

La prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral

Société suisse de l'accident vasculaire cérébral*

Quintessence

- Chez les patients ayant présenté une attaque ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral non cardioembolique, on recommande un traitement anti-thrombotique de longue durée, pour lequel une dose quotidienne de 100 mg d'acide acétylsalicylique est suffisante.
- Un contrôle strict de la tension artérielle (valeurs cibles <140/90 mm Hg) est également une mesure efficace dans le cadre de la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral.
- Les statines ont une place incontestable dans la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral. Cette réduction du risque d'accident vasculaire cérébral est largement indépendante des taux de cholestérol initiaux.
- Dans la sténose carotidienne symptomatique, l'endartérectomie carotidienne (EAC) est le traitement de choix. L'EAC devrait être réalisée dans toute la mesure du possible au cours des deux semaines qui suivent les symptômes initiaux. L'implantation de stents est possible chez les patients de <70 ans avec un risque comparable à celui d'une EAC. Les sténoses symptomatiques des artères intracrâniennes sont essentiellement traitées conservativement.
- La prévention secondaire dans les cas d'accident vasculaire cérébral cryptogénique ou de foramen ovale persistant (FOP) est en revanche incertaine. La décision pour ou contre une fermeture du FOP doit être discutée de cas en cas.

Cet article se limitera à la discussion des mesures médicales utilisées dans la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les modifications du style de vie sont cependant également d'une importance capitale dans la prévention secondaire. Nous renvoyons le lecteur, à ce propos, à la publication intitulée «Effet d'une modification du style de vie sur le profil de risque» parue dans le FMS 50/2013. L'anticoagulation en prévention secondaire dans la fibrillation auriculaire a déjà fait l'objet récemment d'un article dans le FMS, ainsi que de plusieurs publications, si bien que nous ne reviendrons pas sur ce sujet.



Hakan Sarikaya

Anti-thrombotiques

Nous ne parlerons ici que de la place des inhibiteurs de la fonction plaquettaire (IFP) dans la prévention de l'AVC non cardioembolique.

Acide acétylsalicylique

L'efficacité de l'acide acétylsalicylique (AAS) en termes de mortalité et de prévention des récurrences d'accidents vasculaires et des infarctus du myocarde après un AVC n'est plus à démontrer [1–4]. Cet effet est pour l'essentiel indépendant des doses administrées (50–1500 mg) [5–8]. Une fois une hémorragie intracrânienne exclue, il est conseillé de démarrer le traitement aussi rapidement que possible ou dans les 24 heures après la thrombolyse. En raison des effets indésirables gastro-intestinaux, il est préférable de maintenir une dose d'entretien faible de 100 mg [9]. On ne dispose à l'heure actuelle pas d'une base d'évidence suffisante pour justifier un test fonctionnelle (résistance à l'AAS) chez les patients victimes d'AVC récurrents sous AAS. La même remarque s'applique à la question d'une augmentation des doses d'AAS ou du passage direct à une anticoagulation orale. On reconsidérera plutôt des investigations complémentaires et on réévaluera le contrôle des facteurs de risque vasculaires, sans oublier de s'assurer que l'AAS est bien prise régulièrement (compliance).

Chez les patients avec ulcère gastro-intestinal guéri, l'association de l'AAS avec de l'ésoméprazole 20 mg donne lieu à moins de complications qu'une monothérapie de clopidogrel [10]. Un arrêt des IFP (par ex. préopératoire) chez les patients à haut risque cardiovasculaire (un status après AVC constitue un tel risque) augmente le risque d'AVC d'un facteur 3–4 par rapport à la prise régulière de l'IFP, la plupart de ces événements survenant cependant dans les 14 ± 11 jours après l'interruption de l'IFP [11, 12]. Parmi les bonnes alternatives à l'AAS, on évoquera une monothérapie de clopidogrel (75 mg) ou un traitement combiné AAS (2 × 25 mg) plus dipyridamole retard (2 × 200 mg).

