Traitement des plaques aortiques emboligènes ?

S. MOSCHIETTO, L. DROGOUL, E. FERRARI
Service de Cardiologie,
CHU Nice. Hôpital Pasteur, NICE.

Les plaques de l'aorte constituent un marqueur de sévérité d'athérome mais également un risque indépendant majeur d'événements emboliques. Les plaques de plus de 4 mm d'épaisseur et, a fortiori, celles présentant des éléments mobiles sont les plus à risque.

Leur prise en charge doit intégrer un traitement antithrombotique antiagrégant ou AVK, probablement des statines qui peuvent freiner l'évolution de ces plaques et bien sûr la prise en charge de tous les facteurs de risque existants.

La chirurgie ne donne pas de bons résultats dans cette forme d'athérome, parce qu'il s'agit d'une chirurgie très lourde et parce que le turn over de ces plaques est important.

L'identification des plaques aortiques dans la genèse des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est récente. C'est en 1990 que le potentiel embolique de ces plaques et leur rôle pathogène dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ont été révélés par Tunnick [1]. Jusqu'en 1989, les données issues des grands registres d'AVC, comme le Stroke data bank [2], retrouvaient 40 % d'AVC sans étiologie.

La prévalence de cet athérome aortique est variable en fonction des études et des populations concernées, mais aussi de la définition utilisée. Dans une large série de patients atteints d'AVC [3], la présence de plaques aortiques complexes est retrouvée dans 20 % des cas, soit du même ordre de grandeur que la sténose carotidienne notée chez 13 % des patients, ou bien encore de la fibrillation auriculaire documentée dans 20 % des cas. Dans l'étude SPARC (Stoke prevention assessment of risk in a community) [4] qui concerne une population non sélectionnée, l'incidence rapportée est de 43,7 %. La localisation de cet athérome au sein de l'aorte ascendante est plus rare, elle est estimée à 8,4 % dans cette même étude. Les plaques définies par une épaisseur supérieure à 4 mm sont une forme encore plus rare d'athérome aortique avec une prévalence estimée à 7,6 %. Enfin, la présence d'un athérome complexe sur l'aorte ascendante est retrouvée dans 0,2 %.

Il est aujourd'hui clairement démontré que cet athérome aortique est associé à un surrisque d'AVC, notamment pour les plaques qui ont une épaisseur supérieure à 4 mm avec un odds ratio de 13,8 retrouvé dans l'étude FAPS (The French study of aortic plaques in stroke group) [5].

Aujourd'hui, la recherche d'athérome de l'aorte ascendante dans le cadre d'un bilan d'accident vasculaire cérébral est rentrée dans la routine.

LA PRESENCE DE PLAQUES AORTIQUES EST-ELLE UN MARQUEUR DE LA MALADIE ATHEROMATEUSE OU BIEN SONT-ELLES DIRECTEMENT RESPONSABLES D'AVC EMBOLIQUES ?

Dans l'étude FAPS [5], l'odds ratio d'AVC des plaques complexes sur l'aorte descendante est de 1,5 alors qu'il est de 13,8 chez les patients avec plaques

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

POINTS FORTS

- **L'athérome aortique est une cause majeure d'accident vasculaire cérébral, au même titre que la sténose carotidienne et la fibrillation auriculaire.**
- **Le risque d'accident vasculaire cérébral dépend de la localisation des plaques aortiques et de leurs morphologies.**
- **Ce risque est majeur en cas de plaques localisées sur la crosse aortique et l'aorte ascendante, et lorsque l'épaisseur de ces plaques est supérieure à 4 mm.**
- **L'identification de ces plaques aortiques par échographie transœsophagienne est rentrée en routine lors de bilan d'AVC.**

