

## INVITÉ-DISPUTANT

### **Plaquettes, athérombose, antiplaquettes et ischémie cérébrale**

MOTS-CLÉS : PLAQUETTES, ATHÉROSCLEROSE. THROMBOSE. INFARCTUS CÉRÉBRAL. ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTES. ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

### *Platelets, atherothrombosis, antiplatelet drugs and cerebral ischemia*

KEY-WORDS (Index medicus): BLOOD PLATELETS. ATHEROSCLEROSIS. THROMBOSIS. CEREBRAL INFARCTION. PLATELET AGGREGATION INHIBITORS. ASPIRIN

Marie-Germaine BOUSSER \*

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*Les plaquettes jouent un rôle beaucoup plus important dans la physiopathologie de l'ischémie myocardique que dans celle de l'ischémie cérébrale, car l'athérombose sous-jacente à la grande majorité des infarctus du myocarde n'est en cause que dans 25 à 30 % des infarctus cérébraux.*

*L'aspirine est le seul antiplaquettaire efficace dans la prévention primaire des événements ischémiques, mais davantage pour le cœur que pour le cerveau. Dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux, le Clopidogrel, l'association aspirine-dipyridamole sont très marginalement supérieurs à l'aspirine, mais l'aspirine reste la référence mondiale en raison de son remarquable rapport bénéfice/risque/coût. L'association Clopidogrel + aspirine est déconseillée en raison du risque hémorragique, cérébral et gastro-intestinal notamment.*

*À la phase aiguë de l'ischémie myocardique ou cérébrale, les modalités de la désobstruction artérielle et le choix des anti-plaquettes diffèrent largement : traitement endovasculaire et puissante inhibition plaquettaire pour les coronaires, thrombolyse intra-veineuse et/ou aspirine pour les artères cérébrales. Aucun des nouveaux anti-plaquettes utilisés dans les syndromes coronaires aigus n'a à ce jour été étudié dans l'ischémie cérébrale aiguë.*

---

\* Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré — 75010 Paris — Université Paris-Diderot ; e-mail : mg.bousser@lrp.aphp.fr.

Tirés à part : Professeur Marie-Germaine BOUSSER, même adresse

Article reçu le 22 février 2013

## SUMMARY

*Platelets play a much more important role in myocardial ischemia than in cerebral ischemia, because atherothrombosis — the underlying cause of the vast majority of myocardial infarcts — is responsible for only 25-30 % of cerebral infarcts.*

*Aspirin is the only effective antiplatelet drug for primary prevention of ischemic events, especially those affecting the heart. For secondary prevention of cerebral infarction, clopidogrel and the combination of aspirin with extended-release dipyridamole are both marginally better than aspirin alone, but aspirin remains the gold standard worldwide because of its remarkable cost/benefit/tolerability ratio. The clopidogrel-aspirin combination is to be avoided because of the risk of hemorrhage, particularly in the brain and gastrointestinal tract.*

*Revascularization strategies and the choice of antiplatelet drugs for the acute phase of myocardial and cerebral ischemia are very different, consisting of endovascular treatment and aggressive platelet inhibition for coronary infarcts, versus intravenous thrombolysis and/or aspirin for cerebral infarcts. None of the new antiplatelet drugs used in acute coronary syndromes has so far been studied in acute cerebral ischemia.*

**L'activation et l'agrégation plaquettaire** jouent un rôle crucial dans la formation d'un thrombus sur une plaque d'athérome rompue ou ulcérée avec mise à nu de la matrice sous-endothéliale, mais tandis que ce mécanisme est sous-jacent à l'immense majorité des syndromes coronaires aigus, il n'intervient que dans une minorité de cas d'ischémie cérébrale aiguë. En effet, autant l'étiopathogénie de l'infarctus du myocarde est homogène, dominée par l'athéromatose, autant celle de l'ischémie cérébrale est hétérogène, l'athéromatose n'expliquant que 25 à 30 % des cas, à peu près à égalité avec les embolies cérébrales provenant du cœur dans lesquelles les phénomènes de coagulation jouent le rôle essentiel (et qui ne seront pas envisagés ici) et avec les maladies chroniques des petites artères cérébrales, dans lesquelles le rôle des plaquettes, et même de la thrombose est inconnu. À ces trois grandes causes d'ischémie cérébrale s'ajoutent de multiples autres causes rares, telles que les dissections, les hémopathies, les vascularites, la dysplasie fibromusculaire, le syndrome de Moya-Moya, etc., dans lesquels le rôle des plaquettes est soit inconnu, soit le plus souvent mineur [1].

