

MISE AU POINT

Rythmologie

Quelle est la place des antiagrégants plaquettaires dans la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire ?

RÉSUMÉ : La place des antiagrégants plaquettaires (AAP) dans la prévention des accidents thromboemboliques a diminué avec la publication des dernières recommandations, notamment les recommandations européennes. Celles-ci ne recommandent la prescription des antiagrégants plaquettaires que chez les patients qui refusent ou qui ne tolèrent pas (pour des raisons autres qu'hémorragiques) les anticoagulants (antivitamines K ou anticoagulants directs).

Le rationnel de ces recommandations est basé sur les résultats des études comparant les AAP et les anticoagulants démontrant un bénéfice net des anticoagulants avec une réduction des accidents thromboemboliques. Le risque hémorragique est le même pour les AAP et les anticoagulants. Ces recommandations s'appliquent à tous les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 1.



→ C. LECLERCQ

Service de Cardiologie-
Maladies vasculaires,
CHU Pontchaillou, RENNES.

Dans cet article, nous nous limiterons volontairement à la prescription des antiagrégants plaquettaires pour la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec fibrillation atriale non valvulaire. Les autres indications des antiagrégants plaquettaires pour une autre pathologie cardiovasculaire (coronaropathies, artériopathies...) souvent associées à la fibrillation atriale ne seront pas abordées.

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) ont suscité un vif engouement dans la prévention des accidents thromboemboliques dans la fibrillation atriale (FA) non valvulaire. Si, dans une méta-analyse reprenant 6 essais randomisés et contrôlés totalisant 2900 patients [1], les antivitamines K (AVK) ont démontré leur efficacité dans la prévention des accidents thromboemboliques dans la FA non valvulaire avec une réduction de 64 % (IC 95 % : 49 % à 74 %) des acci-

dents vasculaires cérébraux (AVC) et de 26 % (IC 95 % : 3 % à 43 %) de la mortalité globale, leur utilisation difficile, notamment en raison des interactions médicamenteuses ou alimentaires, d'INR spontanément labile, mais aussi de leur risque hémorragique certain, ont rapidement motivé la communauté médicale à trouver une alternative thérapeutique [2].

Les AAP avec leur simplicité d'utilisation sans adaptation de dose mais aussi leur potentielle efficacité et leur risque hémorragique réputé moindre que les AVK en faisaient une alternative intéressante. De plus, chez les patients à très faible risque embolique, les médecins préféreraient prescrire un AAP plutôt que de ne rien prescrire...

Cependant, les dernières recommandations européennes de la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire n'ont laissé qu'une toute petite place aux AAP dans la prévention des accidents thromboemboliques [2].

Antiagrégant plaquettaire vs placebo dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec FA non valvulaire

Sept essais cliniques indépendants, randomisés et contrôlés ont inclus au total 3 990 patients afin de comparer l'efficacité des AAP, notamment l'aspirine seule, au placebo pour prévenir les accidents thromboemboliques chez les patients en FA [1]. L'aspirine a montré une réduction non significative de 19 % de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) (IC 95 % : -1 % à -35 %). La réduction des AVC avec l'aspirine était en valeur absolue en moyenne de 0,8 % par an en prévention primaire et de 2,5 % par an en prévention secondaire. L'aspirine a réduit de 13 % les AVC avec séquelles neurologiques et de 29 % les AVC sans séquelles neurologiques. En ne considérant que les AVC ischémiques, l'aspirine permettait d'obtenir une réduction de 21 % (IC 95 % : -1 % à 38 %). L'inclusion de toutes les données comparant les AAP au placebo, ou à un groupe sans traitement, aux études contrôlées et randomisées dans une méta-analyse a montré une réduction de 22 % (IC 95 % : 6 % à 35 %) des AVC en faveur de l'aspirine [1].