Clopidogrel

Le clopidogrel (75 mg) a été testé versus AAS (325 mg) dans un collectif de patients à risque vasculaire ayant subi un AVC ou un infarctus du myocarde ou présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) [13]. Le clopidogrel a induit une réduction significative du risque relatif de nouveaux événements vasculaires, cet effet ayant toutefois été principalement observé chez les patients avec AOMI, alors que le sous-groupe des patients après infarctus cérébral ischémique n'a pas bénéficié.

* Hakan Sarikaya^a, Heinrich Mattle^a, Patrik Michel^b, Krassen Nedeltchev^c, Georg Kägi^d, Marie-Luise Mono^a, Carlo Cereda^e, Roman Sztajzel^f, Javier Fandino^g, Thomas Nyffeler^g, Andreas Luft^h, Barbara Tettenborn^d, Leo Bonatiⁱ, Philippe Lyrerⁱ, Marcel Arnold^d
^aInselspital Bern; ^bCentre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ^cKantonsspital Aarau; ^dKantonsspital St. Gallen; ^eOspedale Civico di Lugano; ^fHôpitaux Universitaires de Genève; ^gKantonsspital Luzern; ^hUniversitätsSpital Zürich; ⁱUniversitätsSpital Basel

P. Michel: porte-parole de Bayer, Boehringer-Ingelheim. Advisory Boards: Bayer, Pfizer. L. Bonati: coordinateur de la Carotid Stenosis Trialists Collaboration. Les autres auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni conflit d'intérêt en rapport avec le présent article.

ficié d'une réduction significative du risque. Le «number needed to treat» (NNT) calculé pour prévenir un événement vasculaire par année est de 166 (clopidogrel vs AAS). L'intérêt de la prévention secondaire du clopidogrel semble en revanche plus évident chez les patients diabétiques et chez les patients avec antécédents d'AVC ou d'infarctus du myocarde. L'intolérance à l'AAS est une autre bonne indication.

AAS et dipyridamole

Deux grandes études montrent une supériorité du traitement combiné dipyridamole extended-release (ERDP) plus AAS (2 × 200/25 mg/j) versus AAS en monothérapie en prévention secondaire post-AVC [14, 15]. Le NNT pour prévenir un événement vasculaire par année est de 104 (AAS + ERDP vs AAS). On n'a pas trouvé d'utilité à la monothérapie de dipyridamole.

La vaste étude PRoFESS a comparé le traitement combiné AAS et ERDP vs clopidogrel et n'a pas constaté de différence significative en termes de récurrences d'AVC ischémiques, mais par contre une incidence d'hémorragies cérébrales significativement plus élevée sous traitement combiné (1,4 vs 1,0%) [16]. Les céphalées sont un effet indésirable fréquent de l'ERDP, susceptible d'imposer une interruption du traitement.

AAS et clopidogrel

Le traitement combiné AAS plus clopidogrel en prévention secondaire d'un AVC ischémique d'étiologie non cardiaque a été évalué par les études MATCH (AAS + clopidogrel vs clopidogrel) et CHARISMA (AAS + clopidogrel vs AAS). Il n'est apparu d'avantage significatif sous traitement combiné, alors que le risque d'hémorragies intracrâniennes était augmenté par rapport aux monothérapies respectives [17, 18]. On déconseille par conséquent le traitement combiné de longue durée associant l'AAS et le clopidogrel dans la prévention secondaire de l'AVC.

Nouveaux inhibiteurs de la fonction plaquettaire

Les nouveaux inhibiteurs de la fonction plaquettaire tels que le ticagrélor ou le prasugrel diminuent significativement le risque d'événements ischémiques cardiaques en comparaison avec le clopidogrel dans le cadre d'un traitement adjuvant à l'AAS après les interventions coronariennes percutanées. Globalement, ils sont néanmoins associés à un risque accru de complications hémorragiques et ne sont pas encore suffisamment documentés dans la prévention secondaire de l'AVC.

