



A. MIGNOT, R. ROUDAUT
Service de Cardiologie,
Hôpital du Haut-Lévêque, PESSAC.

Facteurs prédictifs de présence d'un thrombus dans la fibrillation auriculaire chez le sujet non valvulaire

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent et est pourvoyeuse d'accidents emboliques graves, dont la survenue peut être réduite grâce à l'utilisation des anticoagulants.

On distingue classiquement deux cadres nosologiques de survenue de la FA, qui dépendent de l'existence ou non d'une cardiopathie valvulaire associée.

L'indication de l'anticoagulation dans la FA non valvulaire est actuellement bien définie en fonction d'un score clinique appelé CHADS², qui est établi en fonction d'un certain nombre de facteurs de risque thrombo-emboliques.

Si l'analyse en échocardiographie transœsophagienne de l'auricule gauche est un outil très utile dans l'estimation du risque thrombo-embolique, sa place dans la décision thérapeutique n'est pas encore validée.

Quant à l'utilisation de certains paramètres biologiques, tels que le dosage des D-dimères, du BNP ou de marqueurs de la coagulation plus récemment identifiés, des études supplémentaires semblent nécessaires pour rendre leur indication valide en pratique clinique.

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble du rythme caractérisé par une activation non coordonnée des oreillettes, avec pour conséquence une altération de la fonction mécanique auriculaire. Le myocarde auriculaire est parcouru de contractions fragmentaires, apparemment anarchiques. Sur l'électrocardiogramme (ECG), les ondes P sont absentes et remplacées par des oscillations ou ondes de fibrillation, variables par leur amplitude, leur morphologie et leur fréquence et la réponse ventriculaire est irrégulière si la conduction auriculo-ventriculaire (AV) est intacte [1].

La FA peut être en rapport avec une cardiopathie valvulaire et ce sont les valvulopathies mitrales qui sont le plus fréquemment pourvoyeuses de troubles du rythme supra-ventriculaires, et notamment le rétrécissement mitral. Le cadre nosologique des cardiopathies valvulaires définit la FA valvulaire. L'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'insuffisance cardiaque ou un âge avancé sont des situations cliniques qui contribuent à la survenue de FA, et définissent alors la FA non valvulaire.

■ EPIDÉMIOLOGIE

La FA est de loin le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque soutenus, entraînant un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires indépendamment des pathologies causales ou des facteurs de risque associés. L'incidence de la FA augmente fortement avec l'âge, doublant à chaque décennie après l'âge de 50 ans. Dans toutes les tranches d'âge, l'incidence de la FA est plus forte chez les hommes que chez les femmes (environ 1,5 fois plus élevée). Dans l'étude de Framingham, la prévalence a crû de façon importante depuis les années 1970. Chez les patients de plus de 65 ans, la prévalence atteint 9,1 % chez les hommes et 4,7 % chez les femmes.

Le nombre de patients avec FA en France se situe actuellement aux alentours de 600 000 à 750 000 sujets. Aux États-Unis, le chiffre est d'environ 2,5 millions avec des projections sur les années 2050 qui dépassent les 5,5 millions [2]. Bien entendu, le vieillissement de la population joue un très grand rôle dans cette augmentation de l'incidence et de la prévalence.

► Pathologie thrombo-embolique

En dehors des cardiopathies valvulaires, notamment mitrales et en particulier rhumatismales, qui sont une cause fréquente de FA, d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde et le diabète constituent des affections toutes aussi fréquentes que nombreuses qui peuvent favoriser la survenue de la FA. L'hyperthyroïdie demeure, quant à elle, une cause rare de FA non valvulaire, dont le diagnostic s'intègre dans un tableau clinique et hormonal aisément identifiable.