Il est important de souligner que les doses d'aspirine utilisées dans ces études étaient très variables, allant de 50 à 1 300 mg par jour. Il a été démontré que l'inhibition plaquettaire est presque complète avec des posologies faibles (75 mg). Des doses inférieures à 100 mg sont ainsi recommandées en raison de leur efficacité et de leur meilleure sécurité avec un risque hémorragique plus faible.

L'effet bénéfique de l'aspirine est essentiellement lié à l'étude multicentrique et randomisée SPAF 1 (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) qui a inclus 1 330 patients et montré une réduction de la survenue des AVC de 42 % ($p = 0,02$;

IC 95 % : 9 % à 63 %) avec l'aspirine prescrite à la dose de 325 mg/j contre placebo [3]. Cependant, il a été observé dans cet essai une hétérogénéité du bénéfice de l'aspirine entre les différents bras de cette étude (patients éligibles pour les AVK et patients non éligibles pour les AVK) [4].

L'amplitude de la réduction de la survenue d'AVC avec l'aspirine chez les patients en FA est similaire à celui observé chez les patients vasculaires; les deux pathologies étant fréquemment associées, la question du bénéfice de l'aspirine sur la prévention des accidents thromboemboliques liées à la FA peut se poser [2].

Une étude japonaise randomisée, ayant inclus 871 patients et comparant chez des patients avec FA sur cœur sain l'aspirine à l'absence d'AAP ou d'anticoagulant, a montré une augmentation du risque de survenue des accidents thromboemboliques chez les patients recevant de l'aspirine (3,1 %/an; IC 95 % : 2,1 % à 4,6 % vs 2,4 %/an; IC 95 % : 1,5 % à 3,5 %). De plus, l'aspirine était associée à une augmentation non significative des complications hémorragiques (1,6 % vs 0,4 %) [5].

Une étude suédoise récente, rétrospective, incluant plus de 115 185 patients âgés de plus de 75 ans dont 58 671 sous aspirine et 56 514 sans traitement, a montré des résultats négatifs pour l'aspirine. Au cours d'un suivi de 1,5 an, un traitement par aspirine était associé à une augmentation des AVC ischémiques et des événements thromboemboliques [6].

Antiagrégant plaquettaire vs anti-vitamine K dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec FA non valvulaire

Neuf études randomisées comparant les AVK et l'aspirine ont montré le bénéfice incontestable des AVK sur

la prévention des accidents thromboemboliques avec une réduction significative de 39 % [2, 7]. L'étude BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*) a montré que, chez les patients de plus de 75 ans, les AVK réduisaient significativement le critère primaire associant AVC fatals ou avec séquelles graves ou accidents thromboemboliques non cérébraux (RR: 0,48; IC 95 % : 0,28 à 0,80; $p = 0,003$) [8]. Les mêmes données ont été retrouvées chez des octogénaires, avec une augmentation significative des complications hémorragiques [9].

L'association de deux antiagrégants plaquettaire n'a pas montré non plus de bénéfice sur les AVK dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec FA. Une étude randomisée, ayant inclus 6 706 patients et comparant une double antiagrégation plaquettaire à la warfarine, a montré une supériorité de la warfarine sur les accidents thromboemboliques ou infarctus du myocarde ou décès vasculaire (RR: 1,44; IC 95 % : 1,18 à 1,76; $p = 0,0003$), sans différence entre les deux groupes pour les complications hémorragiques [10]. Cependant, ce bénéfice n'était observé que chez les patients ayant un INR dans la zone thérapeutique dans plus de 58 % du temps, soulignant déjà la difficulté d'obtenir un INR dans la zone thérapeutique [11].

Double antiagrégation plaquettaire vs simple antiagrégation dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec FA non valvulaire

Une étude randomisée, ayant inclus 7 554 patients, a montré qu'une double antiagrégation plaquettaire était supérieure à l'aspirine seule, avec une réduction significative des accidents thromboemboliques de 11 % (RR: 0,89;

MISE AU POINT

Rythmologie

IC 95 % : 0,81 à 0,98; p = 0,01), essentiellement liée à la réduction des AVC de 28 % (RR : 0,72; IC 95 % : 0,62 à 0,83; p < 0,001), mais au prix de complications hémorragiques plus importantes (2 % vs 1,3 %) [12].