Le premier à suspecter le rôle de micro-embolies dans l'ischémie cérébrale transitoire fut en 1959 C.M. Fisher [2] qui, en examinant le fond d'œil d'un malade pendant un épisode de cécité monoculaire transitoire, observa et minuta la migration de petits « corps blancs » dans les artères de la rétine. Il constata que ces corps blancs s'arrêtaient quelques instants aux bifurcations artérielles puis se fragmentaient et progressaient dans les branches distales pour disparaître au moment où le patient recouvrait une vue normale. Il émit alors l'hypothèse que ces corps blancs étaient des micro-embolies provenant de lésions athéromateuses de l'artère carotide interne homolatérale. La nature plaquettaire de ces micro-embolies fut très vite suspectée, et, en 1971, l'année même où J. Vane découvrit le mécanisme d'action de l'aspirine via l'inhibition de la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub>, Harrison *et al.*

rapportèrent les observations de deux patients qui avaient de nombreux épisodes de cécité monoculaire transitoire. Ces épisodes cessèrent complètement sous aspirine pour reprendre quelques jours après l'arrêt de l'aspirine, les patients étant alors sous placebo [3]. Harrison conclut à la nécessité d'effectuer de grandes études randomisées de l'aspirine dans la prévention secondaire des cécités monoculaires transitoires et des accidents ischémiques cérébraux. À la même époque, je terminais ma thèse sur un modèle de thrombose expérimentale chez le lapin, et montrais que l'aspirine inhibait complètement les embolies plaquettaires dans les artères corticales [4].

Les deux premiers essais contrôlés de l'aspirine dans la **prévention** secondaire des infarctus cérébraux non cardio-emboliques démarrèrent alors : la première étude fut l'étude canadienne CCSG qui montra une diminution de 31 % du risque relatif d'infarctus cérébral et de décès, mais uniquement chez les hommes [5], la deuxième fut l'étude française AICLA qui montra une diminution de 45 % du risque relatif d'infarctus cérébral, de 50 % du risque d'infarctus du myocarde, et ne constata pas de différence significative selon le sexe [6]. La suite du développement des anti-plaquettaires dans la prévention des accidents ischémiques liés à l'athérosclérose est connue : l'efficacité de l'aspirine a été confirmée dans de nombreuses études et méta-analyses, en prévention primaire et secondaire des infarctus cérébraux et myocardiques, avec une réduction de risque de 17 % des événements vasculaires majeurs dans la méta-analyse de l'anti-thrombotic trialist collaboration [7]. Les thienopyridines sont ensuite apparues, d'abord la Ticlopidine, plus efficace que l'aspirine dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux mais abandonnée dans cette indication en raison de sa toxicité hématologique, puis le Clopidogrel qui dans la grande étude CAPRIE s'avéra marginalement supérieur à l'aspirine [8]. De nouvelles études furent ensuite consacrées à l'association Aspirine-Dipyridamole à libération prolongée qui fut trouvée plus efficace que l'aspirine dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux, et d'efficacité non différente de celle du Clopidogrel [9]. D'autres anti-plaquettaires, le Sarpogrelate, le Triflusal, et le Terutroban, n'ont pas été trouvés plus efficaces que l'aspirine dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux, à l'inverse du Cilostazol, développé essentiellement en Asie, qui a diminué de 30 % par rapport à l'aspirine, le risque relatif d'accident vasculaire cérébral [10]. Les nouveaux anti-plaquettaires, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor, n'ont pas fait l'objet d'études dans la prévention primaire ou secondaire des infarctus cérébraux. L'association Clopidogrel-Aspirine, d'efficacité démontrée en prévention secondaire après syndrome coronaire aigu, n'a pas montré de bénéfice par rapport au Clopidogrel seul après infarctus cérébral [11], et s'est même avérée dangereuse, avec un doublement du risque hémorragique, essentiellement gastro-intestinal et cérébral, par rapport à l'Aspirine dans l'étude SPS3, la seule consacrée exclusivement aux maladies chroniques des petites artères cérébrales [12]. Il est d'ailleurs intéressant de noter que dans toutes les études antérieures de prévention des complications de « l'athéromatose », environ la moitié seulement des sujets inclus avait un athérome prouvé des artères cervicales ou cérébrales, l'autre moitié ayant une maladie chronique des petites artères cérébrales dans lesquelles le rôle des

plaquettes est moindre, voire nul, mais qui comportent un risque d'hémorragie cérébrale plus élevé. Ceci explique — au moins en partie — que les anti-plaquettaires soient moins efficaces et plus dangereux dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux que dans celle des infarctus du myocarde [13].

