

Antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire de l'AVC ischémique

Pr LORENZ HIRT^a et Dr EMMANUEL CARRERA^b

Rev Med Suisse 2017; 13: 907-10

De nouvelles études permettent de mieux définir le rôle des différents traitements antiagrégants en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) non cardioemboliques. Le traitement de base de l'antiagrégation est l'aspirine. Le clopidogrel et la combinaison aspirine plus dipyridamole sont des alternatives crédibles avec une protection légèrement supérieure. Le ticagrélol, inhibiteur réversible du récepteur P2Y12 utilisé en cardiologie, n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'aspirine. En phase précoce, une double antiagrégation par aspirine et clopidogrel peut être utilisée, diminuant le risque de récurrence. Ce bénéfice est le plus important lorsque la cause est artériothrombotique. La durée de la double antiagrégation ne doit pas dépasser trois mois au vu du risque hémorragique important à long terme.

Antiplatelet therapy in secondary stroke prevention

New studies have refined the role of antiplatelet therapy in secondary prevention after noncardioembolic strokes. The first line antiplatelet therapy remains Aspirin. Clopidogrel and the combination aspirine plus dipyridamole are suitable alternatives with a slightly better protection. Ticagrelor, a reversible P2Y12 receptor inhibitor used in cardiology, has not demonstrated its superiority to Aspirin. Early after stroke, a double antiplatelet therapy combining Aspirin and clopidogrel is increasingly administered as a recent study demonstrated a decrease in the incidence of cerebrovascular events after a minor stroke or high-risk TIA. This benefit is particularly high in patients with severe atherosclerotic disease. The duration of the double antiplatelet therapy should not exceed three months to reduce the haemorrhagic risk.

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la troisième cause d'années potentielles de vie perdues et la première cause de handicap en Suisse.¹ La prévention est l'une des mesures-clés pour atténuer l'incidence des AVC. La prévention secondaire en particulier est primordiale, puisqu'un cinquième des cas d'AVC sont des récurrences. L'antiagrégation plaquettaire est le traitement antithrombotique de choix pour la prévention secondaire après un accident ischémique transitoire (AIT) ou un AVC ischémique non cardioembolique. Des études récentes suggèrent une stratégie antiplaquettaire

différente si on se trouve en phase précoce ou chronique après l'événement ischémique. Dans cet article, nous faisons la synthèse des principales études sur le sujet avant de présenter nos recommandations.

PRÉVENTION SECONDAIRE DANS LA PHASE PRÉCOCE

Antiagrégation simple

L'acide acétylsalicylique (AAS), connu sous le nom d'aspirine, est un anti-inflammatoire non stéroïdien aux propriétés antiagrégantes. L'AAS inhibe la production de thromboxane A₂ par les plaquettes, prévenant ainsi l'activation des plaquettes via leur récepteur GP IIb/IIIa et ainsi l'agrégation plaquettaire. Deux études, comprenant 40 000 patients au total, ont étudié l'effet de l'administration d'AAS (300 et 160 mg/jour respectivement) dans les 48 heures après l'AVC. On observe une diminution du risque d'AVC passant de 2,3 à 1,6% ($p < 0,000001$).² Le bénéfice clinique de l'administration d'AAS est maximal dans les 6 premières semaines, avec un risque se réduisant de 2,4 à 1%.³ Une dose de charge (250 mg IV ou PO) est administrée dès la phase aiguë afin d'obtenir l'effet antiagrégant dans les meilleurs délais.

Le clopidogrel est un antiagrégant dont le mécanisme est différent de celui de l'AAS. C'est un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'adénosine P₂Y₁₂ prévenant l'activation des plaquettes et leur agrégation. En phase aiguë, la dose de charge recommandée est de 300 mg, par analogie avec les études cardiologiques démontrant une diminution du taux de réocclusion chez les patients bénéficiant d'une angioplastie avec pose de stent. Une dose de charge plus élevée n'est pas recommandée après un AVC au vu du risque hémorragique. La dose d'entretien est ensuite de 75 mg/jour par voie orale.

Récemment, l'étude SOCRATES⁴ a comparé l'efficacité du traitement de ticagrélol en monothérapie par rapport à l'aspirine en prévention secondaire des patients souffrant d'AVC mineurs ou d'AIT à haut risque d'origine non cardioembolique. Chez ces patients, une dose de charge de 180 mg PO a été prescrite dans les 24 heures après l'événement suivie d'une dose d'entretien de 2 × 90 mg/jour. Comparé au traitement par AAS, aucune différence dans le nombre d'AVC, infarctus myocardique ou de décès à 90 jours n'a été retrouvée. Cependant, une analyse de sous-groupe⁵ suggère une supériorité du ticagrélol chez les patients souffrant d'une sténose carotidienne significative.

