

Place Des Antiplaquettaires Dans La Prévention Secondaire Des AVCI

S.Kesraoui

Résumé

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont responsables d'une morbi-mortalité élevée, d'où l'importance d'une prise en charge optimale et rigoureuse aussi bien à la phase aigüe par les traitements spécifiques (thrombolyse et thrombectomie) quand cela est possible, qu'à la phase subaigüe et au-delà par une prévention secondaire ayant pour buts le contrôle des facteurs de risque (HTA, Diabète, Dyslipidémie, Tabagisme, Obésité....) et le traitement étiologique spécifique (Athéro-thrombose, Cardiopathies emboligènes....).

Mise à part les accidents cardio-emboliques les antiplaquettaires constituent la base du traitement préventif des AVC ischémiques (AVCI et AIT).

Les antiplaquettaires les plus utilisés sont l'Aspirine, le Clopidogrel et l'association Aspirine-Dipirydamol.

Concernant l'association Aspirine-Clopidogrel la question reste débattue. Nous aborderons dans cet article les indications et le bénéfice de cette dernière.

Date of Submission: 24-02-2024

Date of Acceptance: 04-03-2024

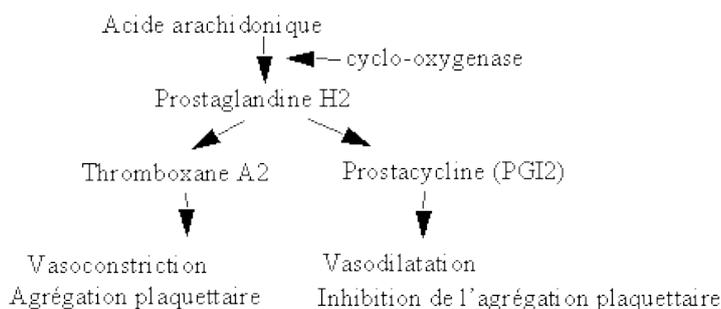
I. I/ Les Différents Traitements Antiagrégants, Mode D'action Et Efficacité

A/ Aspirine : Acide Acétylsalicylique

L'aspirine est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont l'action principale est l'inhibition de la production de thromboxane A₂ par les plaquettes.

Par son action antiagrégante elle cible les plaquettes qui contrairement à d'autres molécules n'a pas la capacité de resynthèse enzymatique.

L'aspirine réduit l'activation plaquettaire en inhibant de façon permanente l'activité de la cyclooxygénase (COX) des prostaglandines synthases H₁ et H₂.



L'inhibition de la COX1 est rapide, irréversible et se poursuit pendant la durée de vie des plaquettes (7 à 10 jours). Il est donc important de respecter la prise quotidienne d'aspirine pour éviter la réactivation de l'agrégation liée à la néoformation des plaquettes.

L'effet antiagrégant est prédominant à faibles doses ; on obtient une inhibition enzymatique avec 75 à 100 mg/j, donc il est inutile d'augmenter les doses pour améliorer l'efficacité.

L'effet de l'aspirine est observé dès la phase précoce après l'AVC.

En effet on distingue la prévention secondaire à la phase précoce et la prévention secondaire au long cours.

Effets de l'aspirine à la phase précoce

Le résultat de deux études combinées ayant inclus 40000 patients (Chinese acute stroke trial et l'international stroke trial) (1) et ayant reçu 300 et 160 mg/j respectivement était en faveur d'une réduction du risque d'AVC de 2,3% à 1,6%.

Il est indiqué d'administrer une dose de charge de 250mg IV ou per os dès la phase aigüe.

Le bénéfice clinique de l'administration d'aspirine est maximal dans les six premières semaines (2).

Effets de l'aspirine au long cours

L'aspirine demeure à ce jour le traitement antithrombotique de choix en prévention secondaire des infarctus non cardio-emboliques. Ceci a été bien démontré par l'antithrombotic trialists collaboration ayant comparé à travers des essais randomisés l'efficacité de l'aspirine au placebo sur le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires (prévention primaire et secondaire) ; et où le traitement par aspirine était nettement supérieur, sans augmentation majeure du risque hémorragique (3).