Hypertension artérielle

Un contrôle optimal de la tension artérielle est un élément central de la prévention secondaire post-AVC. Concernant le traitement et les valeurs cibles nous renvoyons le lecteur à l'article «Prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique, 1^{re} partie» (FMS 49/2013). Le traitement antihypertenseur après un AVC ischémique diminue le risque de récurrence d'AVC (OR 0,71; IC 95% 0,59–0,86), ainsi que le risque d'événements cardiovasculaires (OR 0,69; IC 95% 0,57–0,85) [19]. Chez les patients ayant un profil à haut risque vasculaire, mais non hypertendus (TAD \leq 140/90 mm Hg), le traitement antihypertenseur a induit une diminution significative du risque de

nouveaux événements vasculaires, tels qu'infarctus du myocarde ou AVC (RR 23%; IC 95% 0,61–0,98) [20].

Dans les sténoses vasculaires intra- ou extracrâniennes de haut grade, les valeurs de tension artérielles augmentées sont associées à un risque accru d'AVC, si bien qu'il est là aussi indiqué d'assurer un contrôle strict de la tension artérielle. Suivant l'âge des patients, l'hémodynamique intracrânienne et les effets indésirables, il peut être nécessaire d'adapter les valeurs cibles de la tension artérielle.

Dyslipidémie

Les statines occupent avec les antihypertenseurs et les anti-thrombotiques une place importante dans la prévention secondaire de l'AVC ischémique. La réduction du risque d'AVC est proportionnelle à la diminution des concentrations de LDL-cholestérol et largement indépendant de la valeur initiale. Une métaanalyse ayant porté sur plus de 8000 patients post-AVC ou AIT a mis en évidence une réduction de 12% du risque relatif pour tous les types d'AVC (ischémiques et hémorragiques) (IC 95% 0,78–0,99) et une réduction de 20% du risque d'infarctus cérébraux ischémiques (IC 95% 0,70–0,92), tandis que le risque d'AVC hémorragiques était légèrement augmenté (hazard ratio 1,73; IC 95% 1,19–2,5) [21].

La Heart Protection Study (HPS) a suivi plus de 20000 patients à haut risque vasculaire (y compris avec antécédents d'AVC ou d'AIT) et avec cholestérol total $>$ 3,4 mmol/l. Elle a trouvé sous simvastatine 40 mg/j une réduction significative du risque d'AVC ischémique [22]. L'étude SPARCL a porté sur près de 5000 patients avec AVC/AIT et LDL-cholestérol de 2,6–4,9 mmol/l. L'atorvastatine 80 mg/j a significativement diminué le risque de récurrence d'AVC même chez les patients sans maladie coronarienne [23]. Une analyse de sous-groupe a là également montré une augmentation du risque hémorragique sous statine, en particulier lors de valeurs de tension artérielle augmentées, de sexe masculin et d'âge avancé; une relation avec les valeurs de LDL-cholestérol n'a pas pu être établie. C'est la raison pour laquelle les patients qui ont subi par le passé une hémorragie cérébrale ne doivent être mis sous statine qu'après avoir soigneusement pesé les risques et les bénéfices d'un tel traitement. Une analyse rétrospective a montré que même les patients plus jeunes (15–49 ans) victimes d'un premier infarctus cérébral cryptogénique bénéficient d'un traitement de statine (HR 0,23; IC 95% 0,08–0,66) [24].

On ne dispose pas d'une base d'évidence randomisée directe concernant les valeurs cibles; on vise cependant en règle générale des valeurs de LDL-cholestérol $<$ 2,6 mmol/l sur la base d'études cardiovasculaires antérieures, les guidelines cardiologiques actuelles recommandant même des valeurs encore plus basses suivant le profil de risque (LDL-cholestérol $<$ 1,8 mmol).

Une autre étude a montré qu'une interruption temporaire d'une statine durant \geq 3 jours au cours des trois mois qui suivent un AVC est associée à de moins bons résultats (augmentation du volume des infarctus, péjoration neurologique, augmentation du risque de mortalité ou d'invalidité avec perte d'autonomie) [25]. Le traitement ne devrait donc si possible pas être interrompu chez les patients après infarctus cérébral aigu.

