



F. DIEVART  
Clinique Villette, PARIS.

## Les études avec la rosuvastatine (AURORA et les analyses de JUPITER) et l'étude ACTIVE A

Les données présentées à l'ACC concernant la rosuvastatine – hormis le fait qu'il semble possible de prévenir le risque de maladie veineuse thrombo-embolique, élément mis en évidence dans une analyse complémentaire de l'étude JUPITER et repris dans un autre article de cette revue – avaient comme objectif de nous apprendre si :

- l'atteinte de taux bas de hsCRP après l'initiation d'un traitement par statine est associée à une amélioration du pronostic, de façon similaire à celle associée à l'atteinte d'un taux bas de LDL-cholestérol,
- un traitement par une statine peut diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs chez des insuffisants rénaux dialysés.

### ■ LES ANALYSES DE L'ETUDE JUPITER CONCERNANT LA hsCRP ET LE LDL-CHOLESTEROL

Conjointement à sa parution dans le *Lancet*, l'analyse présélectionnée de l'étude JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) concernant la relation entre les résultats de cet essai et les modifications de hsCRP et de LDL a été présentée par P. Ridker lors de l'ACC.

#### 1. – L'étude JUPITER: rappel

Pour mémoire, l'étude JUPITER avait comme objectif d'évaluer si un traitement par la rosuvastatine à 20 mg/j permettait de réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez des sujets en prévention cardiovasculaire primaire ayant un LDL-cholestérol inférieur à 1,30 g/L et une hsCRP au moins égale à 2 mg/L. Cet essai thérapeutique, conduit en double aveugle contre placebo, a enrôlé 17 802 patients et a été arrêté avant

son terme, soit après 1,9 an de suivi, du fait d'un bénéfice clinique net de la stratégie thérapeutique évaluée avec une réduction significative et de plus de 40 % des principaux événements cardiovasculaires majeurs dont 44 % de réduction des événements du critère primaire (risque relatif: 0,56; IC 95 %: 0,46-0,69;  $p < 0,0001$ ) et une réduction de 20 % de la mortalité totale.

#### 2. – Principes des analyses proposées

Les données présentées lors de l'ACC et parues dans le *Lancet* ont compris plusieurs analyses. Dans ces analyses :

- les critères pris en compte ont été les éléments du critère primaire de l'étude, soit les IDM non fatals, les AVC non fatals, les hospitalisations pour angor instable, les revascularisations artérielles et les décès cardiovasculaires,
- les concentrations plasmatiques du LDL et de la hsCRP ont été évaluées lors de la randomisation et de façon annuelle ensuite. Pour l'analyse présentée, les valeurs prises en compte ont été celles mesurées lors de la randomisation et à 1 an, valeurs qui ont été disponibles pour 15 548 patients, soit 87 % de la cohorte de l'étude,
- les relations évaluées ont été celles entre les concentrations du LDL et de la hsCRP sous traitement, entre les pourcentages de changement de ces marqueurs à 1 an. Il a aussi été comparé le pronostic des patients ayant atteint ou non une valeur de LDL inférieure ou égale à 1,8 mmol/L (0,70 g/L) et ceux ayant atteint ou non une valeur de hsCRP inférieure ou égale à 2 mg/L et le pronostic de patients ayant diminué ou non d'au moins 50 % leur valeur de LDL et de hsCRP.

#### 3. – Que disent ces analyses ?

- En premier, l'ampleur du bénéfice de la rosuvastatine a été équivalente que le LDL à l'inclusion ait été supérieur ou infé-

rieur à 1,04 g/L et que la hsCRP à l'inclusion ait été supérieure ou inférieure à 5 mg/L. La phrase relatant ce second élément dans la publication du *Lancet* est la suivante : “*Nous n'avons pas détecté d'interaction significative entre l'efficacité globale de la rosuvastatine et les concentrations de base de la hsCRP inférieures à 5 mg/L (risque relatif: 0,49; IC 95 %: 0,37-0,65) et au moins égales à 5 mg/L (risque relatif: 0,66; IC 95 %: 0,49-0,89; valeur de p pour l'interaction = 0,15)*”.