^a Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, HUG, 1211 Genève 14
lorenz.hirt@chuv.ch | emmanuel.carrera@hcuge.ch

Double antiagrégation

L'association d'AAS et de clopidogrel est de plus en plus utilisée dès la phase précoce (< 48 heures) chez les patients souffrant d'AVC non cardioemboliques. En effet, l'étude CHANCE⁶ a montré une efficacité supérieure de la double antiagrégation par rapport à l'AAS, lorsqu'elle est débutée dans les 48 premières heures et poursuivie pendant 21 jours. Cependant, cette étude n'a inclus que des patients souffrant d'AVC mineurs ou d'AIT à haut risque. De plus, ces patients étaient majoritairement d'origine asiatique. Une étude est en cours (POINT) pour confirmer ces résultats sur le plan mondial. A noter que l'étude CARESS⁷ a montré une diminution du nombre de micro-embolies intracrâniennes chez les patients souffrant de sténose carotidienne traités par double antiagrégation par rapport à l'AAS seule. Ceci suggère un plus grand bénéfice de la double antiagrégation chez les patients à haut risque de récurrence.

PRÉVENTION SECONDAIRE AU LONG COURS

Antiagrégation simple

Au long cours, l'AAS reste le traitement antiagrégant de base de la prévention secondaire surtout chez les patients à faible risque de récurrence. Plusieurs dosages ont été testés sans différence en termes d'efficacité de 50 à 325 mg/jour.³ Considérant le risque accru de complications hémorragiques notamment digestives avec l'augmentation de la dose,⁵ il est recommandé d'utiliser une posologie de 50 à 100 mg/jour.⁸ Dans notre pratique, nous utilisons la dose de 100 mg/jour.

L'efficacité du clopidogrel a été étudiée dans l'étude CAPRIE⁹ portant sur 19 195 patients souffrant d'athérosclérose s'étant traduite par un infarctus du myocarde, un AVC ischémique ou une artériopathie oblitérante symptomatique des membres inférieurs. Un traitement de clopidogrel 75 mg/jour a été comparé à l'AAS 325 mg/jour, avec un suivi moyen de 1,9 an.⁹ Le traitement de clopidogrel a permis une réduction significative du risque relatif d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de mort d'origine vasculaire de 8%.¹⁰

La ticlopidine, le cilostazol et le trifusal sont des antiagrégants qui ont démontré une certaine efficacité mais ne sont pas utilisés en pratique clinique. L'efficacité de la ticlopidine est supérieure à celle de l'AAS, avec une réduction du risque relatif d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire.¹¹ Son utilisation est toutefois limitée par un risque de neutropénie.^{8,12} Le cilostazol est un antiplaquettaire commercialisé en Asie. Son efficacité est décrite comme non inférieure à l'AAS avec un risque plus faible d'hémorragie intracérébrale.¹³ Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés dans des populations non asiatiques. Enfin, le trifusal possède un mécanisme d'action apparenté à celui de l'AAS, avec une efficacité similaire mais moins de complications hémorragiques.¹⁴

Double antiagrégation en prévention secondaire au long cours

La combinaison d'AAS et de dipyridamole, dont l'effet réduit la réponse plaquettaire à l'adénosine, a été comparée à l'AAS en monothérapie dans la prévention secondaire. Une méta-analyse

incluant les études ESPRIT et ECST-II démontre une efficacité supérieure à l'AAS pour la prévention des AVC ainsi que globalement, des AVC, des infarctus du myocarde et des décès d'origine vasculaire (critères de jugement composite).¹⁵⁻¹⁷ Le dipyridamole a été utilisé dans des préparations à libération immédiate et prolongée. C'est uniquement la forme à libération prolongée combinée à l'AAS qui apporte cette efficacité supérieure par rapport à l'AAS en monothérapie.¹⁷ La combinaison de 25 mg 2 ×/jour d'AAS et de 200 mg 2 ×/jour de dipyridamole à libération prolongée a été comparée à l'administration de 75 mg/jour de clopidogrel dans l'étude PROFESS.¹⁸ L'efficacité des 2 traitements en termes de réduction du risque combiné d'AVC, d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire et en termes de réduction du risque d'AVC seul est équivalente.¹⁸ A noter que dans cette étude, 5,9% des patients sous dipyridamole ont interrompu leur traitement en raison de céphalées, comparés à 0,9% dans le groupe clopidogrel. Les céphalées sont en effet une complication fréquente du dipyridamole; elles concernent environ 70% des patients après la première prise, proportion qui se réduit à 20% après une semaine.¹⁹