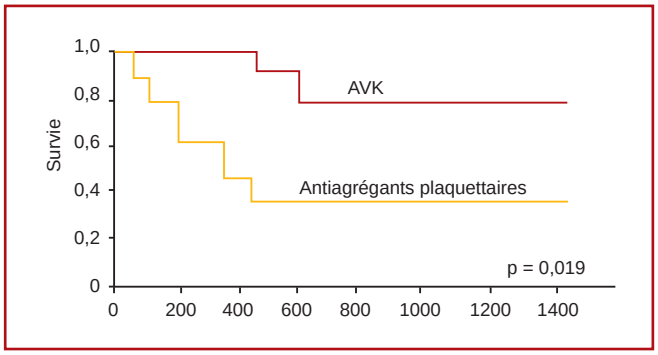

Fig. 1: *Survie en fonction du traitement : AVK versus AAP.*

complexes sur l'aorte ascendante, plus susceptibles d'emboliser vers les carotides. Ces données démontrent que l'athérome aortique n'est pas seulement un marqueur de la maladie athéromateuse, mais que la localisation des plaques sur l'aorte ascendante ou horizontale est directement responsable d'AVC par mécanisme embolique. C'est pourquoi la prise en charge de ces plaques a fait l'objet, ces dernières années, d'études multiples, avec pour objectif la réduction des événements emboliques, notamment sur le plan cérébral.

AVK OU ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ?

Un des premiers traitements envisagés a été la prescription d'anticoagulants oraux. Plusieurs travaux ont étudié la capacité des AVK à prévenir les événements vasculaires emboliques chez les patients présentant des plaques aortiques.

>>> Dans notre étude publiée en 1999 [6], nous avons suivi une cohorte de 139 patients porteurs d'athérome aortique protrusif identifié par ETO. Lorsque l'ETO était réalisée pour bilan d'AVC, cet athérome aortique était retrouvé chez 25,6 % des patients. **Fait intéressant,** lorsque le bilan initial d'AVC était négatif, la présence de cet athérome aortique était encore plus fréquent (47,7 % des patients), soulignant le rôle pathogène de ces plaques aortiques notamment au sein des AVC qualifiés jusque-là de cryptogéniques. Au total, 129 de ces 139 patients ont été suivis sur une durée moyenne de 22 mois. Il existait une nette corrélation entre la sévérité de l'athérome aortique et le risque de décès, comme le montre le ***tableau I.***

Surtout, dans cette étude cas-témoins, nous avons retrouvé une nette réduction du risque embolique lorsque des AVK étaient prescrits versus des antiagrégants plaquettaires chez les patients avec athérome aortique de grade II à III, alors que pour les patients atteints d'athérome de grade I, il n'existait aucune différence significative entre AVK et antiagrégants plaquettaires. De même, il existait une nette réduction de la mortalité grâce aux anticoagulants chez les patients porteurs d'athérome aortique le plus sévère, grade III (***tableau II et fig. 1***).

>>> Un travail similaire, à plus petite échelle, mené par Dressler [7], retrouvait des résultats équivalents.

>>> L'essai SPAF III [8] incluant 382 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque embolique a également été publié en 1999. Les patients étaient randomisés en deux groupes AVK avec INR cible entre 2 et 3 versus AVK avec un INR cible compris entre 1,2 et 1,5 et adjonction d'aspirine.

Une ETO était réalisée avant randomisation. Le risque d'AVC ultérieur a été corrélé aux différentes anomalies retrouvées par l'ETO comme la présence d'un thrombus auriculaire ou

	Grade I (n = 45)	Grade II (n = 50)	Grade III (n = 34)	p	RR III vs I (IC : 95 %)	RR III vs II (IC : 95 %)	RR II vs I (IC : 95 %)
AVC	2 (4,4 %	5 (10 %)	5 (14,7)	0,26	3,3 (0,68-16)	1,47 (0,4-4,7)	2,25 (0,46-11)
Décès	2 (4,4 %)	7 (14 %)	8 (23,5)	0,069	5,3 (1,2-23)	1,7 (0,7-4,2)	3,15 (0,7-14)
Critère primaire	4 (8,8%)	12 (24 %)	13 (39,2)	0,007	4,3 (1,55-12)	1,59 (0,83-3)	2,7 (0,94-7,8)