Concernant le LDL, cette constatation était attendue, car les données acquises jusqu'ici montraient que le bénéfice du traitement par statine, en valeur relative, est indépendant de la valeur du LDL. **En revanche, d'autres données indiquaient que plus la hsCRP était élevée, plus le bénéfice des statines était ample.** Cela avait été montré de façon rétrospective dans les études CARE et AFCaps/TexCaps et de façon prospective dans une étude de l'Intermountain Heart Collaborative Study Group parue en 2004. La constatation faite dans JUPITER est donc discordante avec les connaissances jusqu'ici acquises sur le sujet et, bien qu'il n'y ait pas de différence significative, les résultats semblent même indiquer que l'effet de la rosuvastatine serait plus important chez les patients avec la hsCRP la plus basse... Faut-il voir dans ce résultat non attendu la raison pour laquelle cette analyse simple de l'étude n'a pas été fournie lors de la présentation et de la publication de l'étude ?

- En second, plus le LDL sera abaissé (notamment en dessous de 0,70 g/L) et plus la hsCRP sera abaissée (notamment en dessous de 2 mg/L), plus le taux d'événements cardiovasculaire sera faible. Ainsi, en prenant comme référence le groupe de patients du groupe sous rosuvastatine n'ayant eu ni un LDL en dessous de 0,70 g/L ni une hsCRP abaissée en dessous de 2 mg/L (ces patients avaient par ailleurs un niveau de risque équivalent à celui des patients sous placebo), les patients ayant eu un des deux marqueurs abaissé en dessous de ces taux avaient un risque cardiovasculaire moindre de 36 % en moyenne et ceux ayant eu ces deux marqueurs abaissés en dessous de ces valeurs avaient eu un risque CV moindre de 65 %. Cette donnée ne renseigne cependant pas sur l'apport de la hsCRP dans la prise en charge des patients de prévention primaire, elle montre simplement que tant le LDL que la hsCRP sont des marqueurs du risque et que la relation entre ces marqueurs et le risque persiste sous traitement par une statine. Plus encore, concernant la relation potentielle avec l'effet du traitement, cette donnée est à relativiser, car les patients qui ont le plus abaissé leur LDL avaient un LDL plus bas au départ : le LDL était en moyenne à 1,06 g/L chez les patients ayant abaissé leur LDL en dessous de 0,70 g/L et était à 1,12 g/L chez ceux n'ayant pas atteint

cette cible. Il en a été de même pour la hsCRP, ceux qui ont atteint des valeurs inférieures à 2 mg/L avaient une hsCRP en moyenne à 3,2 mg/L à l'état de base et ceux qui ne sont pas descendus en dessous de ce seuil de 2 mg/L avaient une hsCRP en moyenne à 5,4 mg/L à l'inclusion. Il est donc probable qu'en faisant la même évaluation en fonction des valeurs de LDL de départ on arrive aux mêmes conclusions : **plus le LDL est bas, plus la hsCRP est basse, plus faible est le risque cardiovasculaire.**

**L'information issue de cette analyse ne fait donc que confirmer que la valeur de marqueur du risque CV du LDL et de la hsCRP persiste sous un traitement par statine.**

- La troisième analyse a montré que plus le LDL est diminué en valeur relative (le seuil choisi pour cette analyse a été de 50 %) et plus la hsCRP est diminuée en valeur relative (le seuil choisi étant aussi de 50 %), plus la diminution du risque sera ample. **Cette constatation est logique d'après les données acquises : plus le LDL sera abaissé, plus le risque CV sera faible mais elle est nouvelle en tant que donnée prospectivement évaluée à large échelle pour le hsCRP.** Cependant, là encore, il faut relativiser la portée de ce résultat en prenant en compte le fait que les patients ayant fortement abaissé ces paramètres ne sont pas tout à fait identiques à ceux n'ayant pas réussi à diminuer leurs valeurs de LDL en dessous de 50 %. Le texte de la publication précise que les patients ayant atteint les valeurs cibles de LDL et de hsCRP étaient moins souvent des femmes, des fumeurs, avaient un plus faible IMC et avaient moins souvent des antécédents familiaux de maladie coronaire : ils étaient donc à risque moindre et leur niveau de risque CV devait être plus faible. Ainsi, même si toutes ces caractéristiques ainsi que les valeurs de base du HDL et de la pression artérielle ont été incluses dans le modèle d'ajustement statistique, cette donnée témoigne qu'il existe des différences entre les patients répondant plus fortement au traitement, différences pouvant aussi potentiellement rendre compte de la différence de niveau de risque lorsque des populations différentes sont comparées.

