

Le dossier – AVC

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

RÉSUMÉ : La prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dépend bien évidemment des résultats du bilan étiologique. Les deux grands classiques demeurent l'aspirine pour la plupart des étiologies, ou bien l'anticoagulation curative en cas de cardiopathie emboligène. Cependant, quelques subtilités sont à apporter quant à la dissection des troncs supra-aortiques, les AIT et AIC mineurs, et les cas où le bilan étiologique revient négatif. Enfin, nous terminerons par discuter de la fermeture du foramen ovale perméable.



A. DONG¹, S. ILES²

¹Service de Neurologie, CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

²Service de Cardiologie, CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

Les grands classiques : aspirine et anticoagulants

1. Aspirine

Depuis 1997, l'aspirine est devenue la référence en termes de prévention secondaire de l'AVC ischémique. Avant, l'anticoagulation lui a été préférée, jusqu'à ce que l'étude IST prouve sa supériorité quant au handicap à six mois [1].

Dès lors, quelle dose d'aspirine est adéquate ? En effet, cette fameuse étude IST usait de 300 mg d'aspirine de façon journalière. L'étude de Schuyler Jones *et al.*, parue en mai 2021, concluait à une non-différence entre l'aspirine à la dose de 325 et de 81 mg, concernant les risques de décès, d'infarctus du myocarde ou du cerveau chez les patients ayant une pathologie athérosclérotique, tout en ne mettant pas en évidence de surrisque hémorragique avec hospitalisation entre les deux posologies [2].

En pratique, la dose d'aspirine prescrite est donc la plus basse possible.

2. Anticoagulation

C'est sans grande surprise que, lorsque l'AIC est lié à une cardiopathie emboli-

gène type fibrillation atriale, le traitement de prévention secondaire doit consister en une anticoagulation curative plutôt qu'une anti-agrégation plaquettaire.

La difficulté demeure dans le délai d'introduction de l'anticoagulation : en effet, plus l'infarctus cérébral est de taille importante, plus le risque de transformation hémorragique augmente à la phase aiguë. Il convient donc de trouver le bon compromis entre protection contre la récurrence d'AIC et risque de complication iatrogène.

Actuellement, il n'y a aucune donnée solidement établie sur le délai d'introduction de l'anticoagulation. Plusieurs essais randomisés sont en cours, START (3), TIMING (4), ELAN (*Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation*), et OPTIMAS (*Optimal TIMing of anticoagulation after Acute ischaemic Stroke*).

Dans l'attente de ces résultats, il est primordial de...

>>> Apprécier le risque de saignement iatrogène :

– s'appuyer sur la taille de l'infarctus cérébral ;

– s'appuyer sur le terrain : âge, antécédents (par exemple de cancer), pression artérielle contrôlée ou non...

>>> **Apprécier le risque de récurrence**: il est, par exemple, plus élevé en cas de thrombus décelé à l'échographie cardiaque.

>>> **Et de faire un scanner cérébral avant introduction de l'anticoagulation**: à différer s'il existe déjà une transformation hémorragique.

Le dilemme de la dissection des troncs supra-aortiques: antiagrégation ou anticoagulation ? (tableau I)

Préférer un traitement antiagrégant ou un traitement anticoagulant a longtemps été source de débat dans la dissection des troncs supra-aortiques. En 2015, une étude randomisée a enfin été réalisée, et a montré une équivalence entre antiagrégation plaquettaire et anticoagulation [5].

Cependant, cette étude a suscité quelques critiques, du fait d'une randomisation seulement 3,65 jours après le diagnostic, d'un diagnostic non confirmé dans 20 % des cas après relecture centralisée, et de la rareté du critère de jugement principal (AIC à M3 < 2 %).

La durée de traitement préconisée est de:

- 6-12 mois si restitution complète ou occlusion persistante;
- au long cours si sténose ou anévrisme résiduel.

Quant aux points suivants, l'insuffisance de données a fait en sorte que les experts n'ont pu rendre que des consensus à défaut de recommandations :

- les antiagrégants présentent un meilleur rapport bénéfice/risque que les anticoagulants ;
- on peut utiliser les anticoagulants oraux directs au lieu des AVK.

AIT et AIC mineurs: quelle place pour la bi-antiagrégation plaquettaire ?

1. Bi-antiagrégation plaquettaire avec du clopidogrel

Deux études se sont penchées sur la question (**tableau II**) :

Ainsi, l'*American Heart Society* dans ses recommandations de 2018 retenait l'indication à une bi-antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel pendant trois semaines chez les patients ayant un AIT ou un AIC mineur [9].

2. Bi-antiagrégation plaquettaire avec du ticagrélol

Dans le même esprit, l'étude THALES (**tableau III**) montrait un avantage à user d'une bi-antiagrégation plaquettaire aspirine/ticagrélol dans l'AIT ou l'AIC mineur, comparée à l'aspirine seule.