Tableau I: *Evénements en fonction du degré d'athérome aortique.*

	OAC	APA	p	RR (IC 95 %)
Grade I				
AVC et événements emboliques	0/13	1/32	0,26	NA
Mortalité	1/13	1/32	0,50	1 (0,1-5,8)
Critères primaires	1/13	2/32	0,7	1,21 (0,1-11)
Grade II				
AVC et événements emboliques	0/27	5/25	0,01	NA
Mortalité	2/27	5/23	0,14	2,9 (0,6-14)
Critères primaires	2/27	10/23	0,007	5,9 (1,4-15)
Grade III				
AVC et événements emboliques	1/19	4/15	0,08	5 (0,6-50)
Mortalité	1/19	7/15	0,019	9,1 (1,2-50)
Critères primaires	2/19	11/15	0,001	7,1 (1,2-19)

OAC : anticoagulants oraux, APA : antiagrégants plaquettaires.

Tableau II : *Evénements en fonction du traitement (AVK vs AAP).*

d'un contraste spontané au sein de l'auricule gauche, mais ce risque d'AVC était beaucoup plus fortement influencé par la présence de plaques aortiques complexes.

Dans cet essai, chez les patients porteurs de plaques aortiques complexes, la prescription de warfarine avec INR cible entre 2 et 3 s'est accompagnée d'une nette réduction du risque d'événements emboliques passant de 15,8 % dans le groupe warfarine (INR 1,2 à 1,5) + aspirine à 4 % dans le groupe sous AVK à dose conventionnelle. Ces données suggèrent ici aussi un bénéfice des AVK chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et présentant des plaques aortiques.

La tentation est alors grande d'extrapoler ces données aux patients porteurs de plaques aortiques complexes et en rythme sinusal. Notons que l'étude menée par Tunick [9] ne retrouve pas de bénéfice significatif entre le traitement anticoagulants versus antiagrégants plaquettaires chez 519 patients analysés en retrospectif. C'est la raison pour laquelle les recommandations de l'ACCP proposent les AAP et envisagent les AVK pour les plaques mobiles [10].

LES STATINES PEUVENT-ELLES REDUIRE LE RISQUE D'ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE PLAQUES AORTIQUES COMPLEXES ?

De manière générale, on sait que les statines peuvent "passiver" les plaques d'athérosclérose. Un premier essai clinique [11] suggère l'efficacité des statines dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, il s'agit du "Cholesterol and recurrent event trial" enrôlant 1 283 patients victimes d'infarctus du myocarde, âgés de 65 à 75 ans et ayant un taux de LDL-cholestérol compris entre 115 à 174 mg/dL. Les patients ont été randomisés en deux groupes : placebo versus pravastatine 40 mg.

En plus de la réduction du risque d'infarctus ou de décès, les auteurs ont rapporté une nette réduction du risque de survenue d'AVC : 7,3 % dans le groupe placebo versus 4,5 % dans le groupe pravastatine 40 mg, soit une réduction significative du risque relatif de 40 % (p = 0,03). Mais cette nette protection des statines pourrait n'être liée qu'à une stabilisation des plaques d'athérome de localisation carotidienne. Cet essai ne permet donc pas de savoir si les statines sont efficaces dans le cadre de la prévention d'AVC chez les patients porteurs de plaques aortiques complexes.

La capacité des statines dans la réduction du volume des plaques d'athérome a bien été rapportée dans le domaine de la coronaropathie par l'étude ASTEROID [12] démontrant la nette réduction de ces plaques visualisées par échographie endocoronaire chez les sujets recevant des statines à fortes doses, quel que soit leur taux de LDL-cholestérol initial, et suggérant un net effet pléiotrope des statines.