#### 4. – Pour la pratique

**Les données présentées et publiées apportent des confirmations sur le rôle de marqueur de risque cardiovasculaire du LDL et de la hsCRP, mais ne permettent pas de comprendre ce qui a été la raison du bénéfice clinique ample et précoce de la rosuvastatine dans l'étude JUPITER.** Elles ne permettent pas non plus de juger de la valeur additionnelle apportée par la hsCRP dans la sélection des patients, puisque notamment

	CORONA	GISSI HF	JUPITER	CTT
Nombre de patients	5011	4574	17802	90056
Age moyen (ans)	73	68	66	62
% de femmes	24 %	23 %	38 %	24 %
Eléments cliniques majeurs	Insuffisance cardiaque ischémique en stade NYHA II à IV avec FEVG < 40 %	Insuffisance cardiaque (40 % ischémique) en stade NYHA II à IV	Prévention CV primaire et hsCRP élevée	Maladie vasculaire, diabète, prévention primaire avec facteurs de risque
Statine et dose (mg/j)	Rosuvastatine (10)	Rosuvastatine (10)	Rosuvastatine (20)	Simvastatine (20-40), pravastatine (20-40), lovastatine (20-80), fluvastatine (40-80), atorvastatine (10)
Durée (ans)	2,7	3,9	1,9	4,7
LDL initial (mmol/L)	3,5	3,1	2,8	3,8
% de réduction du LDL (placebo soustrait)	45 %	32 %	50 %	29 %
Différence absolue du LDL (contrôle-actif, mmol/L)	1,6	1,0	1,2	1,1
hsCRP à l'inclusion (mg/L, médiane)	3,5	2,7	4,2	ND
% de réduction de la hsCRP (placebo soustrait)	37 %	17 %	37 %	ND
Evénements cliniques				
<b>Décès CV, IDM, AVC</b> groupe contrôle (n; taux pour 100 patients-années)	732 (12,3)	550 (6,2)	157 (0,85)	6033 (3,1)
Décès CV, IDM, AVC groupe actif	692 (11,4)	553 (6,2)	83 (0,45)	4747 (2,4)
Décès CV, IDM, AVC risque relatif (IC 95 %)	0,92 (0,83-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	0,53 (0,40-0,69)	0,79 (0,76-0,82)
<b>IDM fatals ou non</b> groupe contrôle	149 (2,2)	70 (0,8)	68 (0,37)	4420 (2,3)
IDM fatals ou non groupe actif	124 (1,8)	61 (0,7)	31 (0,17)	3337 (1,7)
IDM fatals ou non risque relatif (IC 95 %)	0,82 (0,64-1,04)	0,89 (0,63-1,26)	0,46 (0,30-0,70)	0,77 (0,74-0,80)
<b>AVC fatals ou non</b> groupe contrôle	115 (1,7)	66 (0,7)	64 (0,34)	1617 (0,82)
AVC fatals ou non groupe actif	103 (1,5)	82 (0,9)	33 (0,18)	1340 (0,68)
AVC fatals ou non risque relatif (IC 95 %)	0,88 (0,67-1,16)	1,23 (0,89-1,70)	0,52 (0,34-0,79)	0,83 (0,78-0,88)
<b>Décès CV</b> groupe contrôle	593 (9,6)	488 (5,5)	43 (0,25)	2553 (1,3)
Décès CV groupe actif	581 (9,3)	478 (5,4)	35 (0,21)	2102 (1,0)
Décès CV risque relatif (IC 95 %)	0,97 (0,85-1,09)	0,96 (0,85-1,09)	0,80 (0,52-1,27)	0,83 (0,79-0,87)
<b>Décès non CV</b> groupe contrôle	166 (2,5)	130 (1,5)	204 (1,21)	1801 (0,89)
Décès non CV groupe actif	147 (2,2)	156 (1,8)	163 (0,96)	1730 (0,85)
Décès non CV risque relatif (IC 95 %)	0,87 (0,69-1,09)	1,19 (0,94-1,50)	0,80 (0,65-0,98)	0,95 (0,90-1,01)
<b>Mortalité totale</b> groupe contrôle	759 (12,2)	644 (7,2)	247 (1,25)	4354 (2,2)
Mortalité totale groupe actif	728 (11,6)	657 (7,4)	198 (1,00)	3832 (1,9)
Mortalité totale risque relatif (IC 95 %)	0,95 (0,86-1,05)	1,00 (0,90-1,12)	0,80 (0,67-0,97)	0,88 (0,84-0,91)

