

Stratégies antithrombotiques dans la fibrillation auriculaire : cas général

Les recommandations de 2010 de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA) proposent une stratégie antithrombotique reposant sur l'évaluation du risque embolique avec un nouveau score de risque, le score CHA₂DS₂-VASc, en parallèle à l'évaluation du score de risque hémorragique, avec aussi un nouveau score, le score HAS-BLED (la signification de ces termes et leurs modalités d'emploi seront précisées dans cet article).

Le score CHA₂DS₂-VASc augmente nettement le nombre de patients qui vont justifier d'un traitement anticoagulant. Le score HAS-BLED tend à en restreindre plus modérément le nombre, non plus en fonction de critères d'inefficacité du traitement mais essentiellement en fonction de critères de risque hémorragique. Si ces recommandations font une large part aux anticoagulants, elles soulignent les limites de l'aspirine pour la prévention du risque embolique.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans cet article, nous suivrons les grandes lignes proposées dans les recommandations et en distinguerons certains grands principes, l'évaluation du risque embolique et donc le score CHA₂DS₂-VASc, les fondements du traitement antithrombotique, les éléments du choix de la stratégie antithrombotique et sa modulation par l'évaluation du risque hémorragique et donc par l'évaluation du score HAS-BLED.

De quelques principes généraux

En matière de prévention du risque embolique, les recommandations de

2010 de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge de la FA reposent sur quelques principes généraux dont certains sont rappelés :

- la stratégie antithrombotique doit être la même que le patient ait un *flutter* auriculaire ou une FA et quel qu'en soit le type : paroxystique, persistante ou permanente,
- le risque embolique comme le risque hémorragique doivent être régulièrement réévalués,
- le bénéfice relatif de l'aspirine diminue avec l'augmentation de l'âge des patients, alors que celui des AVK ne varie pas avec l'âge. De ce fait, le bénéfice absolu des AVK augmente avec l'augmentation d'âge des patients.

Enfin, dans le texte de recommandations, le terme AVK (pour antivitamine K) est peu utilisé, sauf à dessein et c'est souvent le terme anticoagulant qui est employé. Il est probable que ce

soit l'arrivée prochaine de nouveaux anticoagulants (anti-Xa et antithrombine) qui est à l'origine de l'emploi de l'expression anticoagulants oraux plutôt que de celle d'antivitamine K.

Il est ainsi possible de comprendre entre les lignes que, dans l'attente de nouvelles recommandations qui permettront de préciser la place respective des différentes stratégies d'anticoagulation par voie orale, lorsque est utilisé le terme d'anticoagulants oraux plutôt que celui d'AVK, cela peut s'appliquer indistinctement aux AVK ou aux nouveaux anticoagulants oraux lorsqu'ils auront une indication dans la FA. Les résultats de l'étude RE-LY ayant évalué le dabigatran (une antithrombine) étant disponibles à l'époque où ces recommandations ont été rédigées, une modalité d'emploi possible de cette molécule, lorsqu'elle aura reçu l'AMM, est indiquée.

L'évaluation du risque embolique : le VASc ajouté au CHADS2

1. Les raisons d'un choix

Le score CHADS2, proposé comme moyen principal d'évaluation du risque embolique dans les recommandations précédentes pour la prise en charge de la FA, datant de 2006, ne prend pas en compte plusieurs marqueurs de risque pouvant influencer de façon notable sur le risque embolique. Le texte de recommandations, plutôt que de préciser les éléments ayant validé le nouveau score d'évaluation du risque embolique proposé et dénommé CHA2DS2-VASc, rappelle que les éléments ajoutés dans le VASc tiennent compte des résultats de plusieurs études d'observation.

Ainsi, la présence d'une maladie vasculaire athérosclérotique peut contribuer à l'augmentation du risque d'AVC dans la FA. Un antécédent

d'infarctus du myocarde est un critère ayant été associé à une augmentation du risque thrombo-embolique dans presque toutes les études (mais pas dans toutes). Cependant, il n'a pas été mis en évidence de relation entre le diagnostic d'angor et le risque embolique, probablement parce que ce diagnostic n'était pas toujours en rapport avec une maladie coronaire avérée. La FA confère un mauvais pronostic aux patients ayant une artérite des membres inférieurs et la présence de plaques aortiques complexes de l'aorte descendante en échographie est un marqueur de risque indépendant d'AVC et d'accident embolique. Enfin, en présence d'une FA, la femme a un risque embolique supérieur à celui de l'homme et l'association entre âge et risque embolique est un continuum avec une augmentation du risque déjà nette à partir de l'âge de 65 ans et majeure au-delà de l'âge de 75 ans.