■ FACTEURS PREDICTIFS DE LA FORMATION D'UN THROMBUS DANS LA FA : DONNEES CLINIQUES

Les accidents thrombo-emboliques sont la complication secondaire la plus importante de la FA. Dans l'étude de Framingham, leur incidence augmente avec le vieillissement de 0,05 % entre 25 et 35 ans à 0,5 % entre 50 et 59 ans, et 8 % pour la tranche d'âge entre 80 et 89 ans [2]. La FA n'est pas un trouble du rythme bénin puisqu'elle est pourvoyeuse d'accidents emboliques, de dysfonction ventriculaire liée à la cadence ventriculaire rapide, d'une mortalité accrue, et peut en outre s'accompagner de symptômes gênants.

La stratification du risque embolique et du risque hémorragique est centrale dans la décision de traiter ou non par des anticoagulants les patients souffrant de FA, comme en témoignent les dernières recommandations des Sociétés savantes européennes et américaines [3]. Il paraît donc indispensable de définir en aval les facteurs prédictifs de présence d'un thrombus dans la FA afin de mieux évaluer le risque embolique attribuable à chaque individu et, par conséquent, de mieux cibler les sujets qui tireront un bénéfice réel d'une anticoagulation curative.

Selon les recommandations 2006 européennes et américaines, les patients porteurs d'une cardiopathie valvulaire et qui présentent une FA, qu'elle soit paroxystique, permanente ou persistante, doivent bénéficier d'une anticoagulation efficace (niveau de preuve IA) qui permet une réduction significative des événements emboliques au prix d'un risque hémorragique faible lorsque l'INR est entre 2 et 3 (sauf pour les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques où l'INR doit être adapté au type de valve et dans tous les cas $\geq 2,5$).

Chez les sujets dépourvus de toute cardiopathie valvulaire, l'évaluation du risque embolique est déterminée selon "la méthode CHADS²" (C : cardiac failure, H : hypertension,

Critères de risque cliniques CHADS ²	Score
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2
Age > 75 ans	1
Hypertension artérielle	1
Diabète	1
Insuffisance cardiaque	1

Tableau I : Score CHADS².

A : age, D : diabète, S² : stroke²). Ce score est compris entre 0 et 6, et a récemment été validé pour évaluer le risque d'AVC chez les patients porteurs d'une FA. Les sujets se voient attribués un score calculé comme indiqué dans le **tableau I**.

Le risque d'AVC est estimé à 2 % par an en cas de score de CHADS² = 0, et de 18 % en cas de score de CHADS² = 6 (**tableau II**) [4].

En dehors de toute contre-indication, les recommandations européennes et américaines préconisent l'utilisation d'une anticoagulation curative avec un niveau de preuve IA (objectif de l'INR entre 2 et 3) chez les patients sans cardiopathie valvulaire, en FA (qu'elle soit paroxystique ou permanente), présentant un score de CHADS² ≥ 2 (risque thrombotique élevé), défini selon les facteurs de risque thrombo-emboliques ci-dessus. Les antivitamines K (AVK) constituent le

Patients n = 173	Fréquence d'AVC ajustée %/an	Score CHADS ² (IC 95 %)
120	1,9 (1,2-3,0)	0
463	2,8 (2,0-3,8)	1
523	4,0 (3,1-5,1)	2
337	5,9 (4,6-7,3)	3
220	8,5 (6,3-11,1)	4
65	12,5 (8,2-17,5)	5
5	18,2 (10,5-27,4)	6

Tableau II : Risque thrombo-embolique chez les patients avec FA non valvulaire non traités par anticoagulants, selon l'index CHADS². Légendes : la fréquence d'AVC ajustée est issue d'une analyse multivariée impliquant un non-usage de l'aspirine. Les données sont de Wanraven WC et al. Arch Intern Med, 2003 ; 163 : 936-43, et Gage BF et al. Validation of clinical schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial fibrillation. JAMA, 2001 ; 285 : 2864-70. IC : intervalle de confiance ; AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CHADS² : méthode d'évaluation du risque thrombotique.