Tableau I : Les essais majeurs avec la rosuvastatine dans le contexte des autres essais avec des statines.

l'ampleur du bénéfice de la rosuvastatine a été équivalente chez les patients avec hsCRP élevée et hsCRP plus basse.

Un des avantages de la publication de cette étude dans le *Lancet* est d'avoir été accompagné d'un éditorial de Salim Yusuf faisant la synthèse des études conduites avec la rosuvastatine et les comparant aux données issues de la méta-analyse concernant l'évaluation des statines chez plus de 90 000 patients (CTT). **Dans ce texte, on apprend une chose nouvelle, que l'on présentait à la lecture des résultats de l'étude JUPITER et qui semble paradoxale : si la mortalité totale a diminué de façon significative dans l'étude JUPITER, la mortalité non cardiovasculaire a diminué de façon significative elle aussi, mais pas la mortalité cardiovasculaire... (tableau I) et Yusuf suggère que la diminution de mortalité totale observée serait ainsi la conséquence d'un effet hasard ou d'un effet réel mais amplifié par un arrêt prématuré de l'étude.** Il indique aussi que la réduction du risque d'infarctus du myocarde constatée dans les études CORONA et GISSI HF, quoique non significative, n'est pas incompatible avec les résultats de la méta-analyse, les intervalles de confiance se chevauchant alors que la réduction du risque dans l'étude JUPITER est nettement plus ample que ce qui était attendu.

## ■ L'ETUDE AURORA

### 1. – L'étude

L'objectif de l'étude AURORA était d'évaluer si un traitement par une statine peut diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs chez des insuffisants rénaux dialysés. Cette étude a été menée selon les règles d'un essai thérapeutique contrôlé, multicentrique (280 centres), international (25 pays), conduit en double aveugle contre placebo.

Les patients inclus devaient être âgés de 50 à 80 ans et avoir une insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse depuis au moins 3 mois et ne devaient pas avoir reçu de statine lors des 6 mois précédents. Ils ont été randomisés pour recevoir, soit de la rosuvastatine à 10 mg/j, soit un placebo.

Le critère primaire évalué était composé des infarctus du myocarde non fatals, des AVC non fatals et des décès de cause cardiovasculaire. Les critères secondaires étaient la mortalité totale, la survie sans événement cardiovasculaire majeur, les décès de cause cardiovasculaire, les décès non cardiovasculaires, les procédures de revascularisation, les procédures de revascularisation au site de la fistule d'hémodialyse.

Entre janvier 2003 et décembre 2004, c'est 2 776 patients qui ont été enrôlés dans cet essai. Ces patients étaient en moyenne âgés de 64 ans, avaient un LDL-cholestérol à 1 g/L, une hsCRP à 5 mg/L et 40 % avaient une maladie cardiovasculaire.

La durée moyenne de l'étude a été de 3,2 ans, pendant laquelle 1 296 patients sont décédés, soit 47 % des patients. Parmi ceux-ci, 1 164 ont pu avoir une cause déterminée qui a été cardiovasculaire dans 674 cas (58 % des cas) avec 332 décès cardiovasculaires dans le groupe sous rosuvastatine et 342 dans le groupe sous placebo.

Après 3 mois d'inclusion, la valeur moyenne du LDL-cholestérol a diminué de 43 % dans le groupe recevant la rosuvastatine, soit une baisse de 1,1 mmol/L et la valeur de la hsCRP a diminué de 11,5 % (soit de 0,65 mg/L) dans ce même groupe.

