

Traitement antithrombotique: maladies cardio-vasculaires, accident vasculaire cérébral ischémique et artériopathie périphérique oblitérante

9^{es} ACCP-Guidelines pour les traitements antithrombotiques*

Quintessence

- La prévention primaire avec l'aspirine à la dose de 100 mg doit être réservée aux groupes à haut risque et le rapport risque-bénéfice doit être examiné avec soin.
- Après un syndrome coronarien aigu (SCA) avec intervention coronaire percutanée (ICP) et mise en place d'un stent: double traitement antiagrégant plaquettaire, aspirine avec clopidogrel, prasugrel ou ticagrélol. En l'absence de contre-indications, les nouveaux inhibiteurs de P2Y12 sont préférables au clopidogrel. En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT), d'un âge >75 ans et d'un poids corporel <60 kg, une réduction posologique du prasugrel est recommandée.
- Après un SCA sans ICP: aspirine et ticagrélol (en deuxième ligne clopidogrel) pendant un an, suivi d'une monothérapie par aspirine à long terme.
- Pour les patients présentant un AVC ischémique aigu, il est recommandé d'administrer un traitement intraveineux par un activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rtPA) dans les trois heures (1A) ou dans les quatre heures et demie (2C) suivant le début des symptômes.
- Chez les patients présentant un antécédent d'AIT ou d'AVC non cardio-emboliques, un traitement chronique par aspirine à faible dose, clopidogrel, aspirine en association avec dipyridamole à libération prolongée ou cilostazol est recommandé (1A).
- Chez les patients présentant un antécédent d'AVC ou d'AIT atteints de fibrillation auriculaire, une anticoagulation orale est recommandée (1B).
- Pour la prévention secondaire chez des patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), notamment chez les patients avant et après un pontage périphérique ou une angioplastie transluminale percutanée (ATP), un traitement par aspirine ou clopidogrel à long terme est recommandé (1A).
- Expertise différenciée sur des entités cliniques spécifiques, voir le texte.

Prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires [1]

- Pour la prévention primaire, une faible dose d'aspirine (75 à 100 mg) chez des patients à risque âgés de plus de 50 ans est recommandée plutôt que l'absence de traitement (2B). Le Groupe d'experts suisses (Schweizerische Experten-Gruppe, SEG) a préconisé, pour la prévention primaire par antiagrégants plaquettaires chez les patients à risque, d'identifier plus particulièrement le groupe des patients à haut risque; il existe pour cela d'autres outils validés localement que le score de Framingham proposé par



Jürg H. Beer

l'ACCP, telles que les directives récemment révisées de l'AGLA [2].

- Pour les patients présentant une coronaropathie aiguë établie un an après une revascularisation ou pour les patients présentant des sténoses coronaires >50% (mises en évidence par coronarographie) ou présentant la preuve d'une ischémie lors d'un test d'effort diagnostique, le traitement recommandé est l'aspirine à faible dose ou le clopidogrel 75 mg (1A).
- Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu avec ICP et mise en place d'un stent, il est recommandé d'administrer pendant un an une double antiagrégation plaquettaire composée d'aspirine à faible dose associée au ticagrélol 90 mg deux fois par jour ou au clopidogrel 75 mg une fois par jour ou au prasugrel 10 mg une fois par jour, plutôt qu'un traitement antiagrégant plaquettaire en monothérapie (1B). Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, ne bénéficiant pas d'une ICP (pontage aorto-coronarien [PAC] ou traitement conservateur), un double traitement antiagrégant plaquettaire sera administré au cours de la première année (aspirine à faible dose et ticagrélol 90 mg deux fois par jour ou clopidogrel 75 mg une fois par jour) plutôt qu'un traitement antiagrégant plaquettaire en monothérapie (1B). Par ailleurs, le ticagrélol 90 mg deux fois par jour est recommandé plutôt que le clopidogrel 75 mg une fois par jour (2B). Les preuves suggèrent que le prasugrel n'apporte aucun bénéfice ni préjudice supplémentaires nets chez les patients présentant un poids inférieur à 60 kg ou un âge de 75 ans, de même qu'en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT. Chez ces patients, le ticagrélol

J. H. Beer: Subventions de recherche, honoraires de conseil ou de conférencier de Bayer, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Daichii, Sanofi-Aventis.

