

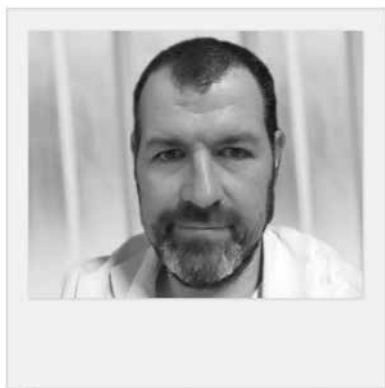
REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

Quelle stratégie antithrombotique après fermeture d'auricule gauche dans la fibrillation atriale ?

RÉSUMÉ : Dans le cadre de la prévention des accidents thromboemboliques artériels associés à la fibrillation atriale (FA), il s'est récemment développé une procédure d'occlusion percutanée de l'auricule gauche, structure la plus impliquée statistiquement dans la genèse des thrombi. La faisabilité de la procédure et la validité du concept sont désormais entérinés.

Néanmoins, l'indication de la procédure au vu des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) et des autres autorités de santé européennes est la contre-indication définitive aux anticoagulants oraux dans le cadre d'une FA à haut risque thromboembolique, situation dans laquelle nous manquons de données. Dans ce groupe de patients, la prescription d'antithrombotiques en post-procédure, afin d'éviter la thrombose de prothèse, est cruciale et repose sur une décision multidisciplinaire. L'échographie transœsophagienne (ETO) à J45 de la procédure est essentielle.



→ F. BRIGADEAU
Service de Cardiologie, CHRU, LILLE.

Le risque d'accident thromboembolique (ATE) dans la fibrillation atriale (FA) est multiplié par 5. Ce chiffre revêt une variabilité importante selon que le patient a un ou plusieurs facteurs de risque prothrombotique associé : c'est le score de CHA₂DS₂-VASc. En FA, les patients ont, dans leur oreillette gauche (OG), les éléments nécessaires à la triade de Virchow, à savoir l'activation de la coagulation, la stase sanguine et les lésions endothéliales. Pour diminuer la propension de thrombose atriale gauche et donc d'ATE, il faut prescrire des anticoagulants oraux (les antiagrégants n'ont pas un rapport efficacité/sécurité suffisant dans ce contexte) quand le score de CHA₂DS₂-VASc excède 1.

L'auricule est un appendice atrial situé à la face antérolatérale de l'OG, entre la mitrale et la veine pulmo-

naire supérieure gauche. C'est la zone la plus propice à la constitution de cette thrombose, même si elle est non exclusive. L'hypothèse initiale sur laquelle repose la fermeture percutanée est d'occlure cet appendice afin de réduire le risque d'ATE et d'éviter ainsi aux patients l'exposition à un traitement anticoagulant oral définitif dont on sait qu'il majore le risque de saignement grave.

Ce concept a été validé par l'étude PROTECT-AF [1], qui a montré la non-infériorité de l'implantation d'un dispositif d'occlusion (Watchman) par rapport à un groupe de patients placés sous anti-vitamine K. Les résultats à long terme confirment, et même renforcent, les résultats initiaux. Actuellement, il y a essentiellement deux types de prothèses implantées en Europe : le Watchman (Boston Scientific) et l'Amulet (St-Jude Medical).

Pourquoi placer les patients sous antithrombotiques après implantation ?

Les prothèses sont implantées par voie transseptale percutanée sous anesthésie générale. La prothèse est déployée dans l'auricule, après vérification de la solidité de son ancrage et de son étanchéité. Sa libération se fait en dévissant le câble situé au centre de la prothèse. Ces prothèses sont en Nitinol, parfois recouvertes de Dacron. L'une des faces endoatriales de la prothèse est donc exposée au flux sanguin atrial en post-procédure. Cette face va progressivement s'endothélialiser. Sur des modèles animaux canins, la durée médiane de recouvrement était de 45 jours [2]. C'est au cours de cette période que la thrombose de prothèse est possible, particulièrement au niveau du pas de vis central. C'est l'une des raisons du suivi systématique par échographie au 45^e jour. Dans l'étude PROTECT-AF, une image de thrombus en surface de prothèse [3] a été découverte à l'ETO de contrôle systématique chez 20 des 478 patients (4,2 %) implantés. Sur ces 20 patients, 3 ont eu des symptômes en rapport avec un accident thromboembolique. Les autres patients sont restés asymptomatiques. Sur ces données, il est conclu que le risque thromboem-

bolique est faible dans cette complication. Toutefois, les effectifs sont trop modestes pour conclure de façon définitive sur le risque thromboembolique de cette complication.

