



A. GENTRIC, S. ESTIVIN, A.C. JESTIN
Service de Médecine Interne Gériatrique,
CHU La Cavale Blanche, BREST.

Rapport bénéfice/risque des AVK dans la FA : que penser des scores CHADS 2 et HEMORR2HAGES ?

Dans la fibrillation auriculaire, le risque embolique est à mettre en balance avec le risque hémorragique induit par les traitements prescrits en prévention, AVK ou aspirine. Toute la difficulté, en particulier chez le sujet âgé, est d'évaluer de manière aussi pertinente que possible le rapport risque/bénéfice, en particulier des AVK.

C'est dans ce but qu'ont été proposés des scores de risque embolique et des scores de risque hémorragique, CHADS 2 pour le risque embolique et HEMORR2HAGES pour le risque hémorragique. L'objectif de cet article est de discuter la pertinence clinique et les limites de ces deux scores en pratique gériatrique.

La fibrillation atriale (FA) non valvulaire est un problème de Santé publique du fait de sa prévalence (> 10 % au-delà de 80 ans) et de la gravité de ses complications, en particulier emboliques, puisque, en moyenne, le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) est multiplié par 5 par rapport à une population en rythme sinusal. Entre 80 et 89 ans, 36 % des AVC surviennent sur un terrain de FA avec une mortalité de 33 % à 1 mois. Le risque embolique, multiplié en moyenne par un facteur 5, varie en réalité de moins de 2 % à plus de 10 % en fonction des facteurs de risques associés [1].

Les études de prévention combinées montrent une réduction du risque relatif d'AVC de 68 % sous AVK (INR entre 2 et 3) et de 21 % sous aspirine (75 à 325 mg/jour) [2]. Etant donné le risque hémorragique des AVK, il est fondamental de pouvoir apprécier de manière aussi objective que possible, pour chaque patient, le rapport risque/bénéfice de cette prescription. C'est dans ce but qu'ont été proposés des scores de risque embolique et des scores de risque hémorragique.

Si l'on comprend bien l'intérêt conceptuel de tels scores, quelle est en pratique clinique gériatrique l'utilité de CHADS 2, score de risque embolique [3] et de HEMORR2HAGES [4], score de risque hémorragique ?

■ STRATIFICATION DU RISQUE EMBOLIQUE : LE SCORE CHADS 2

A partir de l'ensemble des études de prévention, réalisées entre 1984 et 1992, cinq facteurs cliniques de risque embolique ont été authentifiés : avancée en âge, diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, antécédent d'AVC ou d'AIT (*tableau I*).

Le risque embolique est considéré comme faible lorsque l'incidence annuelle d'AVC est inférieure à 2 % par an, élevé lorsqu'elle est supérieure à 4 % par an, modéré pour une incidence annuelle entre 2 et 4 %. De manière chronologique et en fonction des études prises en compte, cinq schémas de stratification du risque embolique ont été validés [5] (*tableau II*) :

► Thérapeutique

5 facteurs de risques cliniques	RR (AVC)
● Age (risque ↑ de manière continue)	1,4/décennie
● HTA	1,6
● Diabète	1,7
● Insuffisance cardiaque (clinique et/ou FE < 40 %)	1,4
● Antécédents AVC ou AIT	2,5

Tableau I : Facteurs de risque embolique (Arch Int Med, 1994 ; 154 : 1449-57).

	Risque faible (≤ 2 %/an)	Risque modéré (3-4 %/an)	Risque élevé (≥ 4 %/an)
AFI (1994)		> 65 ans	AVC/AIT ou HTA ou diabète
SPAF (1998)		HTA	AVC/AIT ou diabète ou IC ou femme > 75 ans
ACCP (2001)		65-75 ans ou diabète	AVC/AIT ou IC ou > 75 ans ou ≥ 2 FR modérés
CHADS 2 (2001)		> 75 ans (1 point) ou HTA (1 point) ou diabète (1 point) ou IC (1 point)	AVC/AIT (2 points) ou ≥ 2 FR modérés
AIT : accident ischémique transitoire ; IC : insuffisance cardiaque ; FR : facteur de risque.			

Tableau II : Stratification du risque embolique (Circulation, 2006 ; 114 : 257-354).