H. Mattle: Honoraires de conseil ou de conférencier et subventions de formation ou de recherche de AGA-Medical Inc., AstraZeneca, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Covidien, Genzyme, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering, Serono, Servier, Teva, Vifor. S. Windecker: Subventions de recherche ou honoraires de conférencier de Abbott, AstraZeneca, Biosensors, Biotronik, Boston Scientific, Cordis, Edwards Lifesciences, Eli Lilly, Medtronic, St. Jude.

Jürg H. Beer^a, Heinrich Mattle^b, Stephan Windecker^c

^a Département de médecine interne, Hôpital cantonal de Baden SA, Baden

^b Clinique universitaire de neurologie, Hôpital universitaire de Berne

^c Clinique universitaire de cardiologie, Hôpital universitaire de Berne

* Les commentaires des experts suisses sur la 9^e édition des recommandations de l'ACCP sont soutenus sans réserve par les entreprises Bayer (Suisse) SA, GlaxoSmithKline et Sanofi-Aventis (Suisse) SA.

90 mg deux fois par jour est recommandé plutôt que le clopidogrel 75 mg une fois par jour (2B).

Commentaire du SEG: les traitements par le ticagrélol ou le prasugrel en association avec l'aspirine à faible dose sont supérieurs au traitement par le clopidogrel en association avec l'aspirine à faible dose pour la réduction des événements cardio-vasculaires majeurs chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu et seront privilégiés par rapport au clopidogrel, en l'absence de contre-indications au ticagrélol ou au prasugrel (directives ESC STE-ACS et NSTEMI-ACS). En cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT, d'un âge supérieur à 75 ans ou d'un poids corporel inférieur à 60 kg, la posologie de prasugrel sera réduite de moitié à 5 mg. Le ticagrélol peut également être envisagé.

- Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP élective avec mise en place d'un stent nu (bare metal stents), l'aspirine est recommandée à la dose de 75–325 mg/jour (recommandation du SEG: d'une manière générale aspirine 100 mg) en association avec le clopidogrel pendant un mois (recommandation du SEG: au moins). Avec mise en place d'un stent actif (drug-eluting stents), cette double antiagrégation plaquettaire est recommandée pendant trois à six mois (1A). Cependant, il est recommandé de poursuivre le traitement par l'aspirine et le clopidogrel pendant une durée totale de 12 mois, quel que soit le type de stent utilisé (2C), en l'absence de contre-indications. Par la suite, un traitement par un antiagrégant plaquettaire unique sera préférable à la poursuite d'une double antiagrégation plaquettaire (1B).

Le SEG ajoute que de plus en plus des durées plus courtes pour la double antiagrégation plaquettaire après l'implantation de stents actifs sont discutées mais ceci sans preuve. Le SEG recommande, de façon analogue aux directives de l'ESC, et ce jusqu'à la publication d'études d'échelle plus importante, une durée d'au moins 6 mois pour la double antiagrégation plaquettaire et, en l'absence de contre-indications, de 12 mois.

Antithrombotiques et traitement thrombolitique des AVC ischémiques [3]

- Pour les patients atteints d'AVC ischémiques aigus, un traitement par le rtPA par voie intraveineuse est recommandé dans un délai de trois heures (1A) ou de quatre heures et demie (2C) après le début des symptômes.
- L'administration intra-artérielle de rtPA, chez les patients non qualifiés pour une lyse intraveineuse, peut être effectuée dans un délai de six heures (2C).
- L'utilisation d'une thrombectomie mécanique n'est pas recommandée (2C), à l'exception de certains patients sélectionnés.
- Un traitement précoce par l'aspirine à la posologie de 160 à 325 mg dans un délai de 48 heures après le début des symptômes est recommandé (1A). L'administration prophylactique d'héparine ou une com-

pression pneumatique intermittente en cas de mobilité restreinte est recommandée (2B), mais pas les bas de contention élastiques (2B).