Il est recommandé de traiter par une dose de 50 à 100 mg/j (4).

B/Le Clopidogrel

Le clopidogrel est un antiagrégant qui inhibe de façon sélective et irréversible la fixation de l'ADP (Adénosine Diphosphate) à son récepteur plaquettaire inhibant ainsi leur agrégation.

Tout comme l'aspirine l'effet antiagrégant plaquettaire persistera de 7 à 8 jours (durée de vie des plaquettes).

Effets du clopidogrel à la phase aigue

A la phase précoce après un AVC ischémique, en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'aspirine une dose de charge de 300 mg est recommandée.

Effets du clopidogrel en prévention secondaire au long cours

L'efficacité du clopidogrel a été démontrée dans l'étude CAPRIE(5) ayant inclus 19185 patients aux antécédents d'AVCI, d'IDM et ou une maladie artérielle périphérique.

Le clopidogrel 75mg/j a été comparé à l'aspirine 325mg/j

Le clopidogrel a permis une réduction relative du risque vasculaire combiné (AVCI, IDM ou décès d'origine vasculaire) de 8% (6) avec une supériorité modérée par rapport à l'aspirine.

C) La Ticlopidine

Malgré une efficacité supérieure à celle de l'aspirine dans la réduction du risque relatif combiné (AVCI, IDM, décès d'origine vasculaire) (5), celle-ci n'est plus utilisée en raison du risque de neutropénie (4,7).

D) Les autres antiplaquettaires

Le cilostazol : est un antiplaquettaire et vasodilatateur artériel inhibiteur de la phosphodiesterase. Il est plutôt indiqué dans la claudication intermittente artérielle.

Une méta analyse de 2 études menée en Asie a prouvé que le cilostazol était non inférieur à l'aspirine en matière d'efficacité sur le risque vasculaire combiné ; il y'avait également moins d'hémorragies intracrâniennes et extra crâniennes (8) et un nombre plus élevé d'autres effets secondaires (céphalées, nausées, vertiges, troubles du rythme cardiaque).

Ce traitement n'est pas encore indiqué en prévention secondaire car il n'a pas encore été étudié dans les populations non asiatiques.

Le Triflusal : son mécanisme d'action est proche de celui de l'aspirine, il a une efficacité similaire et moins de complications hémorragiques.

II. II/ La Double Antiagrégation

Prévention secondaire à la phase aigue

Le bénéfice de l'association aspirine+clopidogrel dans les 48H suivant un AIT à haut risque ou d'un AVC mineur (NIHSS<3) est actuellement démontré par 2 études :

La 1ère étude : CHANCE (9) qui a montré une réduction de 32% du risque d'AVC dans une population asiatique traitée dans les 24H par aspirine+clopidogrel (dose de charge de clopidogrel de 300mg).

C'est une étude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle ayant inclus 41561 patients :

Aspirine+ clopidogrel versus aspirine+ placebo pendant 21 jours puis clopidogrel seul pour une durée totale de 90 jours.

La 2ème étude a été publiée récemment dans le New England Journal of Medicine: **étude POINT**

C'est une étude randomisée multicentrique comparant l'efficacité de l'association aspirine (50-325mg) + clopidogrel (dose de charge 600mg puis 75mg/j) poursuivi pendant 3 mois versus aspirine + placebo dans les 12H suivant un AIT à risque ou un AVC mineur.

Les résultats de cette étude étaient nettement en faveur de l'association aspirine + clopidogrel avec une réduction significative des évènements ischémiques (AVC, IDM, décès d'origine vasculaire). Cette réduction était significative surtout le premier mois de traitement.

Par contre il a été rapporté plus d'événements hémorragiques systémiques sans augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne (10).

D'autres études sont en cours telle que l'étude **THALES** qui compare l'effet du ticagrelor* avec dose de charge + aspirine versus aspirine dans les 24 h d'un AIC mineur ou d'un AIT à risque avec lésions athéromateuses population à plus haut risque de récurrence.