● En 1994, le premier score a été établi à partir d'une analyse multivariée de 1 593 patients en FA constituant le groupe non traité de cinq études randomisées (AFI – Atrial Fibrillation Investigators) [1]. Sont considérés à risque élevé les patients ayant une hypertension artérielle ou un diabète ou un antécédent d'AVC ou d'AIT, à risque modéré les patients de plus de 65 ans sans autres facteurs de risques, et à risque faible les patients n'ayant aucune de ces caractéristiques.

● En 1998, un deuxième score a été validé, à partir de 854 participants à deux études randomisées traités par aspirine : SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*). Sont considérés à risque embolique élevé les femmes de plus de 75 ans ou les patients diabétiques ou insuffisants cardiaques ou ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT. Sont à risque modéré les patients hypertendus et à risque faible les patients n'ayant aucun de ces facteurs.

● En 2001, une autre stratification a été proposée par le Collège Américain des Pneumologues : ACCP. A partir de ce score, sont considérés à risque modéré les patients âgés de 65 à 75 ans ou diabétiques, à risque élevé les patients de plus de 75 ans ou insuffisants cardiaques ou ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ou ayant entre 65 et 75 ans et un diabète.

● Le score CHADS 2 [3], publié en 2001, fait la synthèse entre les scores AFI et SPAF. Dans un but de simplification pour une utilisation quotidienne en pratique, les concepteurs ont assigné un point à chaque facteur de risque considéré comme modéré (âge > 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque) et deux points à un antécédent d'AVC ou d'AIT, facteur de risque embolique majeur dans toutes les études. Les auteurs ont comparé la valeur prédictive d'AVC des scores AFI, SPAF et CHADS 2 dans une cohorte de 1 733 patients en FA, âgés de 65 à 95 ans, non traités par AVK à la sortie d'hôpitaux répartis dans sept Etats américains [6]. Dans cette étude, le score CHADS 2 était le mieux corrélé à la survenue d'un AVC : C = 0,82 (CHADS), C = 0,76 (AFI), C = 0,74 (SPAF).

● Plus récemment, en 2003, un autre score a été établi à partir de 868 patients de la cohorte Framingham (score Framingham) [7]. L'originalité de ce score est de graduer le risque embolique en fonction de l'âge puisque l'on sait que le risque relatif d'AVC est de 1,4/décennie : un point est affecté par tranche de 3 ans, à partir de l'âge de 55 ans : 0 point entre 55 et 59 ans, jusqu'à 10 points au-delà de 93 ans.

Depuis 2001, le score CHADS 2 sert de base à toutes les recommandations publiées pour la prévention du risque embolique dans la FA. Ces recommandations, établies par la Société Américaine de Cardiologie, ont évolué entre 2001 [8] et 2006 [6], ces dernières ayant été reprises par la HAS en mai 2007 (*tableau III*).

Jusqu'en août 2006, les AVK étaient recommandées chez les patients classés CHADS 1, c'est-à-dire ayant un facteur de risque modéré : âge supérieur à 75 ans ou hypertension artérielle ou diabète ou insuffisance cardiaque. La relecture des études randomisées [6] et non randomisées (étude ATRIA) [9] dont l'analyse avait abouti aux recommandations de 2001, reprises en 2004, a montré que l'incidence des AVC chez les patients classés CHADS 1, sous aspirine, s'établissait entre 1,5 et 2,2 % par an.

Cette incidence étant considérée comme "acceptable", les recommandations pour ces patients CHADS 1 sont désormais les suivantes : aspirine 75 à 325 mg/jour ou AVK (INR 2 à 3) en fonction du contexte et des préférences des patients.

		2001/2004 [8]	2006/2007 (HAS) [6]
CHADS 0	< 65 ans 65-75 ans	Aspirine 325 mg/j Aspirine 325 mg/j ou AVK (INR 2-3)	Aspirine 75-325 mg/j
CHADS 1	> 75 ans ou HTA ou diabète ou insuffisance cardiaque	AVK (INR 2-3)	Aspirine 75-325 mg/j ou AVK INR (2-3) en fonction du contexte ou des préférences des patients
CHADS ≥ 2	AVC/AIT ou ≥ 2 FR modérés	AVK (INR 2-3)	AVK (INR 2-3)

Tableau III : Recommandations pour la prévention des accidents emboliques dans la FA [6-8].