Au terme de l'essai, un premier événement du critère primaire était survenu chez 396 patients du groupe sous rosuvastatine (soit une incidence annuelle de 9,2 %) et chez 408 patients du groupe sous placebo (soit une incidence annuelle de 9,5 %), sans différence significative entre les groupes (risque relatif : 0,96 ; IC 95 % : 0,84-1,11 ; p = 0,59). Aucun des critères cliniques évalués n'a été significativement modifié par l'effet du traitement (*tableau II*). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'effets indésirables.

### 2. – Pour la pratique : AURORA, une étude fondamentale

Comme dans l'étude 4D, publiée en 2005 et ayant évalué à 4 ans l'effet de 20 mg/j d'atorvastatine contre placebo chez 1 255 insuffisants rénaux hémodialysés, l'étude AURORA ne montre pas de bénéfice d'une prescription d'une statine chez ce type de patient.

Il pourrait être envisagé que cette étude (voire les deux études) est "anodine" en montrant simplement que dans une population de patients particuliers, un traitement par statine ne modifie pas le risque cardiovasculaire. **Mais de fait, cette étude constitue une donnée nouvelle majeure, limitant l'universalité d'une donnée acquise progressivement lors des 15 années précédentes.** Cette donnée acquise était qu'il existe une relation linéaire entre la diminution du LDL-cholestérol et la diminution du risque cardiovasculaire dès lors que le traitement utilisé pour obtenir la baisse du LDL-cholestérol est une statine. Plus encore, cette relation est apparue indépendante des caractéristiques démographiques (notamment âge et sexe), cliniques (notamment prévention primaire

Événements	Groupe rosuvastatine (n = 1 389)		Groupe placebo (n = 1 384)		Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
	Nombre de patients	Incidence annuelle (%)	Nombre de patients	Incidence annuelle (%)			
<b>Critères primaires</b>							
Événements du critère primaire	396	9,2	408	9,5	0,96	0,94-1,11	0,59
Décès CV	324	7,2	324	7,3	1,00	0,85-1,16	0,97
IDM non fatal	91	2,1	107	2,5	0,84	0,64-1,11	0,23
AVC non fatal	53	1,2	45	1,1	1,17	0,79-1,75	0,42
<b>Critères secondaires</b>							
Décès totaux	636	13,5	660	14,0	0,96	0,86-1,07	0,51
Décès de cause coronaire	143	3,2	156	3,5			
IDM non fatal	74	1,7	100	2,3			
AVC non fatal, ischémique	43	1,0	18	0,9			
AVC non fatal, hémorragique	8	0,2	6	0,1			
AVC de cause non définie	3	0,2	1	0,0			
Procédure sur la fistule	390	10,9	360	10,0	1,10	0,95-1,27	0,19
Revascularisation	148	3,5	152	3,6	0,98	0,78-1,23	0,88

Tableau II: Résultats principaux de l'étude AURORA.

ou secondaire) et lipidiques des patients (notamment quelles que soient les valeurs du LDL, du HDL et des triglycérides).

Dès lors, il était logique de penser que plus le niveau de risque cardiovasculaire d'un patient est élevé, plus la justification d'un traitement par statine est forte. Plus encore, les données acquises dans l'évaluation de l'apport de la hsCRP indiquaient que plus sa valeur est élevée, plus le risque cardiovasculaire est élevé, plus le bénéfice d'une statine est ample, et plus ce traitement est justifié. Et ainsi, dans quelques recommandations récentes pour la prise en charge des insuffisants rénaux, *a fortiori* dialysés, l'incitation à la prescription d'une statine était forte, tant le niveau de risque cardiovasculaire de ces patients est élevé. Plus encore, l'existence d'un effet anti-inflammatoire des statines constituait une incitation supplémentaire à leur prescription chez ces patients. Or deux études, l'étude 4D et l'étude AURORA, aboutissent à la même conclusion : chez des patients à très haut risque cardiovasculaire, mourant dans plus de la moitié des cas d'une cause cardiovasculaire ischémique avec un taux de décès cardiovasculaire annuel supérieur à 5 % et un taux annuel d'infarctus du myocarde de plus de 2 %, une baisse significative du LDL-cholestérol (mais aussi de la hsCRP dans l'étude AURORA) ne modifie pas le risque cardiovasculaire.