La période la plus critique est donc le mois ou les deux mois qui suivent la procédure. Les patients doivent avoir une ETO de contrôle 45 jours après l'implantation (**fig. 1 et 2**). Cette ETO est déterminante pour la décision thérapeutique concernant le traitement antithrombotique.

Quel traitement pour quel patient ?

Rappelons que la HAS [4] recommande une discussion multidisciplinaire sur l'indication (caractère définitif de la contre-indication aux anticoagulants oraux) et la prise en charge post-procédure de l'occlusion de l'auricule. Les cardiologues, grands prescripteurs de traitements antithrombotiques, sont très rarement amenés à gérer les complications de ces traitements, qui sont essen-

tiellement les saignements intracrâniens, les hémorragies digestives et les hémorragies musculaires (hématomes de psoas, rétropéritonéal, de cuisse...). Le médecin le plus à même de statuer sur le risque éventuel d'une récurrence hémorragique après un premier accident est donc le médecin spécialiste de l'hémorragie constatée, avec lequel la décision de l'implantation et du traitement antithrombotique devra être discutée.

On peut néanmoins dégager plusieurs grandes situations cliniques :

1. Cas particuliers des AVC itératifs sous anticoagulants

Après avoir éliminé les causes secondaires de thromboses (hémopathie, néoplasie sous-jacente...), il arrive à certains patients d'avoir des récurrences d'AVC sous anticoagulation efficace. L'option d'un anticoagulant oral direct, comme l'apixaban ou le dabigatran, qui ont montré une supériorité aux AVK, se discute dans ce contexte. On peut également proposer une occlusion de l'auricule avec maintien au long cours de l'anti-

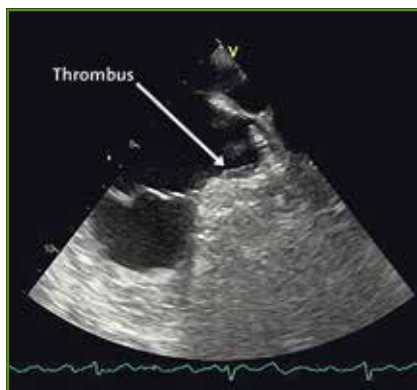


Fig. 1 : ETO chez un patient ne recevant que de l'aspirine 75 mg/jour, à J45. Thrombus de 5 mm à la surface de la prothèse de type Watchman 24 mm. Disparition du thrombus en 6 semaines d'anticoagulation efficace.

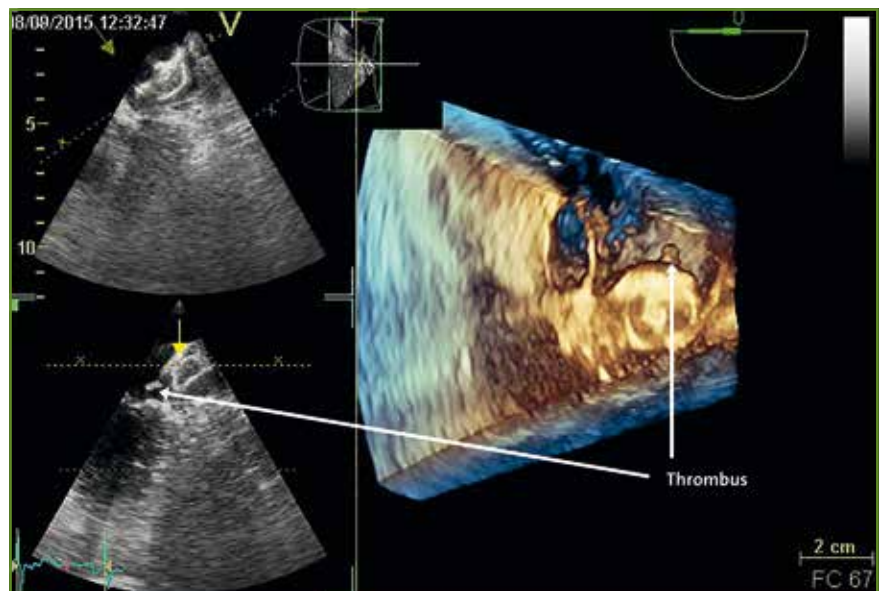


Fig. 2 : ETO 3D à J45 de la procédure. Thrombus en bordure de disque externe sur une prothèse de type Amulet 20 mm. Patient sous aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg depuis l'implantation. Remise sous anti-vitamine K avec contrôle ETO prochainement.

