

Le traitement antiplaquettaire doit-il être repris après une hémorragie intracérébrale ?

Référence

RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2

Analyse de

Lauranne Scheldeman, Jelle Demeestere, Dienst Neurologie, UZ Leuven; Experimentele Neurologie, Departement Neurowetenschappen, KU Leuven; Laboratorium Neurobiologie, Centrum voor hersenonderzoek, Vlaams Instituut voor Biotechnologie; Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

Question clinique

Chez les patients qui ont fait une hémorragie intracérébrale, quel est le risque de récurrence d'hémorragie intracérébrale comparé à la prévention de la thromboembolie après la reprise du traitement antiagrégant plaquettaire par rapport à la non-reprise de ce dernier ?

Contexte

Parmi les patients admis à l'hôpital pour hémorragie intracérébrale, au moins un sur trois est sous antithrombotiques en prévention des maladies vasculaires ischémiques et de la thromboembolie (1). Le traitement par antithrombotiques sera repris chez seulement un sur cinq des patients qui survivent à une hémorragie intracérébrale (2). La protection contre les maladies vasculaires occlusives doit être mise en balance avec le risque de récurrence d'hémorragie intracérébrale. Une synthèse méthodique d'études observationnelles a montré qu'après une hémorragie intracérébrale, le risque de maladie vasculaire ischémique était plus faible si le traitement antiplaquettaire était repris que s'il ne l'était pas, et ce sans différence dans l'incidence des événements hémorragiques (3). Cependant, le manque d'études randomisées contrôlées nous empêche de formuler des recommandations claires à ce sujet.

Résumé

Méthodologie

Population étudiée

- 104 hôpitaux du Royaume-Uni ont inclus 537 patients, âgés de plus de 18 ans (âge moyen 76 ans), deux sur trois étant de sexe masculin, 92% étant des blancs, chez qui un traitement par antithrombotiques en prévention des maladies vasculaires occlusives a été arrêté en raison d'une hémorragie intracérébrale spontanée (lobaire dans 62% des cas) ; un patient sur deux prenait de l'aspirine ; un sur quatre du clopidogrel et un sur cinq des anticoagulants oraux ; 88% avaient des antécédents de maladie vasculaire occlusive (le plus souvent une maladie vasculaire ischémique, un AVC ischémique ou un AIT) ; trois patients sur quatre avaient de l'hypertension artérielle ; un sur quatre avait du diabète et un sur quatre était atteint de fibrillation auriculaire
- exclusion des patients présentant une hémorragie intracérébrale après un traumatisme crânien, une transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral ischémique, une hémorragie intracrânienne sans composante intracérébrale, des patients sous traitement antithrombotiques au moment de la randomisation (c'est-à-dire après l'hémorragie intracérébrale), des femmes enceintes, des femmes qui allaitaient et des femmes en âge de procréer qui n'utilisaient pas de contraception ; les patients qui ne parlaient pas anglais ou ne pouvaient écrire en anglais étaient également exclus.

Protocole de l'étude

Étude randomisée, contrôlée, pragmatique, multicentrique, en ouvert (l'évaluation de l'effet étant effectuée en aveugle) à deux bras d'étude en parallèle :

- groupe intervention (n = 268) : dans les 24 heures après la randomisation, début d'un traitement par antiagrégants (aspirine par voie orale et/ou dipyridamol et/ou clopidogrel) ; le choix du médicament et de la posologie était laissé à la discrétion du médecin traitant
- groupe contrôle (n = 269) : pas d'instauration d'un traitement antiplaquettaire après la randomisation
- la randomisation a eu lieu après une durée médiane de 76 jours (interquartile 29 à 146) à compter du début de l'hémorragie intracérébrale
- le suivi a été effectué au moyen de questionnaires évaluant l'occurrence des critères de jugement principaux et secondaires, l'utilisation des médicaments et l'**échelle de Rankin modifiée** ; les questionnaires ont été envoyés par la poste aux patients et à leur médecin généraliste après six mois, à un an et après 2, 3, 4 et 5 ans.