Une étude similaire a été menée par Lima *et al*. en 2004 [13]. Dans ce travail incluant 27 patients, le volume des plaques d'athérome sur l'aorte thoracique a été documenté par IRM. Les patients recevaient ensuite 20 à 80 mg/j de simvastatine et étaient suivis pendant 6 mois. Au terme de l'étude, il existait une réduction relative significative de 12 % (p = 0,02) du volume des plaques d'athérome chez les patients traités par statines.

Les résultats d'une autre étude [14] vont dans le même sens à savoir une réduction du volume des plaques dépendant à la fois

POINTS FORTS

- ► Il existe de forts arguments en faveur de la prescription de statines chez les patients porteurs de plaques aortiques complexes, ces dernières diminueraient le risque d'AVC embolique.
- ► Chez les patients victimes d'AVC, l'identification de plaques aortiques complexes ou d'éléments mobiles justifie pour nous la prescription d'anticoagulants oraux.
- ► Au sein de notre étude, ces derniers permettent une nette réduction du risque de récidive embolique, mais aussi une nette réduction de mortalité parmi les patients présentant l'athérome aortique le plus grave.
- ► Les options thérapeutiques chirurgicales de l'athérome aortique se sont soldées par un surrisque d'AVC.

de la baisse du LDL-cholestérol et de la dose de statines administrée, suggérant encore une fois un effet pléitrope des statines permettant d'obtenir une régression de l'athérome y compris chez les patients dont les taux de LDL-cholestérol étaient bas.

Qu'en est-il du bénéfice des statines chez les patients avec athérome aortique protrusif ?

Un artticle publié par Tunick [9] en 2002 apporte quelques réponses à ce sujet. 519 patients présentant des plaques aortiques complexes identifiées par échographie transœsophagienne ont été suivis sur une moyenne de 34 mois. L'ETO était réalisée pour divers motifs : événements emboliques périphériques, AVC, dans le cadre d'une cardioversion ou dans le bilan d'une valvulopathie. Chaque patient traité par statine était apparié avec un patient ne recevant pas de statine. Le traitement n'était pas randomisé, mais laissé à la libre appréciation des investigateurs. Au terme du suivi, 111 événements emboliques (soit 21 %) avec 56 AVC, 39 AIT et 16 embolies périphériques ont été rapportés. 102 patients (20 %) sont décédés.

Parmi les 196 patients sous statines, seuls 18 (soit 12 %) ont présenté un événement embolique, versus 29 % chez les patients ne recevant pas de statines : en analyse multivariée, la réduction relative du risque est estimée à 59 % (p = 0,0004).

En 2006, Tahara *et al*. [15] ont démontré de manière très séduisante les propriétés anti-inflammatoires des statines expliquant la stabilisation des plaques d'athérome. Parmi les patients bénéficiant d'un PETScan pour bilan de néoplasie, certains présentaient une hyperfixation du traceur FDG au sein de l'aorte ou des carotides. Cette hyperfixation est la traduction d'une captation accrue du glucose par les macrophages présents au sein des plaques d'athérome, témoignant de leur caractère instable. Deux groupes ont été randomisés (diététique versus statines) et suivis pendant 3 mois au terme desquels un nouveau PETScan était réalisé. Les patients sous statines ont présenté une nette réduction de l'hyperfixation des plaques en comparaison au groupe sous régime seul. A noter que cette étude n'a pas pris en compte de critères cliniques tels que le risque ultérieur d'accidents vasculaires.

Au total, s'il manque encore de grands essais randomisés apportant une démonstration formelle et indiscutable, il semble exister un bénéfice à la prescription de statines chez les patients porteurs de plaques aortiques.

QUELLE EST LA PLACE DE LA CHIRURGIE ?

Des tentatives d'endarctériectomie de l'aorte ascendante et de la crosse aortique ont été réalisées chez les patients devant bénéficier de pontages coronariens [16], mais ces tentatives se sont soldées par un surrisque d'accidents vasculaires cérébraux peropératoires. Il existe donc des précautions à prendre en cas de chirurgie portant sur les segments aortiques.