Avec ces nouvelles recommandations, on atteint peut-être la limite de validité du score CHADS. En effet, la question suivante n'est pas résolue : tous les patients CHADS 1 ont-ils le même risque embolique ? Autrement dit, un patient hypertendu ou diabétique ou insuffisant cardiaque ou âgé de plus de 75 ans présente-t-il le même risque d'AVC ? Par exemple, le risque est-il le même chez un patient de 85 ans sans autre facteur de risque et chez un patient de 72 ans hypertendu traité et équilibré ?

Or les études les plus récentes montrent que le risque absolu d'AVC associé aux facteurs autres que l'antécédent d'AVC ou d'AIT (dont on sait qu'il est de 10 % par an) ne peut être estimé précisément avec les données actuelles. Dans le score CHADS, le facteur âge est crédité de 1 point quel que soit l'âge, alors même que le risque embolique augmente de manière continue de 40 % par décennie ! [10].

■ STRATIFICATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE : LE SCORE HEMORR2HAGES

Malgré les recommandations, l'âge reste actuellement le principal facteur limitant la prescription d'AVK : 75 % des patients sont traités entre 65 et 70 ans, 59 % entre 70 et 80 ans, 45 % entre 80 et 90 ans, 24 % au-delà de 90 ans. Dans le même temps, la proportion de patients traités par aspirine augmente : 20 % entre 65 et 70 ans, 45 % au-delà de 80 ans, 65 % au-delà de 90 ans [11].

- **Recommandations : CHADS 1 : aspirine (75 à 325 mg/j) ou AVK (INR 2-3) en fonction du contexte et des préférences du patient, CHADS 2 : AVK (INR 2-3).**
- **Risque absolu d'AVC lié à chacun des facteurs (avancée en âge, diabète, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) non connu. Un patient de 85 ans, donc CHADS 1, a-t-il le même risque d'AVC qu'un patient de 72 ans hypertendu traité, également CHADS 1 ?**
- **HEMORR2HAGES : augmentation du risque hémorragique parallèle au chiffre du score, que ce soit sous AVK, sous aspirine ou sans traitement.**
- **Avancée en âge : principal facteur de non prescription d'AVK au profit de l'aspirine, par crainte du risque hémorragique.**
- **Surestimation du bénéfice à attendre de l'aspirine, sous-estimation du risque hémorragique induit par l'aspirine.**

La crainte du risque hémorragique est évidemment le principal frein à la prescription d'AVK, d'où l'idée d'essayer d'établir un score de risque hémorragique utilisable en pratique.

Récemment, en 2006, le score HEMORR2HAGES a été proposé par la même équipe que celle qui a validé le score CHADS [4]. Pour établir ce score, les concepteurs ont pris en compte tous les facteurs de risque hémorragique trouvés dans la littérature en leur assignant une cotation 1 ou 2 en fonction de leur importance (**tableau IV**).

Les auteurs ont ensuite évalué la pertinence de ce score en étudiant l'incidence des accidents hémorragiques dans une cohorte de 3 932 patients en FA, 1 604 traités par AVK,

HEMORR2HAGES	
Maladies hépatiques ou rénales	1
Alcoolisme	1
Affections malignes	1
Age (> 75 ans)	1
Thrombopénie	1
Risque de transformation hémorragique	2
Hypertension non contrôlée	1
Anémie	1
Facteur génétique (CYP 2C9)	1
Excessive fall risk or neuro-psychiatric disease	1
AVC	1

Tableau IV : Score de risque hémorragique (Am Heart J, 2006 ; 151 : 713-9).

HEMORR2HAGES	Accidents hémorragiques (H) Nombres de malades (n) H/n	Incidence H (%/an)
0	4/209	1,9
1	11/508	2,5
2	20/454	5,3
3	15/240	8,4
4	9/106	10,4
≥ 5	8/87	12,3
1 604 patients sous warfarine	67 H/1 604	4,9 %/an
660 patients sous aspirine	30 H/660	5,9 %/an
1 527 patients non traités	65 H/1 527	5,1 %/an

Tableau V : Accidents hémorragiques sous AVK en fonction du score HEMORR2HAGES (Am Heart J, 2006 ; 156 : 713-9).