Mesure des résultats

- critère de jugement principal : récurrence d'hémorragie intracérébrale symptomatique fatale ou non, démontrée à la radiographie ou à l'anatomopathologie
- critères de jugement secondaires :
 - critère de jugement composite combinant toutes les hémorragies majeures (hémorragie intracérébrale symptomatique récidivante, autre hémorragie intracrânienne symptomatique spontanée ou traumatique, hémorragie extracrânienne majeure symptomatique nécessitant une transfusion, une endoscopie ou une intervention chirurgicale ou entraînant le décès dans les 30 jours)
 - critère de jugement composite combinant tous les événements vasculaires occlusifs majeurs (AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie mésentérique, occlusion d'une artère périphérique, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, intervention de revascularisation carotidienne, coronaire ou d'une artère périphérique)
 - critère de jugement composite combinant tous les événements vasculaires hémorragiques ou occlusifs majeurs
 - critère de jugement composite combinant tous les événements vasculaires majeurs tels que définis par l'« Antithrombotic Trialists Collaboration » (infarctus du myocarde non fatal, AVC ischémique ou hémorragique non fatal, décès de cause vasculaire) (4)
- deux neurologues en aveugle de la randomisation ont évalué les résultats signalés à partir des informations disponibles (dossiers médicaux, certificats de décès, rapports d'autopsie, rapports de radiologie, rapports d'hôpitaux)
- la comparaison entre les deux groupes a été effectuée au moyen d'une **courbe de survie de Kaplan-Meier** et d'une **analyse de régression de Cox** qui a pris en compte 5 covariables (hémorragie lobaire versus non lobaire ; début des symptômes 1 à 6 jours versus 7 à 30 jours versus > 30 jours) ; aspirine seule par rapport à un autre traitement antiagrégant plaquettaire ; < 70 ans versus ≥ 70 ans lors de la randomisation ; < 15% versus ≥ 15% de chances prédites de vie autonome à 6 mois) et a abouti à un rapport de hasards ajusté (*adjusted hazard ratio*, aHR).

Résultats

- les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans (interquartile 1 à 3) ; un seul patient (dans le groupe contrôle) a abandonné l'étude ; l'observance (jusqu'à 82% à 4 ans) et le suivi (globalement 99,3%) étaient très élevés au cours de l'étude
- résultats du critère de jugement primaire : 12 participants (4%) du groupe d'intervention contre 23 (9%) du groupe contrôle ont présenté une récurrence d'hémorragie cérébrale symptomatique ; la différence n'était pas statistiquement significative (aHR de 0,51 avec IC à 95% de 0,25 à 1,03 ; p = 0,060)

- résultats des critères de jugement secondaires :
 - pas de différence pour le critère de jugement composite combinant les hémorragies majeures (aHR de 0,71 avec IC à 95% de 0,39 à 1,30 ; $p = 0,27$), les événements vasculaires occlusifs majeurs (aHR de 1,02 avec IC à 95% de 0,65 à 1,60) ; $p = 0,92$) et les événements vasculaires hémorragiques ou occlusifs majeurs (aHR de 0,86 avec IC à 95% de 0,60 à 1,24 ; $p = 0,43$)
 - moins d'événements vasculaires majeurs tels que définis par l'Antithrombotic Trialists' Collaboration dans le groupe intervention (17%) que dans le groupe contrôle (24%) : aHR de 0,65 avec IC à 95% de 0,44 à 0,95 ; $p = 0,025$.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients qui, sous traitement antithrombotique pour la prévention des maladies vasculaires occlusives, ont fait une hémorragie intracérébrale, une très minime augmentation de récurrence d'hémorragie intracérébrale avec un traitement antiplaquettaire ne peut être exclue. Le risque de récurrence d'hémorragie intracérébrale est probablement trop faible pour dépasser les bénéfices connus du traitement antiplaquettaire en prévention secondaire.

Financement de l'étude

British Heart Foundation.