Antiagrégant plaquettaire versus anticoagulants oraux directs dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec FA non valvulaire

Une étude randomisée a comparé l'aspirine à un AOD chez 5 599 patients ayant une FA non valvulaire, au moins un facteur de risque d'AVC et non éligibles pour un traitement par AVK [13]. Les doses d'aspirine étaient de 80 à 325 mg par jour. Le taux de survenue d'AVC ou d'accident thromboembolique systémique était significativement plus faible dans le groupe AOD (1,6 %/an vs 3,7 %/an, HR pour l'AOD : 0,45; IC 95 % : 0,32 à 0,62; p < 0,001). Le taux d'hémorragie intracrânienne était identique dans les deux groupes, 0,4 % par an, et le taux de complications hémorragiques identique (aspirine : 1,2 %/an; AOD : 1,5 %/an). Cette étude a été interrompue prématurément en raison du bénéfice de l'AOD sur la survenue d'AVC, sans augmentation des complications hémorragiques majeures [13].

Quelle est la place des AAP dans les recommandations internationales ?

Toutes les recommandations ont réduit la place des AAP dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec fibrillation atriale non valvulaire.

Dans les recommandations européennes publiées en 2012, la place des AAP est limitée aux patients qui refusent les anticoagulants (les AVK ou les anticoa-