En résumé, la prévention secondaire des infarctus cérébraux et myocardiques par les anti-plaquettaires diffère en plusieurs points :

- le Clopidogrel, l'association Aspirine-Dipyridamole et le Cilostazol (en Asie) sont marginalement supérieures à l'aspirine, mais l'aspirine reste la référence en raison de son rapport efficacité/tolérance/coût ;
- l'association Aspirine-Dipyridamole d'efficacité non différente de celle du Clopidogrel en prévention secondaire de l'infarctus cérébral n'est pas utilisée dans la prévention des infarctus du myocarde ;
- l'association Clopidogrel-Aspirine, d'efficacité prouvée après infarctus du myocarde, n'est supérieure ni au Clopidogrel, ni à l'Aspirine seule dans la prévention des infarctus cérébraux. Elle est en revanche utilisée en cas de pose de stent dans les artères cérébrales ;
- Le risque d'hémorragie cérébrale est plus élevé dans les études de prévention des infarctus cérébraux que dans celles consacrées aux infarctus du myocarde.

L'utilisation des **anti-plaquettaires dans l'ischémie cérébrale aiguë** est à nouveau limitée — par rapport au syndrome coronaire aigu — par le risque d'hémorragie cérébrale ou de transformation hémorragique de l'infarctus. Aucun des nouveaux anti-plaquettaires utilisés en cardiologie n'a encore été étudié dans l'ischémie cérébrale aiguë et l'association Clopidogrel + Aspirine elle-même n'a fait l'objet que de petites études suggérant un bénéfice par rapport à l'aspirine seule. Cette association est actuellement évaluée dans plusieurs grandes études telles que POINT, CHANCE, ou TARDIS. À ce jour l'aspirine demeure le seul anti-plaquettaire à avoir été testé dans de grandes études à la phase aiguë de l'ischémie cérébrale. Deux études déjà anciennes, l'une internationale, IST [14], l'autre chinoise, CAST [15] ont porté chacune sur près de 20 000 patients inclus dans les 48 premières heures. Leur méta-analyse montre une diminution significative de 9 décès ou récurrence embolique précoce pour 1 000 patients traités par l'aspirine aux doses de 160 à 300 mg. Ce bénéfice est bien inférieur à celui observé dans l'infarctus du myocarde où l'aspirine aux mêmes doses évite 25 décès, 10 récurrences d'infarctus du myocarde et 3 embolies cérébrales pour 1 000 patients traités [16]. La principale raison de cette différence d'efficacité tient à nouveau aux différences étiopathogéniques, l'athérome étant presque toujours en cause dans l'infarctus du myocarde, mais en cause dans seulement environ 30 % des infarctus cérébraux. L'aspirine est ainsi recommandée dans l'ischémie cérébrale aiguë à la dose de 160 à 325 mg, soit 24 heures après thrombolyse intra-veineuse par rt-PA lorsque celle-ci a été possible, soit d'emblée dans les autres cas [17]. Une autre différence majeure entre l'ischémie coronaire et l'ischémie cérébrale aiguë concerne la désobstruction intra-artérielle, traitement de choix dans l'ischémie coronaire, associée à la pose de stents et sous couvert d'un traitement

anti-plaquettaire puissant, alors qu'aucune des trois études randomisées consacrées au traitement endo-vasculaire dans l'ischémie cérébrale aiguë n'a montré de supériorité de ce traitement par rapport à la thrombolyse intra-veineuse [18-20].

En résumé, le traitement de l'ischémie aiguë est d'une urgence extrême tant pour le cœur que pour le cerveau, mais les modalités de la désobstruction artérielle et le choix des anti-plaquettaires diffèrent considérablement : traitement endo-vasculaire et puissante inhibition plaquettaire pour les coronaires, thrombolyse intra-veineuse et aspirine pour les artères cérébrales.