Il est donc important d'identifier en peropératoire les localisations athéromateuses complexes de l'aorte par la réalisation d'ETO et/ou d'échographie épiaortique. Une fois ces plaques complexes visualisées, le chirurgien devra éviter de manipuler ces segments et par exemple choisir un autre site pour la mise en place d'une canule de circulation extracorporelle.

CONCLUSION

L'athérome aortique n'est pas seulement un marqueur de la maladie athéromateuse, mais il s'agit d'une localisation directement responsable d'accidents vasculaires emboliques. L'identification de cet athérome est capitale lors d'un bilan d'AVC, surtout en l'absence d'autres causes retrouvées. Parmi les patients avec athérome aortique, ceux présentant des plaques avec une épaisseur supérieure à 4 mm ou avec des éléments mobiles sont à haut risque d'AVC et nécessitent une prise en charge agressive.

La thérapeutique de ces mêmes plaques reste mal définie, il n'existe à l'heure actuelle aucun essai randomisé concernant l'efficacité de l'anticoagulation orale ou bien encore celle des statines. Malgré tout, à la lumière des données de la littérature, il nous semble licite de discuter un traitement anticoagulant

chez les patients présentant un athérome aortique sévère, notamment avec des plaques mobiles. De même, il existe de solides arguments plaidant pour une large prescription de statines chez les patient ayant un athérome aortique complexe.

Aucune thérapeutique chirurgicale ne peut actuellement être recommandée au vu de la littérature. ■

Bibliographie

1. Tunick PA *et al*. Protruding atherosclorotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolization : a new finding seen by transeosophagal echocardiography. *Am Heart J*, 1990 ; 120 : 658-60.

2. Sacco RL *et al*. Infarcts of undetermined cause : the NINCDS stroke data bank. *Ann neurol*, 1989 ; 25 : 382-90.

3. Amarenco P *et al*. Aortic arch atheroma and the risk of stroke. *Curr Atheroscler Rep*, 2006 ; 8 : 343-6.

4. Meissner I *et al*. Atherosclerosis of the aorta : risk factor, risk marker, or innocent bystander ? A prospective population-based transesophagal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 1018-24.

5. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke : the french study of aortic plaques in stroke group. *N Engl J Med*, 1996 ; 334 : 1216-21.

6. Ferrari E *et al*. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis : benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 1317-22.

7. Dressler FA *et al*. Mobile aortic atheroma and systemic emboli : efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on reccurent stroke. *J Am Coll cardiol*, 1998 ; 31 : 134-8.

8. Blackshear JL *et al*. Warfarin safety and efficacy in patients with thoracic aortic plaque and atrial fibrillation. SPAF TEE Investigators. Stroke Prevention and Atrial Fibrillation. Transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol,* 1999 ; 83 : 453-5.

9. Tunick PA *et al*. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol,* 2002 ; 90 : 1320-5.

10. Albers G, Amarenco P, Easton JD *et al*. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 483S-512S.

11. Lewis SJ *et al*. Effect of pravastatin on cardiovascular on cardiovascular events in older patients myocardial infarction and cholesterol levels in the average range : results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med,* 1998 ; 129 : 681-9.

12. Nissen SE *et al*. A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *JAMA*, 2006 ; 295 : 1556-65.

13. Lima JA *et al*. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*, 2004 ; 110 : 2336-41.

14. Yonemura A *et al*. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol,* 2005 ; 45 : 733-42.

15. Tahara N *et al*. Simvastatin attenuates plaque inflammation : evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol,* 2006 ; 48 : 1825-31.

16. Choukroun EM *et al*. Mobile thrombus of the thoracic aorta : diagnosis and treatment in 9 cases. *Ann Vasc Surg*, 2002 ; 16 : 714-22.