- Chez les patients présentant un antécédent d'AIT ou d'AVC non cardio-emboliques, un traitement à long terme par une faible dose d'aspirine (75 à 100 mg/jour), de clopidogrel (75 mg/jour), d'aspirine en association avec dipyridamole à libération prolongée (25/200 mg deux fois par jour) ou de cilostazol (100 mg deux fois par jour) sera privilégié par rapport à l'absence de traitement par antiagrégant plaquettaire (1A), et par rapport aux anticoagulants oraux (1B). Une monothérapie sera préférée à l'association du clopidogrel et de l'aspirine (1B) ou du triflusal (2B). L'administration de clopidogrel ou d'aspirine en association avec dipyridamole est recommandée plutôt que l'aspirine (2B) ou le cilostazol (2B). Le prasugrel ou le ticagrélol ne sont pour l'instant pas recommandés par le SEG, compte tenu de l'insuffisance des données. Le cilostazol n'est pas disponible en Suisse; il est principalement utilisé dans les pays asiatiques. Dans une étude très récemment publiée, des patients chinois avec un AVC mineur ou une AIT on profité d'une double antiagrégation plaquettaire avec aspirine et clopidogrel. Le groupe d'experts suisse ne conseille pas de double antiagrégation plaquettaire pour des patients non chinois [4].

Commentaires du SEG: Compte tenu des preuves cliniques et des connaissances physiopathologiques actuelles, la restriction de la thrombolyse intra-artérielle aux patients qui ne sont pas qualifiés pour une lyse intraveineuse, et le rejet global d'une recanalisation mécanique sont très discutés et leur application dépend de chaque centre. D'une part, trois études randomisées menées chez des patients atteints d'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne ont montré qu'une lyse intra-artérielle avec la pro-urokinase ou l'urokinase était efficace chez ces sujets. En outre, il a été montré que l'administration de rtPA intraveineux ne permettait pas de dissoudre des thrombus d'une longueur supérieure à 8 mm, alors que le traitement intra-artériel de ce type d'occlusion permettrait la recanalisation. Dans une étude comparative de cohortes menée chez des patients présentant le signe de l'artère cérébrale moyenne dense, l'administration intra-artérielle d'urokinase a permis d'obtenir de meilleurs résultats [5].

Du point de vue physiopathologique, une recanalisation mécanique est justifiée dans les vaisseaux cérébraux obstrués de plus grand calibre, et de plus, les nouveaux stents récupérables sont supérieurs aux dispositifs mécaniques mentionnés dans les directives de l'ACCP [6]. Il n'a pas encore été établi si, dans les vaisseaux cérébraux obstrués de calibre plus important, une intervention endovasculaire directe permettait d'atteindre ou non de meilleurs résultats par rapport à une intervention précédée par un traitement par rtPA intraveineux. En outre, les directives de l'ACCP ne prennent pas en compte la pathophysiologie cérébrale. Il n'est pas fait mention des connaissances physiopathologiques recueillies grâce aux imageries permettant de visualiser le tissu cérébral viable ou non, bien que le deuxième auteur des directives

ait indiqué dans une récente publication que certains patients présentant des tissus cérébraux viables après six heures pouvaient encore bénéficier d'un traitement endovasculaire. D'autre part, des résultats négatifs de deux grandes études comparant la thérapie endovasculaire après lyse intraveineuse vs. lyse intraveineuse seule lors d'AVC ont été publiés dans une série d'articles y compris un éditorial du *New England Journal of Medicine* de mars 2013 [7–10]. En plus, la sélection de patients à l'aide de l'imagerie (image de pénombre potentiellement favorable) n'a pas permis d'identifier les patients qui pourraient profiter des thérapies endovasculaires. Si ces études mettent certes les conclusions optimistes mentionnés plus haut en doute, elles ont toutefois des limites importantes. A titre d'exemple, la thérapie endovasculaire a été appliquée seulement plus de 6 heures après le début des symptômes dans la plus grande de ces études, autrement dit après un délai après lequel selon les connaissances physiopathologiques actuelles un bénéfice d'une thérapie de recanalisation ne peut plus être attendu chez la majorité des patients [7]. En résumé, la question de l'utilisation de la thérapie endovasculaire reste ouverte. Des études supplémentaires et de bons registres seront encore nécessaires pour qu'il soit défini quels patients seront à traiter par la thérapie endovasculaire.