En conclusion, s'opposant à l'homogénéité étiopathogénique des infarctus du myocarde dominée par l'athérombose, l'hétérogénéité des accidents vasculaires cérébraux avec 15 à 20 % d'hémorragie et l'hétérogénéité des accidents ischémiques eux-mêmes, dont seulement environ un quart sont dus à l'athérombose expliquent les différences entre les circulations coronaires et cérébrales quant au rôle des plaquettes et à la place des anti-plaquettaires. Dans l'ischémie cérébrale, le rôle des plaquettes est moindre que dans l'ischémie myocardique, et les anti-plaquettaires y sont à la fois moins efficaces et plus dangereux, tant en prévention qu'à la phase aiguë.

## NOTE

L'étude chinoise CHANCE (Wang Y. *et al. NEJM*, 2013, 369, 11-19) est une étude randomisée conduite en double aveugle qui a inclus 5 170 patients moins de 24 heures après un accident ischémique cérébral transitoire ou mineur. Les patients ont reçu soit de l'aspirine (75 mg pendant 90 jours) associée à un placebo de Clopidogrel, soit une association de Clopidogrel (dose initiale de 300 mg puis 75 mg pendant 90 jours) et d'aspirine (75 mg pendant 21 jours). La fréquence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques à 90 jours était significativement moindre dans le groupe associant l'aspirine et le Clopidogrel (8,2 %) que dans le groupe aspirine (11,7 %) (HR 0,68 ; 95 % CI ; 0,57-0,81 ;  $p < 0,001$ ). Cette étude est donc la première à montrer, sur une large population, la supériorité de l'association aspirine-Clopidogrel sur l'aspirine seule en prévention secondaire des infarctus cérébraux mais à court terme seulement (90 jours).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ADAMS H.P., BENDIXEN B.H., KAPPELLE L.J., *et al.* — Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*, 1993, 24, 35-41.
- [2] FISCHER C.M. — Observation of the fundus oculi in transient monocular blindness. *Neurology*, 1959, 9, 333-347.

- [3] HARRISON M.J.G., MARSHALL J., MEADOWS J.C., RUSSELL R.W. — Effects of aspirin in amaurosis fugax. *Lancet*, 1971, 2, 743.
- [4] BOUSSER MG. — Effects of combined prostaglandin E1 and aspirin on experimental arterial thrombosis in rabbits. *Biomedicine*, 1973, 19, 90-93.
- [5] Canadian Cooperative Study Group — A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 53-59.
- [6] BOUSSER M.G., ESCHWEGE E., HAGUENAU M., *et al.* — « AICLA » controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke*, 1983, 14, 5-14.
- [7] Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration, BAIGENT C., BLACKWELL L., COLLINS R., *et al.* — Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*, 2009, 373, 1849-1860.
- [8] CAPRIE steering committee — A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348, 1329-1339.
- [9] SACCO R.L., DIENER H.C., YUSUF S., *et al.* — Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 1238-1251.
- [10] KAMAL A.K., NAQVI I., HUSAIN M.R., *et al.* — Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, 1, CD008076.
- [11] DIENER H.C., BOGOUSLAVSKY J., BRASS L.M., *et al.* — For the MATCH investigators. 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, 331-337.
- [12] The SPS3 investigators — Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recurrent lacunar stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 817-825.
- [13] BOUSSER M.G. — Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2009, 27, 12-19.
- [14] International Stroke Trial Study Group — The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349, 1569-1581.
- [15] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Study Group — CAST : randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349, 1641-1649.
- [16] COLLINS R., PETO R., BAIGENT C., *et al.* — Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 847-860.
- [17] LANSBERG M.G., O'DONNELL M.J., KHATRI P., *et al.* — Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed : American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141, e601S-e636S.
- [18] CICCONE A., VALVASSORI L., NICHELATTI M., *et al.*, for the SYNTHESIS expansion investigators — Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2013. [On line].
- [19] BRODERICK J.P., PALESCH Y.Y., DEMCHUK A.M., *et al.*, for the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2013, [En ligne].
- [20] KIDWELL C.S., JAHAN R., GORNBEIN J., *et al.*, for the MR RESCUE investigators — A trial of imagi selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2013, [En ligne].