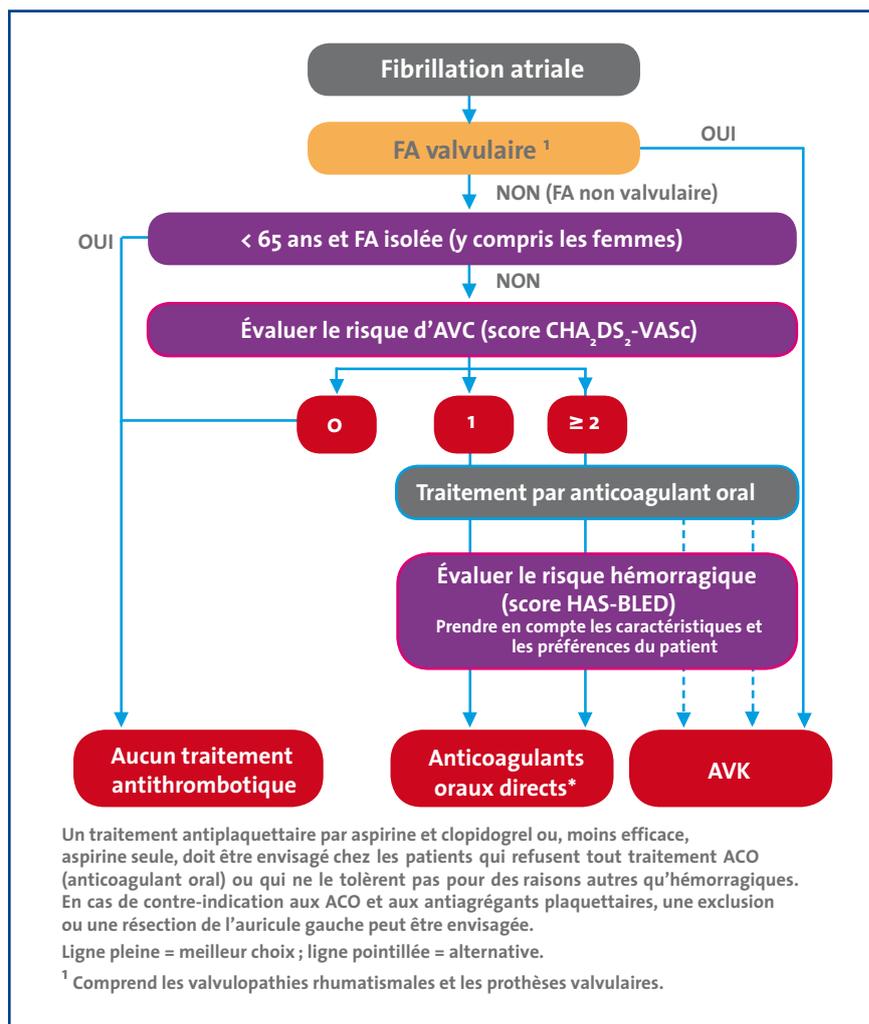


FIG. 1 : Choix du traitement anticoagulants dans la FA selon les recommandations de l'ESC.

gulants oraux directs) ou qui les tolèrent mal. Il est également mentionné que le risque hémorragique des AAP (double antiagrégation plaquettaire ou aspirine seule) est similaire à celui des AVK [2]. Chez les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc égal à 0, les recommandations européennes sont pour l'abstention thérapeutique y compris pour les AAP (fig. 1).

Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP), publiées en 2012, recommandent l'utilisation des anticoagulants (AVK ou AOD) plutôt que les AAP (double antia-

grégation plaquettaire ou aspirine seule) chez les patients avec un score CHADS₂ égal ou supérieur à 1 [14]. Si le score CHADS₂ est égal à 0, les recommandations de l'ACCP sont aussi pour l'abstention thérapeutique. En revanche, si le patient souhaite un traitement, une stratégie antithrombotique par AAP (double antiagrégation plaquettaire ou aspirine seule) sera privilégiée [14].

Enfin, les dernières recommandations de l'AHA/ACC/HRS publiées en 2014 sont concordantes pour les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc égal ou supérieur à 2 recommandant les anti-

POINTS FORTS

- ➔ Toutes les recommandations ont réduit la place des AAP dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients ayant une FA non valvulaire.
- ➔ Antiagrégants plaquettaires uniquement en cas de refus du patient de prendre des anticoagulants.
- ➔ Selon les études disponibles à ce jour, les AAP se montrent moins efficaces que les anticoagulants dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients ayant une FA et avec un risque hémorragique similaire à celui des anticoagulants.
- ➔ En cas de prescription d'antiagrégants plaquettaires, une double antiagrégation plaquettaire doit être privilégiée.

coagulants (AVK ou AOD) [15]). Pour les patients ayant un score CHA₂DS₂-VASc à 1, ces recommandations laissent le choix entre l'absence thérapeutique ou un traitement par anticoagulants ou par aspirine.

Bibliographie

1. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007;146:857-867.
2. CANN AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al*. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012;14:1385-1413.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation*, 1991;84:527-539.
4. HART RG, PEARCE LA, ROTHBART RM *et al*. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:183-187.
5. SATO H, ISHIKAWA K, KITABATAKE A *et al*. Low-dose aspirin for prevention of stroke

in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke*, 2006;37:447-451.

6. SJALANDER S, SJALANDER A, SVENSSON PJ *et al*. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*, 2014;16:631-638.
7. CANN AJ, KIRCHHOF P, LIP GY *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010;12:1360-1420.
8. MANT J, HOBBS FD, FLETCHER K *et al*. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFATA): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2007;370:493-503.
9. RASH A, DOWNES T, PORTNER R *et al*. A randomised controlled trial of warfarin

in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*, 2007;36:151-156.

10. CONNOLLY S, POGUE J, HART R *et al*. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367:1903-1912.
11. CONNOLLY SJ, POGUE J, EIKELBOOM J *et al*. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*, 2008;118:2029-2037.
12. CONNOLLY SJ, POGUE J, HART RG *et al*. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;360:2066-2078.
13. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C *et al*. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
14. GUYATT GH, AKL EA, CROWTHER M *et al*. for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141:7S-47S.
15. JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014 online.

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

* La prescription des AOD, dans cette indication, est préconisée en 2^e intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (Commission de la Transparence-HAS).

Avant toute prescription, se reporter aux RCPs des produits et aux recommandations des autorités de santé.