Conclusion logique, les extrapolations d'un bénéfice à une autre population que celle dans laquelle il a été démontré dans certaines populations ne sont pas fondées. **Et notamment, ce n'est pas parce qu'un patient est à très haut risque cardiovasculaire que le bénéfice d'une statine sera acquis: telle est la curieuse révolution apportée par l'étude AURORA.**

Dans l'état actuel des connaissances, des données récentes ont aussi confirmé cette donnée dans d'autres situations cliniques : en effet, parce que le risque cardiovasculaire des diabétiques en prévention cardiovasculaire primaire est équivalent à celui de patients non diabétiques en prévention cardiovasculaire secondaire, il a été jugé utile de proposer de l'aspirine aux diabétiques en prévention primaire, mais deux études récentes (J-PAD et POPAPAD) ont montré que l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques ne modifiait pas leur niveau de risque, rendant invalide l'extrapolation qui avait été faite.

**AURORA est donc une étude fondamentale qui montre les limites d'un raisonnement non validé et démontre la nécessité de faire reposer notre pratique sur des essais cliniques pertinents.** Quant à comprendre pourquoi les insuffisants rénaux dialysés, qui ont un niveau de risque cardiovasculaire très élevé, ne bénéficient pas d'un traitement par une

statine, nul doute que de nombreuses hypothèses *a posteriori* viendront tenter d'expliquer cette déconvenue.

## ■ L'ETUDE ACTIVE A

### 1. – L'étude

L'étude ACTIVE A est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle avec placebo chez 7 554 patients, âgés en moyenne de 71 ans et ayant une fibrillation auriculaire ou au moins deux épisodes de fibrillation auriculaire lors des 6 mois précédents. Les patients inclus ne devaient pas être candidats à un traitement par AVK mais avoir au moins un facteur de risque embolique modéré. Leurs caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le **tableau III** qui montre que le niveau moyen du score CHADS2 était de 2, mais avec 36 % des patients ayant un CHADS2 à 1. Ce tableau indique aussi pourquoi ces patients ont été inclus dans cet essai.

Cette étude a permis de comparer l'incidence à 3,6 ans des AVC, des infarctus du myocarde, des embolies systémiques et des décès vasculaires (critère primaire) dans deux groupes randomisés pour recevoir dans un cas de l'aspirine et un placebo et dans l'autre cas de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et du clopidogrel (75 mg/j).

Le résultat principal de l'étude est de montrer que l'ajout de clopidogrel au traitement par aspirine permet une réduction significative de 11 % des événements du critère primaire (832 patients ayant eu un événement dans ce groupe, soit 6,8 % par an) par rapport à l'aspirine seule (924 patients ayant eu un événement, 7,6 % par an; risque relatif: 0,89; IC 95 %: 0,81-0,98; p = 0,01).

Cette différence a été principalement due à une réduction de 28 % du risque d'AVC sous clopidogrel, avec 296 patients ayant eu un AVC dans ce groupe (incidence annuelle de 2,4 %) et 408 en ayant eu un sous aspirine seule (3,3 % par an; risque relatif: 0,72; IC 95 %: 0,62-0,83; p < 0,001).

Une hémorragie majeure est survenue chez 251 patients du groupe sous clopidogrel-aspirine (2,0 % par an) et chez 162 patients du groupe sous aspirine (1,3 % par an; risque relatif: 1,57; IC 95 %: 1,29-1,92; p < 0,001).

### 2. – Pour la pratique

Au prix d'un risque hémorragique augmenté (de 0,7 % par an en valeur absolue) par rapport à l'aspirine seule, l'ajout