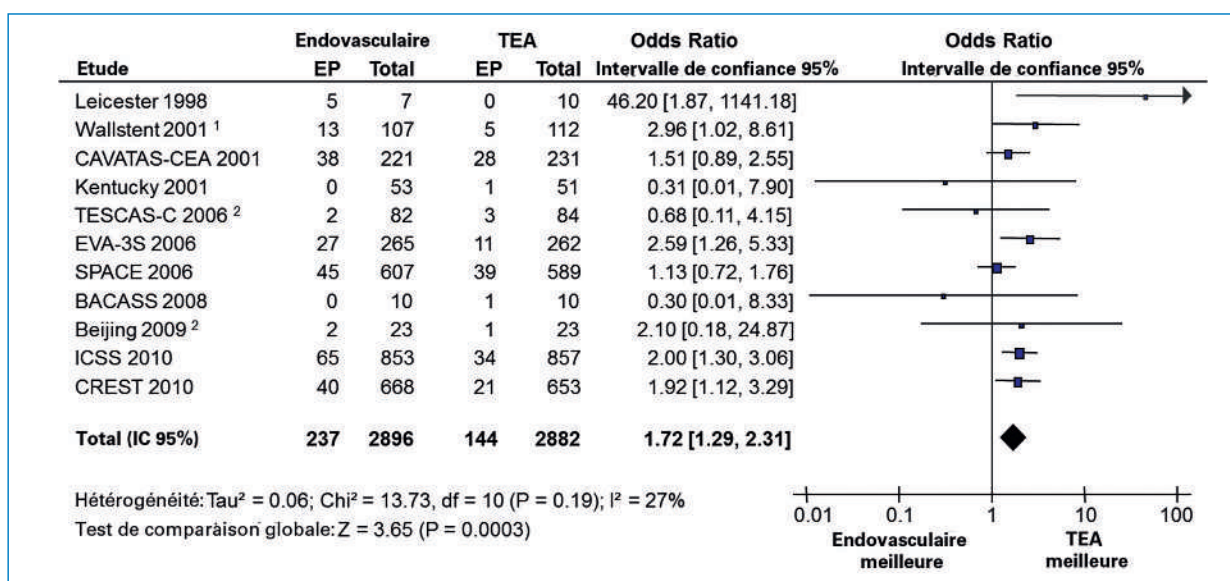


Figure 1

Méta-analyse d'études randomisées ayant comparé le traitement endovasculaire par thrombendartérectomie dans les sténoses carotidiennes symptomatiques (critère = AVC ou décès péri-opératoire). D'après [28].

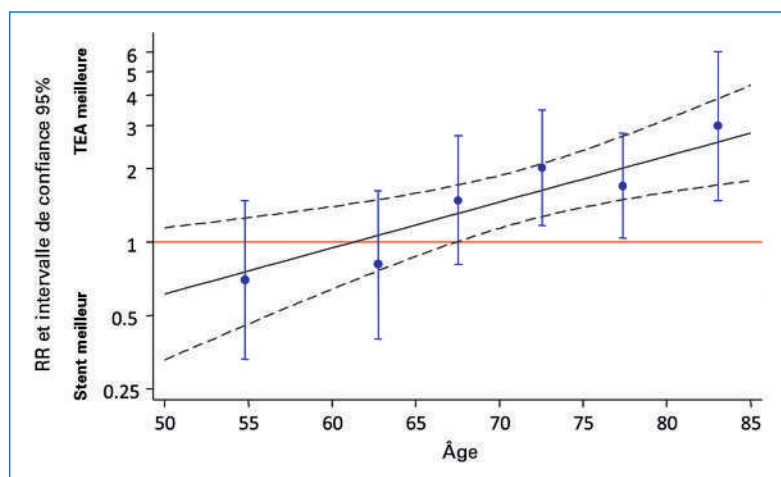


Figure 2

Risque relatif d'AVC ou de décès dans les 120 jours qui suivent la randomisation entre l'implantation de stents et la TEA dans les sténoses carotidiennes symptomatiques en fonction de l'âge. D'après [30].

Les dérivés de l'acide nicotinique, les fibrates et l'ézétimibe (seul ou en combinaison avec une statine) n'ont pas réduit de manière significative le risque de récurrence d'AVC dans les études réalisées jusqu'ici; on ne peut donc pas recommander leur utilisation généralisée chez les patients post-AVC.