Conflits d'intérêts des auteurs

Sept auteurs ont reçu des subventions d'organisations gouvernementales ou des fondations, quatre auteurs ont reçu des honoraires de plusieurs firmes pharmaceutiques dans le cadre de cette étude et en dehors de celle-ci ; enfin, trois auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette étude randomisée contrôlée pragmatique a été conçue correctement du point de vue méthodologique (5). La randomisation a été effectuée avec un algorithme informatique central, la stratification étant réalisée en fonction de paramètres pertinents. De plus, le **secret d'attribution** (*concealment of allocation*) a été préservé. Par analogie avec une étude pragmatique, le choix a porté sur une conception **en ouvert**, les médecins traitants du groupe d'intervention étant autorisés à déterminer eux-mêmes le type de médicament antiplaquettaire ainsi que la posologie. Cependant, les neurologues devaient évaluer les critères de jugement en aveugle de la randomisation, ce qui a permis de minimiser le risque de **biais d'attribution** (*allocation bias*).

Toutefois, bien que la randomisation ait été correctement effectuée et que le secret d'attribution ait été préservé, un biais de sélection ne peut être exclu. Malgré le fait que les critères d'inclusion étaient moins stricts, comme c'est habituellement le cas dans les études pragmatiques, seulement un patient sur 12 a pu être inclus après la sélection. Parmi tous les patients non randomisés, dans 28% des cas, le patient était en mauvais état général, dans 26% des cas, le médecin traitant avait un avis tranché sur l'opportunité de débiter ou non un traitement antiplaquettaire, 9% des patients ont refusé de participer, un anticoagulant oral a été instauré dans 7% des cas, et, dans 30% des cas, il y avait d'autres motifs de ne pas inclure les patients (6). Ces difficultés expliquent que les conditions pour la randomisation n'ont finalement été remplies que par seulement 562 patients (75%) au lieu de 720 selon l'objectif découlant du calcul de la puissance. Pour compenser le faible nombre de patients inclus, il a été décidé d'allonger d'un an la durée du suivi. Aucun nouvel événement primaire n'ayant eu lieu au cours des deux dernières années de suivi, la puissance de l'étude reste trop faible pour rejeter l'hypothèse nulle.

Un point fort est que le taux d'abandon était pratiquement nul et que le suivi par questionnaires était très complet. Cela réduit le risque de biais de migration (*attrition bias*). L'analyse a été effectuée en intention de traiter.

Interprétation des résultats

Cette étude suggère que la reprise du traitement par antiagrégant plaquettaire après une hémorragie intracérébrale survenant sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant peut vraisemblablement être sans danger. Le bénéfice en termes de protection contre les maladies vasculaires occlusives semble l'emporter sur le risque de récurrence d'hémorragie intracérébrale. De plus, le traitement antiplaquettaire a même semblé réduire le nombre d'hémorragies intracérébrales dans cette étude. À première vue, cela peut sembler contre-intuitif, mais les auteurs citent quelques explications physiopathologiques possibles, comme la suggestion que certaines de ces hémorragies intracérébrales présumées pourraient être des accidents ischémiques hémorragiques transformés. Par ailleurs, les phénomènes thrombotiques et inflammatoires jouent probablement aussi un rôle dans la survenue des hémorragies cérébrales (7). Ces phénomènes pourraient également expliquer pourquoi, dans une étude observationnelle récente, l'utilisation d'antithrombotiques chez les patients présentant un cavernome était associée à une réduction du risque hémorragique (8). En plus de ces explications physiopathologiques possibles, il convient toutefois de garder à l'esprit que cette étude n'avait pas une puissance suffisante pour démontrer ou rejeter la tendance à la baisse du nombre d'hémorragies intracérébrales récurrentes après la reprise du traitement antiplaquettaire.