3. Le ticagrélol: utile si résistance au clopidogrel ?

La résistance au clopidogrel, liée à une perte de fonction de l'allèle CYP2C19, est

fréquente en population générale: étant de 25 % pour la population caucasienne, elle peut atteindre 60 % chez la population asiatique. L'effet clinique de cette perte de fonction reste débattu; il n'y avait que peu de données dans les AVC ischémiques jusqu'en 2016, où il a été montré que les porteurs de la perte de fonction ayant déjà eu un AIC voient leur risque de récurrence ischémique être plus importants que chez les non-porteurs [11].

Le ticagrélol, tout comme le clopidogrel, est un inhibiteur du récepteur P2Y12. Cependant, le ticagrélol présente certains avantages théoriques: il serait actif chez les patients résistants au clopidogrel, et a une durée d'action moins longue.

D'après l'étude CHANCE-2, si AIT à haut risque ou AIC mineur et perte de fonction de l'allèle CYP2C19, il semble y avoir un intérêt à une bi-antiagrégation plaquettaire par ticagrélol et aspirine plutôt que par clopidogrel et aspirine, ou que par aspirine seule [12]. Dans cette étude, le risque d'hémorragie modérée à sévère était comparable entre les groupes.

Quid des AVC ischémiques d'étiologie inconnue (ESUS = Embolic Stroke of Undetermined Source) ?

Après avoir éliminé la sténose artérielle, traquée sans succès la cause cardio-embolique, et hors cas de maladie des petites artères, 20 % des AIC restent de cause mystérieuse en dépit d'un bilan étiologique exhaustif; ceux-ci peuvent être attribuables à un embol d'origine cardiaque ou artérielle, ou bien à une embolie paradoxale de cause veineuse dans les cas de foramen ovale perméable.

Y a-t-il alors un intérêt à mettre en place une anticoagulation plutôt qu'une antiagrégation ? En effet, l'anticoagulation semble être un meilleur moyen de prévention secondaire, dans l'hypothèse, par exemple, d'ACFA paroxysmique non décelée.

Plutôt antiagrégant plaquettaire si...	Plutôt anticoagulation trois mois puis relais par antiagrégant plaquettaire si...
<ul style="list-style-type: none"> ● Infarctus étendu ● Absence d'ischémie (CBH isolé...) ● Dissection > deux semaines ● Dissection intracrânienne 	<ul style="list-style-type: none"> ● Occlusion, sténose serrée ● Thrombus flottant ● HITS (<i>High Intensity Transient Signal</i>) à l'écho-doppler ● Récidive sous AAP

Tableau I: Recommandations de l'European Stroke Organization de 2017 [6].

Le dossier – AVC

	CHANCE (7)	POINT (8) NEJM 2018
Population étudiée	AIT avec ABCD2 ≥ 4 ou infarctus mineur NIHSS ≤ 3	Mêmes critères d'inclusion
Comparaison de...	Bi-antiagrégation trois semaines : Clopidogrel 300 mg puis 75 mg pendant trois mois + aspirine 75 mg pendant trois semaines vs aspirine seule pendant trois mois (À la suite des trois mois, le traitement était laissé à la discrétion du clinicien et du patient)	Bi-antiagrégation trois mois : Clopidogrel 600 mg en bolus puis 75 mg + aspirine 50-325 mg/j vs aspirine seule
Critère de jugement principal	Survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique dans l'année suivant l'AIC	Survenue d'un événement ischémique significatif à trois mois : AIC, infarctus du myocarde, décès de cause ischémique
Résultats	Différence en faveur de la bi-antiagrégation ($p = 0,006$) Pas de différence quant à la survenue d'une hémorragie modérée ou sévère ($p = 0,44$)	Différence en faveur de la bi-antiagrégation ($p = 0,02$) + d'événements hémorragiques majeurs si bi-antiagrégation ($p = 0,02$)

Tableau II : Études CHANCE et POINT.

	THALES [10]
Population étudiée	AIT à haut risque = score ABCD ≥ 6 ou sténose artérielle ipsilatérale $\geq 50\%$ Ou AIC mineur avec score NIHSS ≤ 5 (et non 3 comme dans CHANCE et POINT)
Comparaison de...	Bi-antiagrégation plaquettaire 30 jours : Ticagrélor bolus de 180 mg puis 90 mg x 2/j + aspirine bolus de 300-325 mg puis 75-100 mg/j vs aspirine seule
Critère de jugement principal	Survenue d'un AVC ou du décès dans les 30 jours
Résultats	Différence en faveur de la bi-antiagrégation ($p = 0,02$) Événement hémorragique sévère plus fréquent dans le groupe bi-antiagrégation ($p = 0,02$)

Tableau III : Bi-antiagrégation plaquettaire aspirine/ticagrélor dans l'AIT ou l'AIC mineur vs aspirine seule.