La combinaison AAS et clopidogrel a été étudiée dans deux grandes études. L'étude CHARISMA a porté sur 15603 patients présentant soit une maladie vasculaire, soit des facteurs de risque multiples, avec un suivi médian de 28 mois. Le traitement combiné d'AAS plus clopidogrel a été comparé à l'AAS seul. Cette étude n'a pas démontré de bénéfice en termes de prévention d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire (6,8 vs 7,3%).²⁰ Par contre, davantage d'hémorragies ont été dénombrées avec la double antiagrégation (2,1 vs 1,3%).²⁰ La combinaison AAS plus clopidogrel a également été comparée au clopidogrel seul dans l'étude MATCH portant sur 7599 patients considérés à haut risque, avec AVC ou AIT récents et déjà traités par clopidogrel.²¹ Cette étude n'a pas montré de réduction de risque d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire. En revanche, le taux d'hémorragies majeures était augmenté dans le groupe sous double antiagrégation plaquettaire.²¹

RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de débiter dès que possible le traitement antiagrégant dans la phase aiguë d'un AVC ischémique (avec un délai de 24 heures en cas de thrombolyse). En pratique, nous recommandons une dose de charge d'AAS (250 mg/jour par voie intraveineuse ou per os, puis une dose d'entretien de 100 mg/jour) ou de clopidogrel (300 mg per os puis 2 × 75 mg/jour). Si l'introduction d'une double antiagrégation est planifiée, la dose de charge d'un seul antiagrégant sera administrée. En pratique, une mono-antiagrégation est proposée aux patients ayant présenté un AVC aigu non cardioembolique sans charge athéromateuse importante et à ceux chez qui une double antiagrégation ne peut être envisagée (par exemple, chez les patients avec haut risque hémorragique). Nous recommandons l'introduction d'une double antiagrégation chez les patients présentant une athéromatose significative. En cas de traitement interventionnel, la double antiagrégation est maintenue jusqu'à l'endartériectomie (AAS seule ensuite) et 3-6 mois après la mise en place d'un stent. Sauf exception (progression d'une sténose athéromateuse sans intervention envisageable par exemple), la durée de la

double antiagrégation est proposée pour une période de 1 à 3 mois. De manière générale, une récurrence sous antiagrégant doit amener à s'interroger sur la cause présumée de l'AVC et sur la prise en charge des facteurs de risque. Une cause cardioembolique doit être recherchée avec soin par la répétition des examens pour trouver une étiologie (notamment R-test). Chez les patients récidivant sous clopidogrel, il convient de vérifier s'il n'existe pas une résistance à la médication. Au long cours, le clopidogrel ou la combinaison AAS et dipyridamole peuvent être préférés à l'AAS pour la prévention secondaire des AVC en cas de risque de récurrence modéré à important.

CONCLUSION

L'antiagrégation plaquettaire est le traitement de choix en prévention secondaire après un AVC ischémique non cardioembolique. Elle doit être débutée rapidement, avec une dose de charge, en respectant toutefois un délai de 24 heures après une thrombolyse. Une double antiagrégation par AAS

(100 mg/jour) et clopidogrel (75 mg/jour) pour une durée de 1 à 3 mois semble bénéfique en cas d'origine artério-artérielle. Au long cours, le clopidogrel ou la combinaison AAS et dipyridamole sont préférables à l'AAS pour la prévention secondaire des AVC en cas de risque de récurrence modéré à important.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATION PRATIQUE

- Comme nouveauté thérapeutique, en prévention secondaire après un AVC ou un AIT d'origine artério-artérielle avec risque de récurrence important, une double antiagrégation par aspirine (100 mg/jour) et clopidogrel (75 mg/jour) pour une durée de 1 à 3 mois, à poursuivre par une antiagrégation simple, peut être envisagée

1 Mortality GBD, Causes of Death Coll. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.

2 Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the cast and ist collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9.

3 Antithrombotic Trialists Coll. Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

4 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.

5 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, epub ahead of print.

6 * 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.

7 Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (caress) trial. *Circulation* 2005;111:2233-40.

8 * Cucchiara BL, Messe SR. Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke. In: Post TW. *Waltham*: ed. Uptodate, 2016.

9 Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). *Caprie steering committee. Lancet* 1996;348:1329-39.

10 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (match): study design

and baseline data. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:253-261

11 Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The canadian american ticlopidine study (cats) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.

12 Gur H, Wartenfeld R, Tanne D, Solomon F, Sidi Y. Ticlopidine-induced severe neutropenia. *Postgrad Med J* 1998;74:126-7.

13 Uchiyama S. Results of the cilostazol stroke prevention study ii (CSPS II): A randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients). *Rinsho shinkeigaku = Clin Neurol* 2010;50:832-4.

14 Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.

15 Group ES, Halkes PH, van Gijn J, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.

16 Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.

17 Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or tia: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358-63.

18 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.

19 Lipton RB, Bigal ME, Kolodner KB, et al. Acetaminophen in the treatment of headaches associated with dipyridamole-aspirin combination. *Neurology* 2004;63:1099-01.

20 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

21 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with 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.

* à lire

** à lire absolument