Une autre question à se poser est la suivante : ces résultats sont-ils extrapolables à tous les patients atteints d'hémorragie intracérébrale qui nécessitent un traitement antiplaquettaire ? Probablement pas. Premièrement, il ressort de l'analyse exploratoire des sous-groupes que la réduction des récurrences d'hémorragie intracérébrale dans le groupe intervention traité par antiagrégant plaquettaire provient principalement des patients présentant une hémorragie non lobaire. Sur le plan de la physiopathologie, les hémorragies non lobaires diffèrent des hémorragies lobaires, les premières étant plus fréquemment associées à des anomalies de la substance blanche et à l'hypertension artérielle, tandis que les secondes sont souvent associées à une angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente. On sait que, dans ce cas, le risque d'hémorragie récidivante est plus élevé (9,10). La question se pose donc de savoir si les résultats favorables de cette étude s'appliquent également aux patients présentant une hémorragie lobaire et donc présentant un risque plus élevé d'hémorragie intracérébrale récidivante. Cependant, une analyse post-hoc de cette étude n'a pas mis en évidence de risque accru d'hémorragie intracérébrale chez les patients présentant des micro-saignements cérébraux ou une sidérose superficielle (deux signes d'angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente) à l'IRM, mais cette analyse n'avait peut-être pas assez de puissance (11). Deuxièmement, les caractéristiques de l'hémorragie intracérébrale survenant sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant peuvent être différentes de celles de l'hémorragie intracérébrale chez les patients qui ne prennent pas de traitement de ce type (12). On ne sait donc pas dans quelle mesure les résultats de cette étude peuvent être généralisés à une population naïve de traitement antiplaquettaire. Troisièmement, par rapport aux précédentes études de cohorte, le risque de récurrence d'hémorragie dans cette étude était plutôt faible (13), mais comparable à celui observé dans l'étude PICASSO (14). Cela indique peut-être que cette étude a inclus des patients présentant un risque plus faible. Comme nous l'avons vu ci-dessus, cette étude présente un risque élevé de biais de sélection. Dernier point, les patients présentant des causes secondaires d'hémorragie cérébrale ont été exclus de cette étude, et il reste à déterminer si ces patients bénéficieront également d'un traitement antiplaquettaire après une hémorragie intracérébrale.

Chez environ un patient randomisé sur cinq, la première hémorragie intracérébrale est survenue sous traitement anticoagulant, tandis que 7% des patients n'ont pas été randomisés parce que le médecin traitant estimait indiquée une anticoagulation orale plutôt qu'un traitement antiplaquettaire. Cela peut avoir introduit un **biais d'indication**. De plus, pour la prévention de la fibrillation auriculaire, le traitement antiplaquettaire est moins efficace que l'anticoagulation (15). On ne sait pas si, après une hémorragie cérébrale primaire, la reprise de l'anticoagulation comporte plus de risques que la reprise du traitement antiplaquettaire, mais plusieurs études rétrospectives semblent suggérer qu'elle aussi serait sans danger (16,17). On sait actuellement peu de choses sur le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale suite à la reprise des anticoagulants oraux directs après une hémorragie cérébrale, car la plupart des études observationnelles ont examiné des populations dans lesquelles étaient surtout utilisés des antagonistes de la vitamine K.

D'autres questions pertinentes restent sans réponse après cette étude. Ainsi, le moment optimal pour la reprise du traitement antiplaquettaire après une hémorragie intracérébrale demeure incertain. Le délai médian entre le début de la première hémorragie intracérébrale et la randomisation dans cette étude était

de 76 jours, soit bien après la phase aiguë. Dans une analyse de sous-groupes, il n'y avait pas de différence quant à l'efficacité du traitement antiplaquettaire entre les patients qui commençaient le traitement avant ce délai médian de 76 jours et ceux qui le commençaient après. Cependant, d'autres fenêtres temporelles (antérieures) n'ont pas été étudiées. On ne sait pas non plus quel est le meilleur choix : aspirine, clopidogrel ou une association ?

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique de Duodecim actuel reste vague sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques après une hémorragie intracérébrale. S'il y a une chance de guérison, il est recommandé d'inverser l'anticoagulation et les autres tendances hémorragiques (18). DynaMed confirme cela pour les patients ayant un INR élevé sous antagoniste de la vitamine K (19). DynaMed note également que le moment optimal pour la reprise des anticoagulants ou du traitement antiplaquettaire n'est pas encore clairement établi (19). Les autres guides de pratique clinique ne donnent pas non plus de recommandations claires pour la reprise des médicaments antithrombotiques après une hémorragie intracérébrale (20,21).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, pragmatique, qui a été correctement menée, avec évaluation de l'effet effectuée en aveugle, suggère que, chez les patients qui ont fait une hémorragie intracérébrale sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulation, le traitement antiplaquettaire peut être repris sans danger après la phase aiguë. En raison du risque élevé de biais de sélection et d'un manque de puissance de cette étude, ses résultats devront être confirmés par d'autres études randomisées contrôlées.

Références voir site web.