

## ■ La revue des essais thérapeutiques

L. Derex\*

Plusieurs essais thérapeutiques récents ont tenté de démontrer sans succès un impact significatif de l'héparine sur l'évolution neurologique après un accident ischémique cérébral (AIC) ou sur la prévention d'une récurrence ischémique cérébrovasculaire durant les premières semaines après l'installation de l'AIC.

Dès 1983, le *Cerebral Embolism Study Group* (1) avait publié les résultats d'un essai multicentrique prématurément arrêté après avoir inclus 45 patients porteurs d'un AIC considéré comme étant d'origine cardio-embolique et datant de moins de 48 heures. Les patients étaient randomisés dans deux groupes : héparine intraveineuse continue (temps de céphaline activée entre 1,5 et 2,5 fois le témoin) ou absence de traitement antithrombotique durant 10 jours. Deux patients du groupe contrôle présentèrent un nouvel accident vasculaire cérébral ; aucun n'en présenta dans le groupe héparine. Deux transformations hémorragiques asymptomatiques furent également observées dans le groupe contrôle. Aucun hématome intracrânien symptomatique ne survint. Le caractère étendu de l'infarctus cérébral représentait un facteur de risque significatif d'hémorragie intracrânienne (2).

Plus récemment, l'étude de Hong Kong (3) avait montré la sécurité et fait espérer un bénéfice en termes de décès ou de dépendance à 6 mois de la fraxiparine administrée par voie sous-cutanée (4 100 unités internationales antifacteur Xa deux fois par jour). Le traitement devait être débuté dans les 48 premières heures de l'AIC et poursuivi durant 10 jours. Cependant, cette étude en double aveugle randomisée versus placebo n'avait inclus que 312 patients, et l'étude FISS bis (4), de plus grande ampleur (750 patients inclus), n'a pas confirmé ces résultats positifs.

L'essai randomisé TOAST (5) visait à évaluer en double aveugle versus placebo l'efficacité d'une autre HBPM, l'héparinoïde ORG 10172,

administrée par voie intraveineuse dans les 24 premières heures après l'installation des symptômes d'un AIC. Il ne fut pas non plus observé d'impact favorable sur l'évolution à 3 mois (critère d'évaluation principal) chez les 1 281 patients qui furent inclus, dont 266 avaient un AIC considéré comme étant d'origine cardio-embolique. Dans cet essai, le taux de récurrence cérébrovasculaire durant la première semaine était bas (1,5 %) et semblable dans les différents sous-types d'AIC. Ce taux de récurrence est comparable à celui qui fut observé à deux semaines dans l'étude IST (6) et à un mois dans l'étude CAST (7). Cela suggère que l'administration immédiate et systématique d'anticoagulants dans le but de prévenir une récurrence cérébrovasculaire n'est pas justifiée en cas d'AIC. Seule l'analyse du sous-groupe des patients ayant une occlusion ou une sténose sévère de l'artère carotide interne montrait un bénéfice significatif de l'héparinoïde intraveineux par rapport au placebo sur le taux d'évolution favorable à trois mois (8). L'analyse de l'étude dans son ensemble montrait que le bénéfice attendu en termes de prévention d'une récurrence cérébrovasculaire ischémique était annulé par le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique, bien que les doses d'héparinoïde intraveineux aient été rigoureusement ajustées.

L'étude IST a, quant à elle, randomisé 19 435 patients victimes d'un AVC ischémique qui recevaient 5 000 ou 12 500 unités internationales d'héparine sous-cutanée deux fois par jour, ou pas d'héparine, avec ou sans 300 mg d'aspirine. Le traitement était débuté dans les 48 heures suivant l'installation des symptômes et poursuivi durant deux semaines ou jusqu'à la sortie du patient. À nouveau, il ne fut pas mis en évidence de différence significative entre les différents groupes thérapeutiques en ce qui concerne le critère d'évaluation principal (décès dans les deux premières semaines ou décès ou dépendance à 6 mois). Il fut observé chez les patients qui reçurent de l'héparine une réduction significative de 0,9 % en valeur absolue du risque de récurrence cérébrovasculaire ischémique durant les deux premières semaines, mais cet effet favorable était contrebalancé par une augmentation significative de 0,8 % du risque d'AVC hémorragique. Les résultats du sous-groupe qui reçut la plus faible dose d'héparine étaient plus encourageants en montrant

\* Service de neurologie B, hôpital neurologique, Lyon.

une réduction significative de 1,2 % en valeur absolue du risque de décès ou de récurrence d'AVC non fatal, et un taux de complications hémorragiques similaire à celui observé dans le groupe aspirine. L'analyse du sous-groupe des patients ayant une fibrillation auriculaire (plus de 3 000) ne montra pas de bénéfice de l'héparine sous-cutanée. Chez les patients en fibrillation auriculaire, l'héparine prévint 21 récurrences d'AVC ischémique pour 1 000 patients traités, mais son emploi fut également associé à la survenue de 16 hémorragies cérébrales symptomatiques pour 1 000 patients traités. Chez les 2 000 patients présentant un AVC du territoire vertébrobasilaire, il ne fut pas non plus observé d'effet bénéfique de l'héparine sur le taux de décès ou de dépendance à six mois. L'étude IST montre également que le risque hémorragique (hémorragies cérébrales, complications hémorragiques nécessitant une transfusion, hémorragies extracrâniennes fatales) est directement lié à la dose d'héparine administrée. On peut reprocher cependant à cet essai plusieurs écueils méthodologiques, en particulier l'absence de double aveugle et de surveillance biologique de l'efficacité des fortes doses d'héparine sous-cutanée et le fait qu'un tiers des patients furent randomisés sans qu'un scanner cérébral soit réalisé pour écarter un AVC de nature hémorragique...

