC mineur ou un AIT à haut risque de récurrence et dont les symptômes sont présents depuis moins de 24 heures,

un traitement par association de clopidogrel et d'AAS pour 21 jours puis par clopidogrel seul pour un total de 90 jours est plus efficace qu'un traitement par AAS seul pour réduire la récurrence d'un événement vasculaire cérébral ischémique. De plus, l'association clopidogrel-AAS n'entraîne pas plus de saignements que l'AAS seul (résultat non statistiquement significatif). Ces résultats ne sont cependant pas généralisables à la population nord-américaine, et les résultats de l'étude POINT seront nécessaires avant de modifier la pratique.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Références

1. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et coll. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
2. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et coll. Aspirin and clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
3. National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. [en ligne] http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf. (site visité le 19 septembre 2014).
4. National Stroke Association, Transient Ischemic Attack (TIA). Prognosis and key management considerations: ABCD score. [en ligne] www.stroke.org. (site visité le 19 septembre 2014).
5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
6. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
7. Liu L, Wang D, Wong KS, Wang Y. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke* 2011;42:3651-4.
8. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-9.
9. American Heart Association. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et coll. (CHARISMA investigators). Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK et coll. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:1506,1716.
12. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-73.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et coll. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
14. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial home page. [en ligne] <http://www.pointtrial.org>. (site visité le 19 septembre 2014).

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

L'article a été rédigé dans le cadre du cours *Information sur les médicaments basée sur la preuve* (PHA-6074) de la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.