- Chez les patients présentant un antécédent d'AVC ou d'AIT avec fibrillation auriculaire, une anticoagulation orale est recommandée plutôt que l'absence de traitement antithrombotique, l'aspirine ou l'aspirine en combinaison avec le clopidogrel (1B).

Commentaires du SEG: les directives de l'ESC recommandent les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran/Pradaxa®, rivaroxaban/Xarelto®, apixaban/Eliquis®, ce dernier étant autorisé dans l'UE, mais pas en Suisse) avec un niveau de preuve 2B par rapport à la warfarine. Chez les patients présentant une contre-indication à une anticoagulation orale, l'obturation percutanée de l'auricule gauche peut être envisagée.

- Les patients présentant des hémorragies cérébrales primaires ne doivent pas recevoir de prophylaxie antithrombotique secondaire (2C).

Commentaires du SEG: après une hémorragie cérébrale secondaire, une prophylaxie secondaire antithrombotique des ischémies peut être envisagée au cas par cas.

- Après une thrombose de veines ou de sinus cérébraux, une anticoagulation est recommandée pendant 3 à 6 mois (2C).

Traitement antithrombotique en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) [11]

- Pour les patients âgés de plus de 50 ans présentant une AOMI asymptomatique ou une sténose carotidienne symptomatique, l'aspirine 75 à 100 mg est

recommandée par rapport à l'absence de traitement (2B) pour la prévention primaire des événements cardio-vasculaires.

- Pour la prévention secondaire chez des patients présentant une AOMI symptomatique, notamment avant et après un pontage périphérique ou une ATP, il est recommandé d'administrer un traitement à long terme par l'aspirine 75 à 100 mg par jour ou par le clopidogrel 75 mg/jour (1A). Il n'y a aucune recommandation pour une anticoagulation orale associée à l'aspirine chez des patients présentant une AOMI symptomatique (1B).
- Pour les patients ayant bénéficié d'une ATP avec mise en place d'un stent, il est recommandé une antiagrégation plaquettaire en monothérapie plutôt qu'une double antiagrégation plaquettaire (2C). Pour les patients présentant une claudication réfractaire malgré l'entraînement à la marche et l'arrêt du tabac, le cilostazol (100 mg deux fois par jour), ajouté à l'aspirine (75–100 mg) ou au clopidogrel 75 mg, peut être administré (2C).
Opinion plus détaillée du groupe d'experts suisse: En cas de restenose ou d'ischémie chronique critique: clopidogrel. En cas de pose de stent dans une artère de la cuisse ou la jambe: double antiagrégation plaquettaire pour un mois. En cas de chirurgie vasculaire en dessus du genou (avec un bon run-off): aspirine. En cas de pontage synthétique supra-géniculé avec mauvais run-off: double antiagrégation plaquettaire pendant 12 mois. En cas de pontage synthétique infra-géniculé: double antiagrégation plaquettaire pendant 12 mois. En cas de pontage veineux avec bon run-off: aspirine. En cas de pontage veineux avec mauvais run-off: anticoagulation orale [12].
- Pour les patients présentant une ischémie critique des membres inférieurs avec une douleur au repos, ne pouvant pas bénéficier d'une revascularisation, il est suggéré d'utiliser les prostanoides (2C). Les patients avec un stade III ou IV selon la classification selon Fontaine profiteraient probablement plus d'un traitement antiagrégant par clopidogrel (avis d'experts).
- Pour les patients présentant une ischémie aigüe des membres inférieurs due à une thrombose ou à une embolie, la chirurgie est recommandée plutôt que la thrombolyse artérielle périphérique (1B).

Correspondance:

Prof. J. H. Beer
Médecin chef et directeur du département,
Département de médecine interne
Hôpital universitaire, Baden AG
CH-5404 Baden
[hansjuerg.beer\[at\]ksb.ch](mailto:hansjuerg.beer[at]ksb.ch)

Références

La liste numérotée complète des références peut être consultée sous www.medicalforum.ch.