Sténoses des vaisseaux irrigant le cerveau

Environ 20% des AVC ischémiques sont dus à une athéromatose des artères desservant le cerveau, le segment proche de la bifurcation de l'artère carotide interne étant le plus touché. Deux grandes études randomisées publiées il y a un peu plus de dix ans ont montré que des patients présentant une sténose carotidienne extracrânienne de haut grade symptomatique peuvent considérablement réduire le risque de récurrence d'AVC par une thromben-

dartérectomie (TEA) [26, 27]. Le traitement endovasculaire des sténoses carotidiennes symptomatiques par implantation d'un stent a été testé dans le cadre de toute une série d'essais randomisés pour la plupart. Une méta-analyse systématique ayant inclus au total 5778 patients a montré un risque significativement accru d'AVC péri-opératoire et de décès dus à l'implantation du stent (8,2%) versus TEA (5,0%; IC 95% 1,29-2,31) (fig. 1) [28]. Des analyses de sous-groupes ont montré que le risque d'AVC péri-opératoire est principalement augmenté chez les plus de 70 ans, alors que l'implantation d'un stent n'était pas plus risquée que la TEA chez les plus jeunes (fig. 2) [29, 30]. Les avantages du traitement endovasculaire constatés dans ces études étaient un risque moindre d'infarctus du myocarde au cours de la période opératoire (0,4 vs 1,0%), ainsi qu'une diminution importante des cas de paralysies de nerfs crâniens (0,3 vs 5,5%) [28]. Concernant les résultats à moyen terme, jusqu'à 4 ans après le traitement, les données disponibles à ce jour ne montrent pas de différence entre les deux techniques en matière de récurrences d'AVC ou de resténoses sévères [29, 31-34].

Pour les sténoses vasculaires intracrâniennes symptomatiques, une étude publiée récemment a montré que la dilatation par stent est associée à un risque d'AVC péri-opératoire très important de 15%, autrement dit un risque supérieur au risque d'AVC à un an sous traitement exclusivement médicamenteux basé sur une double anti-agrégation plaquettaire (AAS et clopidogrel), thérapie antihypertensive, traitement par statine et modification du style de vie [35]. Diverses études en cours comparent le traitement par stent des sténoses symptomatiques des artères vertébrales au traitement médicamenteux.

Foramen ovale persistant

Dans près de 25% des cas d'AVC ischémique, l'origine de l'infarctus reste inexpliquée malgré des investigations diagnostiques étendues (cryptogénique). Cette proportion

est encore plus élevée chez les patients jeunes; chez près de 50% d'entre eux, on met en évidence par échocardiographie transœsophagienne (ETO) un foramen ovale persistant (FOP) (la prévalence dans la population générale étant de l'ordre de 25%) [36, 37]. Le FOP constitue cependant une découverte fortuite dans 30% des cas d'AVC cryptogénique, autrement dit un élément sans rapport avec l'événement actuel [38]. Ceci signifie que tout AVC associé à un FOP requiert d'abord des investigations complémentaires pour déterminer s'il existe une relation de causalité entre l'événement et le FOP. Il peut s'avérer utile ici de rechercher des anomalies favorisant éventuellement une embolie paradoxale (immobilisation prolongée; thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire; manœuvre de Valsalva ayant précédé l'événement actuel). L'évaluation du profil de risque cardiovasculaire, y compris les antécédents d'événements cérébrovasculaires, combinée avec l'âge du patient est un autre paramètre utile. On a pu montrer que la probabilité d'un FOP pathogène chez les patients jeunes sans facteur de risque cardiovasculaire augmente jusqu'à 90%, alors que le risque chez les patients âgés (>60 ans) et porteurs de plusieurs facteurs de risque chute jusqu'à 0% [39].

La seule étude randomisée ayant comparé l'efficacité d'une prévention secondaire avec l'AAS à une anticoagulation orale (ACO) n'a pas pu mettre en évidence de différence significative en termes de fréquence des récurrences entre les deux traitements [40]. En revanche, plusieurs métaanalyses ont démontré la supériorité de la prévention secondaire de l'ACO sur l'AAS [41–43]. L'une des explications pourrait être que les patients victimes d'un AVC cryptogénique présentant en réalité une fibrillation auriculaire paroxystique échappent au bilan de routine. Les tracés ECG au long cours allant jusqu'à 30 jours révèlent une fibrillation auriculaire paroxystique chez 11–17% des patients atteints d'un AVC cryptogénique [44, 45]. La recherche intensive d'une fibrillation auriculaire paroxystique devrait donc faire partie intégrante de tout bilan diagnostique après un AVC cryptogénique.