L'étude HAEST (9) est une étude multicentrique randomisée en double aveugle qui a évalué l'efficacité comparative de l'aspirine (160 mg par

jour) et d'une HBPM (dalteparine 100 UI par kg en sous-cutané deux fois par jour) sur le risque de récurrence précoce d'AVC chez des patients ayant une fibrillation auriculaire et un AIC datant de moins de 30 heures. Aucun bénéfice de l'HBPM ne fut observé en termes de récurrence d'AVC dans les 14 premiers jours par rapport à l'aspirine : 19/244 (8,5 %) dans le groupe HBPM et 17/225 (7,5 %) dans le groupe aspirine (OR = 1,13, IC 95 % = 0,57-2,24). Il ne fut pas non plus observé de différence significative entre les deux groupes thérapeutiques concernant l'évolution clinique et le taux de décès à trois mois. Le **tableau** présente un résumé des méthodes et des résultats de ces essais thérapeutiques.

Par ailleurs, une méta-analyse des données issues des 21 essais randomisés de traitement précoce par traitement anticoagulant (incluant un total de 23 427 patients) ne suggère aucun bénéfice clinique dans l'AVC ischémique (10, 11). En pratique, l'effet bénéfique qui peut être observé sur l'évolution clinique ou le risque de récurrence apparaît contrebalancé par un excès de complications hémorragiques dans les essais thérapeutiques ayant testé les héparinoïdes intraveineux (4), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par voie sous-cutanée (2, 3) ou l'héparine par voie sous-cutanée (5). L'hémorragie intracérébrale est la complication la plus redoutée de l'héparine lorsqu'elle est utilisée dans l'AVC ischémique, et sa survenue est significativement liée à la sévérité de

**Tableau.** Récapitulatif des études ayant évalué les héparines dans les accidents ischémiques cérébraux.

Études	Méthodes	Produit traitement	Délai avant traitement	Durée du traitement	Nombre de patients	Résultats
Kay et al. (1995)	Double aveugle versus placebo	Fraxiparine SC 4 100 UI anti-Xa/12 h	48 h	10 j	312	Effet favorable sur décès et dépendance à 6 mois
TOAST (1998)	Double aveugle versus placebo	Héparinoïde IV ORG 10172 (dose selon activité anti-Xa)	24 h	7 j	1 281	Pas de bénéfice à 3 mois
IST (1997)	Ouverte randomisée	Quatre bras : héparine, aspirine, héparine et aspirine ou rien	48 h	14 j	19 435	Pas de bénéfice de l'héparine sur décès et dépendance à 6 mois
HAEST (2000)	Double aveugle versus aspirine	Dalteparine SC 100 UI/kg/12 h	30 h	14 j	449*	Pas de bénéfice de l'HBPM sur récurrence précoce d'AVC, décès et dépendance à 3 mois

\* Patients en fibrillation auriculaire.

l'accident, à l'âge du patient et à l'intensité de la décoagulation (12, 13, 4).

En conclusion, si l'effet préventif de l'héparine sur le risque thrombo-embolique veineux dans l'AIC n'est pas remis en question (10, 14), aucun bénéfice neurologique du traitement par héparine n'a toutefois été observé à ce jour dans les essais randomisés réalisés chez les patients victimes d'AIC. Une étude randomisée multicentrique reste à faire : celle qui viserait à évaluer avec la puissance statistique suffisante, et sous contrôle des paramètres biologiques de décoagulation, l'efficacité de l'héparine dans un sous-groupe de patients chez lesquels un bénéfice clinique particulier lié au mécanisme étiologique de l'AVC peut être espéré (par exemple en cas d'athérome des gros troncs comme cela a été suggéré par l'étude TOAST).

#### RÉFÉRENCES

1. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke : a randomized trial. *Stroke* 1983 ; 14 : 668-76.
2. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke. Brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984 ; 15 : 779-89.
3. Kay R, Wong KS, Yu YL. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischaemic stroke. *New Engl J Med* 1995 ; 333 : 1588-93.
4. Hommel M, for the FISS bis Investigators group. Fraxiparin in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 : 63-8.
5. The TOAST Publication Committee. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998 ; 279 : 1265-72.
6. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997 ; 349 : 1569-81.
7. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST : randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997 ; 349 : 1641-9.
8. Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery : a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999 ; 53 : 122-5.
9. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH et al. on behalf of the HAEST Study Group. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1205-10.
10. Sandercock P. Is there still a role for intravenous heparin in acute stroke ? No. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 1160-1.
11. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). Vol. 2. Issue 3. Oxford, England : Update Software, 1999.
12. Camerlingo M, Casto L, Corsori B. Immediate anticoagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within hours of onset. *Arch Neurol* 1994 ; 51 : 4627.
13. Chamarro A, Vila N, Saiz A et al. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction. *Neurology* 1995 ; 45 : 861-5.
14. Bath PMW, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1770-8.