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

coagulation orale bien qu'en la matière il n'y ait pas de travaux spécifiques.

2. L'occlusion de l'auricule en alternative aux anticoagulants

La HAS recommande de ne pas proposer l'occlusion de l'auricule dans ce contexte, arguant d'un niveau de preuve encore trop modeste (PROTECT-AF) alors que les anticoagulants oraux (directs ou non) ont été utilisés avec succès dans des études portant sur plusieurs milliers de patients.

En revanche, un certain nombre de patients ont une contre-indication au long cours aux anticoagulants en raison d'un risque hémorragique élevé, mais peuvent être soumis aux anticoagulants sur une période de 6 semaines post-procédure. Dans ce cas de figure, on peut proposer le traitement antithrombotique post-procédure issu de PROTECT-AF, à savoir : 45 jours d'AVK avec un INR entre 2 et 3, puis double traitement antiplaquettaire aspirine 81 mg (75 mg en pratique en France) et clopidogrel 75 mg pour 6 mois, puis aspirine seule. On range dans cette catégorie, par exemple, les patients victimes d'un hématome intracérébral spontané lobaire.

Cette option thérapeutique, si elle est envisageable, est toujours souhaitable. Rappelons que la majorité des implantations réalisées en France sont faites pour une population de patients à très haut risque thromboembolique. Par ailleurs, un des facteurs limitant la procédure est sa iatrogénie potentielle. Il faut donc minimiser, autant que faire se peut, le risque d'AVC par thrombose externe de prothèse avant endothélialisation.

3. Les patients ne pouvant pas avoir d'anticoagulants oraux

L'étude ASAP [5] a enrôlé 150 patients avec contre-indication permanente et définitive aux anticoagulants oraux. La raison de la contre-indication aux

POINTS FORTS

- ➞ La procédure d'occlusion d'auricule doit être suivie si possible d'un traitement anticoagulant pour une durée de 45 jours, reconductible en fonction des données échographiques transœsophagiennes.
- ➞ Certains patients ayant une contre-indication formelle aux anticoagulants peuvent être temporairement traités par l'association aspirine-clopidogrel, respectivement à 75 mg et 75 mg.
- ➞ Chaque patient doit bénéficier d'une discussion multidisciplinaire préalable à la procédure pour établir *a priori* la stratégie antithrombotique post-procédure.
- ➞ Le niveau de preuve dans ce contexte est faible et ouvert à de nombreux travaux en perspective.

anticoagulants oraux était, dans 93 % des cas, un antécédent de saignement majeur contre-indiquant les anticoagulants au long cours. Il s'agit par ailleurs d'une population à haut risque thrombotique (score de CHA₂DS₂-VASC médian à 4,4 ± 1,7). Le résultat principal de l'étude est un taux d'événement réduit de 75 % dans le groupe implanté d'un système Watchman par rapport à un risque théorique identique d'une population appariée au score de CHADS₂. En post-procédure, il était proposé une double antiagrégation plaquettaire aspirine-clopidogrel, respectivement à 75 mg et 75 mg pour une durée de 6 mois, puis l'aspirine seule. Il n'y a pas de rationnel évident pour proposer une double antiagrégation plaquettaire en lieu et place d'une anticoagulation orale. Dans l'essai comparatif AVK vs association aspirine-clopidogrel ACTIVE-W [6], le risque hémorragique de l'antiagrégation plaquettaire était identique à celui des AVK pour les saignements majeurs et intracrâniens, mais en défaveur de l'antiagrégation pour les saignements toutes causes et les saignements mineurs sur un suivi médian de 1,3 an. C'est néanmoins la préconisation des groupes d'experts sur le Watchman et également la thérapeutique proposée dans les registres des prothèses de type ACP [7].

4. Les patients ne pouvant recevoir de thérapeutique antithrombotique

La décision se fait au cas par cas avec le praticien qui prend en charge habituellement les complications hémorragiques du patient. L'étude ASAP, dans ce contexte, plaide pour une procédure d'occlusion si le risque thrombotique de la FA est important. Reconnaissons que nous manquons de données randomisées intervention vs pas d'intervention dans ce contexte. Cette situation est assez rare mais pas exceptionnelle.