Certaines métaanalyses ont montré de façon cohérente la supériorité de la fermeture endovasculaire d'un FOP versus une prévention secondaire uniquement médicamenteuse [42, 43]. La première étude randomisée (CLOSURE I) sur ce thème n'a en revanche pas observé de réduction significative de la fréquence des récurrences après fermeture du FOP [46].

Les résultats d'une seconde et d'une troisième étude randomisée sur ce sujet viennent d'être publiés: ni l'étude RESPECT, ni l'étude PC n'ont rapporté une réduction significative du risque de récurrence dans le groupe avec fermeture du FOP lors de l'analyse intention-to-treat [47, 48]. On a cependant relevé dans l'analyse «per-protocole» et dans l'analyse «as-treated» de l'étude RESPECT un bénéfice significatif en faveur du groupe avec fermeture du FOP. D'après les analyses de sous-groupes, ce sont les patients avec un anévrisme du septum interauriculaire ou un shunt droit-gauche important qui profitent le plus de cette intervention [47]. Il convient aussi de tenir

compte des taux de complications graves (formation de thrombus, embolie, tamponnade péricardique, etc.) des interventions de fermeture du FOP. La plupart des complications sont des arythmies auriculaires (2–19% des cas). Malgré les diverses études randomisées mentionnées ci-dessus, la question relative à la meilleure prévention secondaire de l'AVC cryptogénique et du FOP reste posée et la décision quant à la fermeture ou non du FOP doit être prise sur un plan individuel, en tenant compte des facteurs favorisant des embolies paradoxales, de l'âge du patient, des facteurs de risque cardiovasculaire et de la morphologie du FOP. Lors d'une récurrence d'AVC avec FOP, le bilan après l'AVC et le contrôle optimal des facteurs de risque vasculaire méritent une réévaluation. On a ainsi pu déceler la cause des événements récurrents dans 40–90% des cas exposés à un risque de récurrence plus important que le FOP [46, 49]. C'est la raison pour laquelle il ne faut pas arrêter la prévention secondaire médicamenteuse après la fermeture d'un FOP.

Obésité

Si l'obésité est un facteur de risque établi de premier AVC ischémique, plusieurs études de cohortes ont montré un risque de mortalité à long terme significativement abaissé chez les patients obèses ayant fait un AVC par rapport à un groupe de référence de poids normal, voire insuffisant («obesity paradox») [50–53]. A l'âge avancé, l'obésité semble constituer un avantage en termes de survie, alors que le poids insuffisant a été identifié comme facteur de risque de mortalité par plusieurs études. Dans les analyses post hoc de deux grandes études de prévention secondaire randomisées avec respectivement quelque 20 000 et 15 000 patients post-AVC, les taux de récurrences d'AVC étaient comparables dans les trois groupes de poids, alors que les infarctus du myocarde et les décès d'origine cardiovasculaire étaient moins nombreux dans le groupe des obèses [54, 55]. Nous ne disposons pas d'études randomisées démontrant l'effet d'une perte pondérale ciblée sur le risque d'AVC [56].

Les causes pour le paradoxe de l'obésité font l'objet de controverses. Pour des raisons de place, nous ne nous étendons pas davantage sur ce sujet; nous renvoyons le lecteur intéressé à un travail de revue correspondant [57].

Correspondance:

Société suisse de l'accident vasculaire cérébral
PD Dr Hakan Sarikaya
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital
CH-3010 Bern
c/o NeuroPraxis Birseck
CH-4153 Reinach BL
[hakan.sarikaya\[at\]jinsel.ch](mailto:hakan.sarikaya[at]jinsel.ch)

Références

Une liste complète des références peut être trouvée à l'adresse www.medicalforum.ch.