Caractéristiques	Groupe clopidogrel + aspirine	Groupe aspirine
Nombre de patients	3772	3782
Age	70,9	71,1
Hommes	58,6 %	57,8 %
Hypertension artérielle	85,5 %	84,9 %
PAS	136	136
PAD	80,9	80,9
Diabétiques	19,5 %	19,2 %
Antécédents d'IDM	13,9 %	14,6 %
Antécédents de pontage coronaire	5,2 %	5,6 %
Insuffisance cardiaque	32,9 %	33,2 %
Antécédents d'AVC ou d'AIT	13,2 %	13,0 %
CHADS2 moyen	2,0	2,0
CHADS2 = 0	2,8 %	2,7 %
CHADS2 = 1	36,1 %	35,4
CHADS2 = 2	33,5 %	34,8 %
CHADS2 = 3	16,5 %	16,5 %
CHADS2 = 4	8,0 %	7,4 %
CHADS2 = 5	2,7 %	2,7 %
CHADS2 = 6	0,4 %	0,6 %
Anticoagulants à l'inclusion	8,3 %	8,8 %
Aspirine à l'inclusion	83,0 %	82,4 %
Clopidogrel à l'inclusion	1,9 %	2,1 %
<b>Motif d'inclusion dans l'étude ACTIVE A</b>		
Risque hémorragique particulier	23,5 %	23,0 %
Avis du médecin sur le caractère inapproprié des AVK	50,4 %	50,4 %
Patients ne voulant pas recevoir des AVK	26,1 %	26,6 %

**Tableau III :** Caractéristiques des patients inclus dans l'étude ACTIVE A.

de clopidogrel à de l'aspirine permet de diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (de 1,6 % par an en valeur absolue) et celle des AVC (de 0,9 % par an en valeur absolue) dans la population incluse dans cet essai. **Le rapport bénéfice/risque de l'association aspirine-clopidogrel par rapport à l'aspirine seule est donc favorable avec, pour 1000 patients traités par cette association et par rapport à l'aspirine seule, 28 AVC et 6 infarctus du myocarde évités au prix de 20 hémorragies majeures, soit 14 événements majeurs évités pour 1000 patients traités.** Ce rapport bénéfice-risque est toutefois dépendant du risque ischémique et du risque hémorragique des patients, rendant

Critères à prendre en compte	oui	non
Insuffisance cardiaque ou FEVG $\leq$ 35 %	1	0
HTA	1	0
Age > 75 ans	1	0
Diabète	1	0
Antécédent d'AIT, d'AVC, d'embolie systémique	2	0
Additionner les points en fonction de la présence ou non des critères.		

Tableau IV: Calcul du score de CHADS2.

Valeur du score de CHADS2	Risque annuel d'AVC
0	1,9 %
1	2,8 %
2	4 %
3	5,9 %
4	8,5 %
5	12,5 %
6	18,2 %

Tableau V: Risque absolu annuel d'AVC en fonction du score de CHADS2 et en l'absence de traitement antithrombotique.

nécessaire une évaluation correcte de ces deux risques chez un patient ayant une fibrillation auriculaire afin de choisir la stratégie antithrombotique ayant le meilleur rapport bénéfice-risque.

Le risque embolique peut être apprécié par l'évaluation du score CHADS2 (*tableaux IV et V*). Le risque hémorragique est plus difficilement appréciable selon qu'il a été évalué sans traitement antithrombotique, sous anticoagulant ou sous anti-agrégant plaquettaire. Les facteurs corrélés à une augmentation du risque hémorragique sous AVK sont un âge supérieur à 65 ans, un antécédent d'AVC, un antécédent d'hémorragie digestive, des facultés intellectuelles déficientes, un INR instable en début de traitement par AVK et certaines comorbidités (un IDM récent, une insuffisance rénale, un diabète, un hémocrite bas). Comme on le voit, certains éléments sont à la fois des facteurs de risque embolique et de risque hémorragique, comme l'âge et le diabète.

Dans une pratique en accord avec les recommandations internationales de septembre 2006 où trois schémas de traitements antithrombotiques existaient (abstention pour le très faible risque embolique, aspirine seule pour le risque embolique intermédiaire, AVK pour le risque embolique fort, *tableaux VI et VII*), l'étude ACTIVE A vient apporter des éléments solides pour qu'un quatrième schéma puisse être pris en compte, l'association aspirine-clopidogrel.

Facteurs de risque embolique moins forts ou moins bien validés	Facteurs de risque embolique modéré	Facteurs de haut risque embolique
Sexe féminin	Age $\geq$ à 75 ans	Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie
Age entre 65 et 74 ans	HTA	Sténose mitrale
Maladie coronaire	Insuffisance cardiaque	Prothèse valvulaire cardiaque
Thyrotoxicose	FEVG $\leq$ 35 % DNID	

Tableau VI: Facteurs de risque embolique chez les patients ayant une fibrillation auriculaire.