5. Stratégie au-delà de l'ETO du 45^e jour

Les éléments qui doivent faire discuter la prolongation du traitement antithrombotique au-delà du 45^e jour sont la présence d'une fuite périprothétique de diamètre (arbitrairement choisi à 5 mm) et la présence d'un thrombus en surface de prothèse.

L'indication actuelle validée par les recommandations de la HAS concerne les patients définitivement contre-indiqués aux anticoagulants. On préconise, dans ce contexte, de maintenir le traitement anticoagulant aussi longtemps que le thrombus ou la fuite reste visible en ETO, laquelle doit donc être

répétée à 6 semaines d'intervalle. Cette situation, en plus de l'inconfort majeur que représentent les ETO itératives, est donc hautement à risque dans ce groupe de patients à la prise en charge difficile. Pour l'éviter, il faut donc, le plus souvent possible, maintenir 45 jours d'anticoagulants.

En l'absence de fuite ou de thrombus, le traitement à poursuivre est si possible et/ou indiqué de l'aspirine seule à 75 mg ou sinon aucun traitement antithrombotique.

Conclusion

Il existe une différence substantielle entre les études proposées dans l'occlusion de l'auricule gauche (essentielle en alternative aux AVK), la pratique clinique et les recommandations nationales. La très grande majorité des patients implantés a une contre-indication formelle aux anticoagulants au long cours. Cette différence se traduit directement par le manque de données fiables pour

la prise en charge des patients au décours de la procédure en ce qui concerne le traitement antithrombotique. Il ressort néanmoins des groupes d'experts [8] qu'il faut, autant que faire se peut, poursuivre le traitement anticoagulant le plus souvent possible jusqu'à l'ETO de contrôle à J45. À défaut, on choisit l'association aspirine-clopidogrel 75/75. Le temps d'une étude randomisée comparant la procédure d'occlusion à l'absence de procédure chez les patients contre-indiqués aux traitements anticoagulants est venu.

Bibliographie

- HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009;374:534-542.
- SICK PB, SCHULER G, HAUPTMANN KE *et al.* Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1490-1495.
- REDDY VY, HOLMES D, DOSHI SK *et al.* Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011;123:417-424.
- Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcatéter. Saint-Denis La Plaine:HAS;2014.
- REDDY VY, MÖBIUS-WINKLER S, MILLER MA *et al.* Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2551-2556.
- ACTIVE Investigators, CONNOLLY SJ, POGUE J *et al.* Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;360:2066-2078.
- TSIKAS A, SHAKIR S, GAFOOR S *et al.* Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 2015;10. pii: 20140825-01. doi: 10.4244/EIJY15M01_06 [Epub ahead of print].
- Anticoagulation strategies before, during and after left atrial appendage occlusion procedures. Speakers and proctors meeting notes. Frankfurt 11 avril 2014.

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

Nouvelle étude pour Xarelto

Le laboratoire Bayer vient d'annoncer les résultats de l'étude XALIA chez 5 142 patients suivis pendant 12 mois et présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) associée ou non à une embolie pulmonaire (EP). Cette étude a montré de faibles taux d'événements hémorragiques majeurs et de récides d'événements thromboemboliques veineux (ETE) avec Xarelto (rivaroxaban). Les résultats de cette étude ont été présentés au congrès annuel 2015 de l'ASH et XALIA a également été acceptée pour publication dans le *Lancet Haematology*.

Dans cette analyse, des événements hémorragiques majeurs ont été observés chez 0,8 % des patients du groupe rivaroxaban et 2,1 % des patients du groupe recevant le traitement anticoagulant habituel (HR ajusté sur le score de propension 0,77; IC 95 % : 0,40-1,50; p = 0,44) et des récides d'ETE se sont produites chez respectivement 1,4 % et 2,3 % des patients (HR ajusté sur le score de propension 0,91; IC 95 % : 0,54-1,54; p = 0,72). La mortalité toutes causes confondues a concerné 0,4 % des patients du groupe rivaroxaban versus 3,4 % des patients du groupe recevant le traitement anticoagulant habituel (HR ajusté sur le score de propension 0,51; IC 95 % : 0,24-1,07; p = 0,07). Par ailleurs, XALIA a confirmé des durées d'hospitalisation plus courtes avec le rivaroxaban versus le traitement anticoagulant habituel.

Ces études complètent le vaste programme de développement du rivaroxaban, qui devrait inclure au final plus de 275 000 patients dans les études cliniques et les études en condition réelle d'utilisation.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Bayer