Stratification du risque thrombotique chez les patients sans cardiopathie valvulaire en FA		
Critères: CHADS ² [6]	ETT et ETO [7-11]	Biologiques
Age ≥ 75 ans	FeVG ≤ 35 %	Composite: D-dimères ≥ 150 ng/mL et/ou âge ≥ 75 ans, FEVG ≤ 35 % et/ou ATCD d'AVC [14]
HTA	OG ≥ 20 cm ²	D-dimères > 115 ng/mL [15]
Diabète	AG ≥ 5 cm ²	Composite: BNP et D-dimères élevés [16]
Insuffisance cardiaque	Vélocités AG < 20 cm/sec	Composite: BNP et diminution des vélocités de AG [16]
Antécédent d'AVC/AIT	Contraste spontané AG	MPs positive V annexine, MP plaquettaire et MP endothélial élevés [18]
	Athérome crosse aortique ≥ 4 mm	

traitement de choix, l'aspirine étant réservée aux patients ayant une contre-indication aux AVK ou dits à faible risque, c'est-à-dire ayant un score de CHADS² < 1 [5].

Cependant, l'anticoagulation au long cours est source de complications hémorragiques qui sont d'autant plus graves chez le sujet âgé, requiert une surveillance biologique régulière (dosage de l'INR) et est pourvoyeuse d'accidents iatrogéniques avec le risque d'interactions médicamenteuses et alimentaires potentielles. L'objectif sera donc de stratifier davantage les patients à haut risque thrombo-embolique (score de CHADS² ≥ 2), qui auront un bénéfice certain d'un traitement anticoagulant au long cours. La place de l'échocardiographie, ainsi que d'un certain nombre de paramètres biologiques, reste à préciser et à intégrer potentiellement aux facteurs de risque cliniques.

■ FACTEURS PREDICTIFS DE LA FORMATION D'UN THROMBUS DANS LA FA: DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES

La détermination des facteurs de risque échocardiographiques prédictifs d'événements thrombo-emboliques chez les patients en FA doit distinguer l'analyse transthoracique de l'analyse transœsophagienne. En effet, **seuls deux critères qui sont la dilatation de l'oreillette gauche (avec une surface ≥ 20 cm²) et l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (FeVG ≤ 35 %) sont prédictifs de complications systémiques**, après étude de l'échocardiographie transthoracique [6].

L'analyse échocardiographique transœsophagienne permet de déterminer des critères de risque thrombo-embolique de manière plus fiable, par la facilité d'étude de l'auricule gauche. La fibrillation auriculaire, en dehors de toute cardiopathie valvulaire sous-jacente, est un facteur de risque de thrombose intra-auriculaire gauche largement reconnu et estimé aux alentours de 10 % selon les études réalisées en analyse transœsophagienne [7]. Une dilatation de l'auricule gauche supérieure à 5 cm², de faible vélocité de remplissage et de vidange de l'auricule gauche inférieure à 20 cm/sec, la présence d'un contraste spontané dans l'auricule gauche ou encore d'un thrombus, ainsi que la présence d'un athérome aortique ≥ 4 mm, constituent les facteurs de risque d'événements thrombo-emboliques, en particulier chez les patients à haut risque clinique [8].

>>> Rader *et al.* [9] se sont intéressés à **la relation entre les facteurs de risque clinique d'accidents systémiques thrombo-emboliques** chez 524 patients porteurs d'une FA chronique ou paroxystique (sans pathologie rhumatismale) **et la prévalence du contraste spontané dans l'auricule gauche et/ou la présence d'un thrombus dans l'auricule gauche en ETO**. Le contraste spontané était qualifié soit de présent soit d'absent, sans aucune graduation de sévérité. En analyse multivariée, parmi les critères cliniques retenus pour l'établissement du score de CHADS², seuls l'âge supérieur à 75 ans et l'antécédent d'accident thrombo-embolique étaient retenus. De plus, une diminution de la FEVG systolique inférieure à 40 % était associée de manière statistiquement significative à la présence d'une part d'un contraste spontané, et d'autre part d'un thrombus dans l'auricule gauche (AG).