660 par aspirine, 1 527 ne recevant aucun traitement (**tableau V**). L'incidence des accidents hémorragiques augmente avec le chiffre du score HEMORR2HAGES et atteint 12,3 % par an chez des patients traités par AVK lorsque le score est supérieur ou égal à 5. Il est à noter que l'incidence totale des accidents hémorragiques est plus élevée dans le groupe de patients traités par aspirine (5,9 %) que chez les patients traités par AVK (4,9 %) même si la différence n'est pas significative. L'incidence des accidents hémorragiques est de 5,1 % dans le groupe des 1 527 patients ne recevant ni aspirine ni AVK. Les auteurs soulignent que leur score de risque hémorragique est valide chez les patients sous AVK mais également chez les patients sous aspirine ou non traités.

Le score HEMORR2HAGES est donc bien un score de risque hémorragique, mais non spécifique ni du sujet âgé, ni d'un traitement par AVK. Ce travail a l'intérêt de montrer la réalité bien souvent sous-estimée du risque hémorragique de l'aspirine. Une étude a objectivé que, chez des patients chuteurs, le risque d'accident hémorragique est corrélé à la prescription d'aspirine ou de clopidogrel, mais pas d'AVK [12]. Les résultats d'un autre travail montrent que le bénéfice des AVK reste supérieur au risque même chez les patients chuteurs ou à risque élevé de chutes [13]. Des facteurs de risques hémorragiques plus spécifiques au sujet âgé n'ont pas été pris en compte dans le score HEMORR2HAGES : intensité de l'INR, polymédication, absence d'éducation du patient [14].

■ CONCLUSION

Le score de risque embolique CHADS est actuellement celui sur lequel sont basées les recommandations en termes de prévention. Les dernières recommandations (AVK ou aspirine chez les patients CHADS 1) mettent en lumière une question non résolue, celle du "poids" de chaque facteur de risque d'AVC, en particulier l'avancée en âge. En ce qui concerne le score de risque HEMORR2HAGES, il n'est spécifique ni du sujet âgé, ni d'un traitement par AVK, mais a l'avantage de bien montrer la réalité du risque hémorragique sous aspirine, probablement très sous-estimé, en particulier chez le sujet âgé.

Dans l'état actuel des choses, aucun score ne permet de réellement "calculer" le rapport risque/bénéfice des AVK chez le sujet en FA. Reste aux cliniciens à connaître les recommandations, à ne pas surestimer le risque hémorragique des AVK, à ne pas sous-estimer le risque hémorragique de l'aspirine en en surestimant le bénéfice en termes de prévention du risque embolique.

Bibliographie

1. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke. *Arch Intern Med*, 1994 ; 154 : 1 449-57.
2. FANG M, CHEN J, RICH W. Atrial fibrillation in the elderly. *Am J Med*, 2007 ; 120 : 481-7.
3. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W *et al*. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. *JAMA*, 2001 ; 285 : 2 864-70.
4. GAGE BF, YAN Y, MILLIGAN PE *et al*. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 2006 ; 15 : 713-9.
5. GAGE BF, VAN WALRAVEN C, PEARCE L *et al*. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. *Circulation*, 2004 ; 110 : 2 287-92.
6. ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2006 ; 114 : e257-e354.
7. WANG TJ, MASSARO JM, LEVY T *et al*. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. *JAMA*, 2003 ; 290 : 1 049-56.
8. SINGER DE, ALBERS JW, DALEN JE *et al*. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 429S-56S.
9. GO AS, HYLEK EM, CHANG Y *et al*. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *JAMA*, 2003 ; 290 : 2 685-92.
10. The stroke risk in atrial fibrillation working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*, 2007 ; 69 : 546-54.
11. HILEK EM, DANTONIO J, EVANS-MOLINA C. Translating the results of randomized trials into clinical practice. *Stroke*, 2006 ; 37 : 1 075-80.
12. BOND AJ, MOLNAR SJ, LI M *et al*. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*, 2005 ; 3 : 1-6.
13. GAGE BM, BIRMAN DEYCHE, KERZNER R *et al*. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*, 2005 ; 118 : 612-7.
14. KAGANSKY N, KNOBLER H, RIMON E *et al*. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*, 2004 ; 164 : 2 044-50.