L'étude NAVIGATE, publiée en 2018, ne montre pas de différence entre la récurrence d'AVC (ischémique ou hémorragique) sous rivaroxaban 15 mg et sous aspirine 100 mg ($p = 0,52$) [13]. En revanche, le groupe rivaroxaban était sujet à plus de saignements majeurs ($p < 0,001$).

Dans les cas d'AIC sans étiologie retrouvée, l'heure est à l'antiagrégation

plaquettaire et à la répétition des enregistrements du rythme cardiaque afin de se donner toutes les chances de déceler un trouble du rythme paroxystique.

■ Fermeture de FOP

Deux essais récents [14, 15] ont démontré la supériorité de la fermeture de FOP par

rapport à l'antiagrégation plaquettaire ou l'anticoagulation chez les patients de < 60 ans sans autre cause d'AVC retrouvée, et ce, d'autant plus qu'il existe des caractéristiques anatomiques de haut risque (large *shunt*, association avec un ASIA), mais la différence n'est pas statistiquement significative. Cependant, l'essai RESPECT [16] a montré un effet positif de la fermeture percutanée du FOP pour les *shunts* significatifs (> 20 microbulles) associés à un ASIA.

Les données de la littérature médicale suggèrent que la fermeture de FOP + antiagrégation plaquettaire au long cours est supérieure à celle de l'aspirine seule ; l'étude CLOSE avait établi trois bras de randomisation (fermeture de FOP + aspirine, aspirine, warfarine), et observait un moindre risque de récurrence sous anticoagulation que sous aspirine (mais manque de puissance), la fermeture de FOP restait la mesure la plus efficace.

Un large champ de questions reste à clarifier, notamment pour les patients de plus de 60 ans (une étude clinique est en cours), ou pour les patients de moins de 60 ans sans caractéristiques anatomiques de haut risque.

Recommandations proposées par l'AHA_ASA en 2021 pour les patients de 18 à 60 ans présentant un AVC ischémique non lacunaire de cause indéterminée et un FOP :

- la décision de fermeture du FOP vs traitement médical doit être prise de façon conjointe entre le patient, le cardiologue et le neurologue en prenant en compte la probabilité du lien de causalité entre FOP et AVC → classe Ic;
- si caractéristiques anatomiques à haut risque, il est raisonnable de choisir une fermeture du FOP par voie percutanée + antiagrégation plaquettaire au long cours, plutôt qu'une antiagrégation seule pour la prévention des récurrences d'AVC → classe IIa, b;
- sans caractéristiques anatomiques à haut risque, le bénéfice de la fermeture du FOP avec antiagrégation plaquettaire au long cours, plutôt qu'une anti-agrégation seule, n'est pas bien établi → classe IIb;
- la différence de bénéfice entre fermeture du PFO par voie percutanée vs warfarine n'est pas connue → classe IIb.

BIBLIOGRAPHIE

1. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997;349:1569-1581.
2. JONES WS, MULDER H, WRUCK LM *et al.* Comparative Effectiveness of Aspirin

Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2021;384:1981-1990.

3. KING BT, LAWRENCE PD, MILLING TJ *et al.* Optimal delay time to initiate anticoagulation after ischemic stroke in atrial fibrillation (START): methodology of a pragmatic, response-adaptive, prospective randomized clinical trial. *Int J Stroke*, 2019;14:977-982.
4. ÅSBERG S, HIJAZI Z, NORRVING B *et al.* Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation: study protocol for a registry-based randomised controlled trial. *Trials*, 2017;18:581.
5. MARKUS HS, HAYTER E, LEVI C *et al.* Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*, 2015;14:361-367.
6. DEBETTE S, MAZIGHI M, BIJLENGA P *et al.* ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J*, 2021;6:39-88.
7. WANG Y, PAN Y, ZHAO X *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) Trial: one-year outcomes. *Circulation*, 2015;132:40-46.
8. JOHNSTON SC, EASTON JD, FARRANT M *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*, 2018;379:215-225.
9. POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T *et al.* 2018 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*, 2018;49:e46-e110.
10. JOHNSTON SC, AMARENCO P, DENISON H *et al.* Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*, 2020;383:207-217.
11. WANG Y, ZHAO X, LIN J *et al.* Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA*, 2016;316:70.
12. WANG Y, MENG X, WANG A *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. *N Engl J Med*, 2021;385:2520-2530.
13. HART RG, SHARMA M, MUNDL H *et al.* Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, 2018;378:2191-2201.
14. LEE PH, SONG JK, KIM JS *et al.* Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2335-2342.
15. MAS JL, DERUMEAUX G, GUILLON B *et al.* CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1011-1021.
16. SAVER JL, CARROLL JD, THALER DE *et al.* RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1022-1032.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.