	Contraste spontané de l'AG	Thrombus de l'AG
CHADS ² = 0	24 %	3 %
CHADS ² = 6	58 %	17 %

Tableau III : Corrélations du score CHADS² et de la présence d'un contraste spontané ou d'un thrombus dans l'auricule gauche.

Dans cette étude, les relations entre le score de CHADS² et la présence d'un contraste spontané ou d'un thrombus dans l'auricule gauche sont présentés dans le **tableau III**.

Ces résultats indiquaient que la présence de contraste spontané ou de thrombus dans l'AG augmentait avec les comorbidités cardiovasculaires. Le lien avec l'altération de la fonction systolique VG (FEVG ≤ 35 %) et les facteurs prédictifs d'AVC (contraste spontané et thrombus auriculaire gauche) était ainsi établi, alors même que le score de CHADS² ne prenait en compte que l'existence d'une insuffisance cardiaque (quelle que soit la valeur de la FEVG).

>>> Kavlak *et al.* [10] ont étudié la relation entre thrombus intra-auriculaire gauche et événement embolique systémique à travers l'analyse de 192 sujets porteurs d'un thrombus intra-auriculaire gauche diagnostiqué en échocardiographie transœsophagienne (ETO). Ces patients étaient divisés en deux groupes selon qu'ils avaient présenté ou non un AVC d'origine ischémique authentifié par une IRM encéphalique. Cette analyse excluait les sujets présentant un athérome aortique significatif, une insuffisance mitrale sévère, une prothèse valvulaire, un foramen ovale perméable ou toute autre pathologie du septum inter-auriculaire. La population étudiée était composée de 42 % d'hommes et 58 % de femmes, d'âge moyen 50,27 ± 13,45 ans ; 82 % des sujets étaient en FA. Une valvulopathie mitrale (IM < grade 3) était présente dans 79,2 % des cas. Les résultats des analyses échocardiographiques suggèrent qu'alors même que la diminution des vitesses au sein de l'auricule gauche était prédictive de formation d'un thrombus, le lien avec la survenue d'un événement embolique était moins évident.

>>> Ohara *et al.* [11] ont évalué la relation entre l'accumulation de facteurs de risque cliniques d'événements thrombo-emboliques et les facteurs de risque décrits en ETO, chez 550 sujets porteurs d'une FA non valvulaire, chronique ou paroxystique. Les auteurs confirment l'association statistiquement significative entre, d'une part une dilatation de l'auricule gauche, de faible vitesse de remplissage de

l'auricule gauche, un contraste spontané intra-auriculaire gauche, un thrombus intra-auriculaire gauche et un athérome exubérant de la crosse aortique et, d'autre part, l'existence d'un score de CHADS² ≥ 4. L'originalité de l'étude vient en outre du fait que les auteurs se sont également intéressés au lien entre le caractère paroxystique ou permanent de la FA et l'association de facteurs de risque pro-thrombotiques en ETO. Pour des sujets présentant un score de CHADS² entre 0 et 4, les patients en FA chronique présentent un grade significativement plus élevé de contraste spontané dans l'AG et des flux de vidange et de remplissage significativement plus bas par rapport aux sujets en rythme sinusal au moment de l'ETO.

■ FACTEURS PREDICTIFS DE LA FORMATION D'UN THROMBUS DANS LA FA : DONNEES BIOLOGIQUES

1. – Place des D-dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine qui peuvent être augmentés dans de multiples situations cliniques telles que la maladie thrombo-embolique veineuse, l'embolie pulmonaire, les infections, les pathologies cancéreuses, la chirurgie, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, mais également les accidents vasculaires cérébraux, qu'ils soient transitoires ou constitués. En outre, le taux de D-dimères circulants augmente régulièrement avec l'âge.

Les marqueurs de la coagulation tels que les D-dimères, les fragments 1 et 2 de la prothrombine, les complexes thrombine-antithrombine sont classiquement augmentés chez les patients en FA et traduisent une thrombogénèse pathologique. Les D-dimères ont été retrouvés élevés chez les patients en FA, et en particulier chez les sujets présentant de multiples facteurs de risque emboliques, et sont ainsi associés à un risque d'événements cardiovasculaires élevé et de mortalité accrue [12].