*Le Ticagrelor est un antiagrégant plaquettaire qui agit comme le clopidogrel en inhibant le récepteur ADP plaquettaire, mais son délai d'action est plus court car il est directement actif sans besoin d'activation. Néanmoins il comporte certains inconvénients :

✚ Réversibilité d'action ce qui nécessite de multiplier la prise journalière (1cp 2x/j)

✚ Une dyspnée

III. II/ Prévention secondaire au long cours

A : L'association aspirine+ dipyridamole est plus efficace que l'aspirine seule pour la réduction du risque de survenue d'AVC et d'événements vasculaires combinés.

Cette efficacité a été démontrée dans ESPRIT et ECSTII (11,12).

Cette association a également été comparée au clopidogrel dans PROFESS (13), les résultats n'ont pas montré de supériorité de l'aspirine+ dipyridamole versus clopidogrel.

Inconvénients : fréquence des céphalées dans le bras dipyridamole.

B : Aspirine + clopidogrel

L'efficacité de cette association a été testée dans deux grandes études CHARISMA (Asp+Clop VS asp) (20) et MATCH (Asp+ Clop VS Clop) (14) ; celles-ci n'ont montré aucun bénéfice pour la réduction du risque vasculaire par rapport à la monothérapie ; il y'avait par contre plus d'hémorragies dans le bras aspirine+ clopidogrel.

IV. Recommandations

Phase aiguë

1/ AVC non cardioembolique sans charge athéromateuse

A la phase aiguë d'un infarctus cérébral et en dehors d'une thrombolyse il est recommandé :

Une dose de charge de 160 à 300 mg d'aspirine suivie de 100 mg/j

Ou en alternative une dose de charge de 300mg de clopidogrel suivie de 75 mg/j

2/ AIT et AVC mineur avec un risque important de récurrence

Une double antiagrégation : aspirine + clopidogrel avec une dose de charge d'un seul antiplaquettaire est recommandée pendant 1 à 3mois suivie par une antiagrégation simple.

Au long cours

Aspirine : 100 mg/J

Ou Clopidogrel : 75 mg/j

Ou Aspirine + Dipyridamole

Ces deux derniers traitements semblent plus efficaces en cas de risque de récurrence modéré à important(15).

V. Conclusion

Le traitement antiplaquettaire est important pour la prévention secondaire ou primaire d'un AVC non cardio-embolique. Le choix de l'antiplaquettaire dépend de l'état artériel du patient et du risque de récurrence.

Enfin il est actuellement bien établi que la double antiagrégation aspirine + clopidogrel pendant 21jours à 3 mois est plus efficace que l'aspirine seule dans les AIT à haut risque et dans l'AVC mineur.

Au-delà de 3 mois l'association aspirine +clopidogrel n'est pas indiquée sauf en cas de mise en place récente d'un stent où celle-ci est poursuivie 3 à 6 mois après et en cas d'endartériectomie jusqu'au geste chirurgical.

Références

- [1]. 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.
- [2]. 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.
- [3]. Antithrombotic Trialists Collaboration, 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]. Cucchiara Bl, Messe Sr. Antiplatelet Therapy For Secondary Prevention Of Stroke. In: Post Tw. Waltham: Ed. Uptodate., 2016.

- [5]. Gent M, Blakely Ja, Easton Jd, Et Al. The Canadian American Ticlopidine Study (Cats) In Thromboembolic Stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.
- [6]. 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
- [7]. Gur H, Wartenfeld R, Tanne D, Solomon F, Sidi Y. Ticlopidine-Induced Severe Neutropenia. *Postgrad Med J* 1998;74:126-7.
- [8]. 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.
- [9]. 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.
- [10]. (Claiborne Johnston Et Al. Clopidogrel And Aspirine In Acute Ischemic Stroke And High Risk Tia *N Engl J Med* 2018 :379 ;215-25)
- [11]. Group Es, Halkes Ph, Van Gijn J, Et Al. Aspirin Plus Dipyridamole Versus Aspirin Alone After Cerebral Ischaemia Of Arterial Origin (Espirit): Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- [12]. 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.
- [13]. 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.
- [14]. 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.
- [15]. Hirt L, Carrera E . Antiagrégation Plaquettaire En Prévention Secondaire De L' AVC Ischémique. *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 907-10