Catégorie de risque	Traitement recommandé
Pas de facteur de risque	Aspirine entre 81 et 325 mg/j
Un facteur de risque modéré	Aspirine entre 81 et 325 mg/j ou AVK (INR 2 à 3, cible 2,5)
N'importe quel facteur de risque élevé ou plus d'un facteur de risque modéré	AVK (INR 2 à 3, cible 2,5)

Tableau VII: Stratégie antithrombotique proposée en fonction des facteurs de risque embolique chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. (Recommandations internationales de septembre 2006).

### La question devient alors pour la pratique: chez quels patients proposer l'association aspirine-clopidogrel plutôt que les AVK et plutôt que l'aspirine seule ?

Les éléments du raisonnement à prendre en compte seront, pour un patient donné et autant que faire se peut, l'évaluation de son risque embolique et de son risque hémorragique, et pour juger de l'apport de l'association de ce que l'on sait déjà d'elle.

Ainsi, dans l'étude ACTIVE W, l'association clopidogrel-aspirine a été inférieure aux AVK pour réduire le risque embolique chez des patients ayant un score CHADS2 égal à 2 à l'inclusion et qui avaient à l'inclusion dans 75 % des cas un anticoagulant oral. Dans l'étude ACTIVE A, au prix d'un risque hémorragique augmenté, l'association aspirine-clopidogrel est supérieure à l'aspirine seule et cette association vient donc "se caser" en termes de bénéfice entre l'apport de l'aspirine seule et celui des AVK (*tableau VIII*).

Les propositions qui paraissent raisonnables aujourd'hui, à l'analyse des données disponibles, concernant les patients pouvant justifier d'une association d'aspirine et de clopido-

Risque	faible	modéré	élevé
Taux annuel d'AVC sans traitement	1 %	3,5 %	6 %
<b>Nombre d'événements évités par an pour 1 000 patients traités</b>			
AVK (INR 2-3) par rapport au placebo	6 événements	21 événements	36 événements
Aspirine par rapport au placebo	2 événements	7 événements	12 événements
AVK par rapport à l'aspirine	4 événements	14 événements	24 événements

**Tableau VIII :** Nombre d'événements emboliques évités en fonction du niveau de risque d'AVC et du traitement utilisé dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire.

grell dans la prise en charge d'une fibrillation auriculaire sont les suivantes :

- Lorsqu'il y a une indication pour les AVK, ceux-ci doivent être proposés. Si l'INR est difficile à équilibrer (c'est-à-dire s'il varie de façon importante et rapprochée sans raison évidente) ou si le patient refuse les AVK, et en l'absence de prothèse valvulaire, l'association aspirine-clopidogrel constitue l'alternative de choix.
- Chez un patient déjà sous aspirine, si l'aspirine a été proposée par défaut du fait de difficulté à équilibrer l'INR ou du refus des AVK, et donc s'il y avait antérieurement une indication pour les AVK, le clopidogrel peut être ajouté à l'aspirine.
- Lorsque le risque embolique est modérément élevé, mais pas au point de justifier un traitement par AVK (par exemple dans les cas où le choix est laissé dans les recommandations de 2006 entre l'aspirine et les AVK, **tableau VII**), l'association aspirine-clopidogrel devient un choix possible et pourrait

notamment être proposée par exemple chez les patients ayant un facteur de risque embolique modéré et au moins un facteur de risque embolique moins fort (**tableau VI**).

- Enfin, une catégorie de patients peut aussi justifier de cette association : ceux qui ont une fibrillation auriculaire et chez qui un stent coronaire a été posé, et ce sans avoir recours aux AVK en plus d'un antiagrégant.

En résumé, les patients en fibrillation auriculaire pouvant justifier d'une association clopidogrel-aspirine sont ceux qui n'ont pas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique et qui devraient avoir un AVK mais qui n'en veulent pas, ceux chez qui l'INR est difficile à équilibrer, ceux qui ont une contre-indication aux AVK autre que de cause hémorragique et ceux qui ont un risque embolique intermédiaire à élevé (avec un risque annuel d'AVC entre 3 et 4 %). ■

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