Les marqueurs de la coagulation prothrombogènes sont augmentés chez les patients non valvulaires en FA et une anticoagulation par warfarine permet de diminuer le taux de certains de ces facteurs [13]. Des études récentes suggèrent que le dosage des D-Dimères pourrait être utile pour détecter les patients à haut risque d'événements thrombo-emboliques, notamment dans le cadre de la FA [13].

>>> Nozawa *et al.* [14] ont analysé cette problématique à travers l'étude de 509 patients, d'âge moyen 66,6 ans, porteurs d'une FA permanente (309 sujets) et paroxystique (200 sujets)

sans cardiopathie valvulaire sous-jacente. Les marqueurs biologiques étudiés 2 mois après l'inclusion étaient les D-dimères comme facteur de fibrinolyse ; les fragments F 1+2 de la prothrombine comme marqueur de la coagulation ; la β -thromboglobuline (β TG) et le facteur plaquettaire 4 (FP 4) comme marqueurs de l'activation plaquettaire. Le critère principal de jugement était représenté par la survenue d'un infarctus cérébral cliniquement évident, d'un AIT ou d'un accident embolique artériel périphérique. La population était divisée en trois groupes selon que les patients avaient reçu une anticoagulation par warfarine (263), une antiagrégation plaquettaire (163) ou aucun traitement (83).

L'incidence du critère principal de jugement s'avérait significativement plus élevée lorsque les sujets présentaient un taux de D-dimères supérieur à la normale (≥ 150 ng/mL) de l'ordre de 5,47 %/an quel que soit le traitement administré. Les autres marqueurs biologiques (F 1+2, PF 4 et β TG) étudiés ne s'avéraient pas discriminants de manière statistiquement significative, au regard du critère composite principal préalablement décrit. En analyse multivariée, l'âge supérieur à 75 ans, l'existence d'une myocardopathie dilatée ou hypertrophique et un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral constituaient les facteurs de risque clinique indépendants de survenue du critère principal de jugement.

Lorsque le dosage de D-dimères ≥ 150 ng/mL était associé aux trois facteurs de risque cliniques précédemment identifiés, seule l'existence d'une myocardopathie et d'un antécédent d'AIT étaient prédictive d'un accident thrombo-embolique, en analyse multivariée. Enfin, la population étudiée était divisée en quatre groupes selon le taux de D-dimères et les trois facteurs de risque clinique. Le groupe de sujets ayant des D-dimères < 150 ng/mL et n'ayant aucun facteur de risque clinique (groupe 1) ou ayant des facteurs de risque clinique (groupe 2) avait une incidence d'événements thrombo-emboliques de 0,4 % et 5 %, respectivement. Les sujets ayant des D-dimères ≥ 150 ng/mL avaient une incidence d'événements thrombo-emboliques respectivement de 9 % et 3,8 % selon qu'ils avaient (groupe 2) ou non (groupe 3) les facteurs de risque clinique associés et de manière indépendante de la prise de warfarine (*tableau IV*).

Il ressort donc trois conclusions concernant cette étude :

- premièrement, le groupe de sujets ayant un taux élevé de d-dimères (≥ 150 ng/mL) et des facteurs de risque clinique, avait l'incidence la plus élevée d'événements, et les autres marqueurs de la coagulation n'étaient pas associés de manière statistique au critère primaire,

	Pas de facteur de risque clinique	Présence de facteurs de risque clinique
D-dimères < 150	0,4 %	5 %
D-dimères ≥ 150	3,8 %	9 %

Tableau IV : Evaluation du risque thrombo-embolique selon la combinaison de critères cliniques et biologiques. Incidence des événements thrombo-emboliques (%) [14]. Légendes : Facteurs de risque clinique – (absents) et + (présents). Unité : ng/mL.

- deuxièmement, l'âge ≥ 75 ans, l'existence d'une myocardopathie hypertrophique, un antécédent d'AVC ischémique et d'AIT sont des facteurs de risque indépendants de survenue d'accidents thrombo-emboliques chez les sujets en FA sans cardiopathie valvulaire sous-jacente,
- enfin, le risque thrombo-embolique chez les patients sans aucun des facteurs de risque clinique précédemment décrits, mais ayant un taux de D-dimères élevé, n'était pas négligeable (3,8 %/an), contrairement au groupe n'ayant ni l'un ni l'autre de ces critères cliniques ou biologiques.

Ces résultats suggèrent que le dosage des d-dimères peut être un outil pour aider à la prédiction du risque thrombo-embolique et d'autant plus s'il est interprété en fonction des facteurs de risque clinique chez les patients en FA sans cardiopathie valvulaire sous-jacente.

>>> Le travail de Habara *et al.* [15] concernait 925 patients présentant une FA non valvulaire (paroxystique dans 27 % des cas ayant bénéficié avant la réalisation systématique d'une ETO d'un dosage des D-dimères. L'analyse en ETO permettait d'identifier un thrombus chez 9 % des sujets et la présence d'un contraste spontané dans l'auricule gauche d'intensité modérée à sévère dans 51 % des cas. Une valeur seuil de D-dimères de 115 ng/mL était identifiée comme prédictive de thrombi, avec une sensibilité de 97 %, une spécificité de 75 % et une valeur prédictive positive de 22 %. De plus, en analyse multivariée, un taux de D-dimères ≥ 115 ng/mL était le paramètre le plus puissant pour prédire la présence d'un thrombus (OR : 8,87 ; IC 95 % : 4,67-17,9 ; $p < 0,0001$).

2. – Place du BNP

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, l'incidence de la FA est estimée à 11,6 %. Alors que les accidents thrombo-emboliques sont une cause importante de détérioration de la qualité de vie, le bénéfice d'une anticoagulation efficace dans cette population très âgée demeure débattu. Le taux de Brain Natriuretic Factor (BNP) est élevé dans de

nombreuses pathologies cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque, les myocardiopathies dilatées, les myocardiopathies hypertensives, et dans la FA. L'oreillette gauche constitue la principale source de BNP chez les patients en FA.

Watanabe *et al.* [16] se sont intéressés à une population de 74 sujets, d'âge moyen 82 ans, en stade < 3 NYHA, en FA sans cardiopathie valvulaire, afin d'étudier, d'une part, la corrélation éventuelle entre un BNP élevé et l'existence d'accidents thrombo-emboliques et, d'autre part, la corrélation entre l'élévation du BNP et la fonction auriculaire gauche, en particulier les vélocités de vidange de l'auricule gauche analysées en ETO. Tous les sujets bénéficiaient donc d'une ETO dans les 24 heures qui suivaient le dosage du BNP, de l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP) et des D-dimères.

La population étudiée était divisée en deux groupes : le premier groupe était représenté par les sujets ayant présenté un accident thrombo-embolique de type AVC et/ou dont la recherche de thrombus dans l'auricule gauche avait été positive, et le second groupe correspondait aux sujets n'ayant pas présenté de complication vasculaire cérébrale et n'ayant pas de thrombus individualisable dans l'auricule gauche. Seuls les dosages de BNP différaient de manière statistiquement significative entre les deux groupes (**tableau V**). L'analyse en régression multiple permettait d'identifier que la pression artérielle systolique (PAS), la pression artérielle diastolique (PAD), l'existence de contraste spontané dans l'oreillette gauche et le taux de BNP étaient des facteurs de risque indépendants de complications emboliques vasculaires. De plus, il existait une corrélation négative entre des vélocités de vidange dans l'auricule gauche et le taux de BNP, une corrélation positive entre le taux de BNP et le taux de D-dimères ainsi que les chiffres de PAS et PAD.

	TE + (n = 13)	TE - (n = 61)	Valeur de p
Thrombus intra-AG	7	0	< 0,001
Vélocités de l'AG (cm/sec)	27,8 ± 9,1	37,9 ± 16,1	0,048
BNP (pg/mL)	425 ± 314	199 ± 100	0,005

Tableau V : Corrélation entre le taux de BNP (pg/mL) et l'existence d'événements thrombo-emboliques [16]. Légendes : TE+ (complications thrombo-emboliques présentes de type thrombus atrial et/ou accident vasculaire cérébral d'origine embolique), TE- (absence de complications thrombo-emboliques), AG : auricule gauche.

Cette étude suggérait donc :

- premièrement, que le taux de BNP était plus élevé chez les sujets âgés en FA ayant présenté un accident thrombo-embolique,
- deuxièmement, qu'il existait d'une part une corrélation négative entre le taux de BNP et les vélocités de vidange de l'auricule gauche et d'autre part une corrélation positive entre le taux de BNP et le taux de D-dimères,
- que le BNP est un facteur de risque indépendant de survenue d'événements vasculaires cérébraux emboliques chez les sujets âgés non valvulaires porteurs d'une FA.

Les hypothèses physiopathologiques suggérées par les auteurs reposaient sur les modifications histologiques de l'auricule gauche chez les sujets en FA, telles qu'une majoration d'hypertrophie des cardiomyocytes, une augmentation des dystrophies nucléaires, de fibrose interstitielle et de l'épaisseur de l'endocarde.

3. – Place des microparticules procoagulantes circulantes

Ederhy *et al.* [17] ont étudié le taux de microparticules procoagulantes circulantes chez 45 sujets porteurs d'une FA non valvulaire, d'après l'hypothèse physiopathologique initiale selon laquelle ces microparticules circulantes (MPs) sont augmentées dans les situations cliniques d'état thrombotique sévère. Ces microparticules circulantes sont libérées par les plaquettes et les cellules endothéliales telles que les leucocytes, les lymphocytes et les érythrocytes, en réponse à une activation, une lésion et/ou un phénomène d'apoptose de ces mêmes éléments figurés du sang (triade de Wirchow). Elles sont présentes par ailleurs à taux moindre dans la circulation sanguine des sujets sains. Les propriétés procoagulantes de ces microparticules contribuent à initier ou à perpétuer des situations cliniques thrombogènes telles que le diabète, les syndromes coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux, comme cela a pu être montré à travers différentes études.

La population des 45 sujets en FA non valvulaires a été étudiée avant toute mise en route d'un traitement anticoagulant et anti-agrégant plaquettaire par dosage des MPs (MPs positive V annexine, MPs procoagulantes plaquettaires et endothéliales). Elle a été comparée à deux populations de 45 sujets chacune, avec ou sans facteurs de risque d'embolies vasculaires, et toutes deux en rythme sinusal (score de CHADS²). Les résultats sont en faveur d'une élévation statistiquement significative de la MPs positive V annexine dans le groupe de sujets en FA non valvulaires par rapport au groupe contrôle présentant des facteurs de risque thrombo-emboliques comparables en

	Groupe 1 FA et FDR (n = 45)	Groupe 2 RS et FDR (n = 45)	Groupe 3 RS sans FDR (n = 45)
MPs positive V annexine	9,3*	4,9*	3,2
MP plaquettaire	7	5,5 (ns)	1,9*
MP endothélial	0,2	0,2	0,1*

Tableau VI : Comparaison du taux de MPs positive V annexine entre les trois groupes. Groupe 1 : 45 sujets en FA non valvulaire avec facteurs de risque (FDR) thrombo-emboliques (CHADS²). Groupe 2: groupe contrôle de 45 sujets en rythme sinusal avec facteurs de risque (FDR) thrombo-emboliques. Groupe 3: groupe contrôle de 45 sujets sans facteurs de risque (FDR) thrombo-emboliques. Valeur de p* inférieure à 0,001. (ns): non significatif. Les taux moyens de MPs positive V annexine, MP plaquettaire et MP endothélial sont exprimés en nmol/L d'équivalent de phosphatidylsérine.

rythme sinusal. De plus, cette différence statistiquement significative persiste entre les deux groupes contrôles, tous deux en rythme sinusal et qui diffèrent uniquement par la présence ou non de facteurs de risque thrombo-emboliques (**tableau VI**).

Après régression logistique et ajustement sur les facteurs confondants, les sujets en FA présentaient un taux de MPs positive V annexine 2 quatre fois plus élevé que les sujets en rythme sinusal. Concernant les taux de MP plaquettaire et de MP endothélial, la différence est statistiquement significative entre les groupes 1 et 3 et, après régression logistique, il apparaît que le taux est significativement plus élevé chez les patients en FA, soit 2,3 et 2 fois plus élevé, respectivement. En analyse multivariée, la FA constitue un facteur de risque cardiovasculaire puissant et indépendant d'élévation des taux de MPs positive V annexine, MP plaquettaire et MP endothélial. Ainsi, **ces résultats suggèrent que ces microparticules procoagulantes circulantes pourraient participer à l'état d'hypercoagulabilité observé au cours de la FA, et cela en dehors de tout facteur de risque thrombo-embolique associé, en ce qui concerne l'étude du taux de MP positive V annexine.**

CONCLUSION

La fibrillation auriculaire demeure le trouble du rythme le plus fréquent et entraîne un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires indépendant des pathologies causales ou des facteurs de risque associés.

Si les facteurs de risque cliniques à l'origine du score de stratification du risque thrombo-embolique (score de CHADS²)

sont bien définis et intégrés dans les recommandations européennes et américaines de 2006, la place des facteurs de risque thrombotiques concernant l'analyse de l'auricule gauche, des D-dimères, du BNP ou de marqueurs de la coagulation tels que les microparticules circulantes procoagulantes semblent encore à préciser.

L'objectif demeure celui de sélectionner de manière plus précise les sujets qui bénéficieront d'une anticoagulation au long cours qui permet la réduction des événements thrombo-emboliques. ■

Bibliographie

1. SAOUDI N, COSIO F, WALDO A *et al.* A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. *Eur Heart J*, 2001 ; 22 : 1 162-82.
2. WOLF P, ABBOTT R, KANNEL W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke*, 1991 ; 22 : 983-8.
3. FUSTER V, RYDEN LE, CANNOM DS, CRIJNS HJ, CURTIS AB *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 recommendations for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 1979-2030.
4. GAGE BF, WATERMAN AD *et al.* Validation of clinical schemes for predicting stroke : results from the registry of atrial fibrillation. *JAMA*, 2001 ; 285 : 2864-70.
5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.
6. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*, 1992 ; 116 : 6-12.
7. SEIDL K, RAMEKEN M *et al.* Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation : value of transoesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1436-42.
8. ZABALGOITIA M, HALPERIN JL *et al.* Transoesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 31 : 1 622-6.
9. RADER VJ, TAIYEB M *et al.* Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007 ; 20 : 1 181-5.
10. KAVLAK ES *et al.* Clinical and echocardiographic risk factors for embolization in the presence of left atrial thrombus. *Echocardiography* (24) may 2007.
11. OHARA K *et al.* Relation of left atrial blood stasis to clinical risk factors in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2008, in press.
12. LIP GY, ZARIFIS J *et al.* Fibrin D-dimer and B-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation*, 1996 ; 94 : 425-31.
13. SOMLOI M *et al.* D-dimer determination as screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 85-7.
14. NOZAWA T *et al.* D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 2000 ; 109 : 59-65.
15. HABARA S, DOTE K *et al.* Prediction of left atrial appendage thrombi in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2007 ; 28 : 2 217-22.
16. WATANABE D. *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels indicating thromboembolism in very elderly patients with non valvular atrial fibrillation. *Circ J*, 2007 ; 71 : 1446-51.
17. EDERHY S *et al.* Levels of circulating procoagulant microparticles in non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 989-94.