De ce fait, il a été proposé un nouveau score de risque dénommé CHA2DS2-

VASc, prenant en compte ces marqueurs de risque et distinguant trois catégories d'âge : au moins égal à 75 ans, entre 65 et 74 ans et inférieur à 65 ans (**voir encadré**).

2. Utilisation en pratique

Le score CHADS2 reste un outil simple, rapide et largement utilisé, qui est préconisé pour la première évaluation du risque thrombo-embolique. Ainsi, chez les patients dont le score de risque est au moins égal à 2, un traitement anticoagulant chronique avec un AVK est recommandé à une posologie permettant d'obtenir un INR à 2,5 (ou entre 2,0 et 3,0), sauf contre-indication.

Dans une première approche, il pourrait donc être recherché les trois éléments qui vont être une indication aux anticoagulants parce qu'ils sont des facteurs de risque embolique majeurs :

– un âge égal ou supérieur à 75 ans,

LE SCORE CHA2DS2-VASc

CHA2DS2-VASc est un acronyme reprenant les initiales des mots anglais constituant les marqueurs de risque majeurs (ceux suivis d'un 2 dans l'acronyme) et non majeurs, devant être recherchés chez un patient ayant une FA afin d'évaluer son risque thrombo-embolique. Ce score permet de guider le choix de la stratégie antithrombotique : abstention, aspirine ou anticoagulation, cette dernière étant à proposer dès que le score est au moins égal à 2, voire préférentiellement en cas de score égal à 1.

Les éléments constituant le CHA2DS2-VASc sont les suivants :

- **C** (pour *congestive heart failure*) : insuffisance cardiaque, notamment dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère définie arbitrairement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 % ;
- **H** (pour *hypertension*) : hypertension artérielle ;
- **A2** (pour *age*) : âge égal ou supérieur à 75 ans (d'emblée affecté de 2 points) ;
- **D** (pour *diabetes*) : diabète ;
- **S2** (pour *stroke*) : antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique (d'emblée affecté de 2 points) ;
- **V** (pour *vascular disease*) : maladie vasculaire définie par un antécédent d'infarctus du myocarde, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs incluant un antécé-

dent de revascularisation ou d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite ;

- **A** (pour *age*) : âge compris entre 65 et 74 ans ;
- **S** (pour *sex*) : sexe féminin.

Dans la FA non valvulaire, l'âge égal ou supérieur à 75 ans et des antécédents emboliques étant des facteurs de risque embolique majeurs, il est proposé de rechercher ces deux éléments en premier : si l'un est présent, l'évaluation du risque peut s'arrêter là, car il y a d'emblée indication aux anticoagulants.

Si aucun de ces facteurs n'est présent, il faut alors continuer la recherche jusqu'à ce que deux facteurs de risque embolique non majeurs soient présents, ce qui, de nouveau, pose l'indication des anticoagulants.

La recherche de plaques athéromateuses aortiques et/ou d'une dysfonction ventriculaire gauche justifie le recours à une échocardiographie, ce qui renforce la nécessité de pratiquer cet examen au moins pour l'évaluation du risque embolique chez les patients dont le score est inférieur à 2 au terme de l'évaluation simplement clinique. Chez les patients dont l'aorte est mal visualisable et dont le score est inférieur à 2, l'utilisation du score CHA2DS2-VASc incite donc à pratiquer une échographie transœsophagienne.

RECOMMANDATIONS ESC

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

– un antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique,
– une maladie valvulaire cardiaque (rétrécissement mitral ou valve cardiaque prothétique), élément qui définit une fibrillation auriculaire valvulaire.

Si ces éléments ne sont pas présents, il est alors proposé de rechercher les facteurs de risque embolique non majeurs et d'utiliser l'acronyme CHA₂DS₂-VASc pour en faire la liste et ne pas les oublier. Dans cet acronyme, le A (pour *age*) désigne un âge supérieur à 75 ans (critère qui est affecté de 2 points) et le S (pour *stroke*) un antécédent thrombo-embolique systémique. La recherche de ces critères ayant fait partie de la première étape, il convient donc de rechercher les critères non suivis d'un 2, qui chacun sont affectés de 1 point :

– C (pour *congestive heart failure*) : insuffisance cardiaque, notamment dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère définie arbitrairement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 %,

– H (pour *hypertension*) : hypertension artérielle,
– D (pour *diabetes*) : diabète,
– V (pour *vascular disease*) : maladie vasculaire définie par un antécédent d'infarctus du myocarde, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs, incluant un antécédent de revascularisation ou d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite,
– A (pour *age*) : âge compris entre 65 et 74 ans,
– S (pour *sex*) : sexe féminin.

L'association de ces facteurs de risque non majeurs augmente le risque embolique, et, dès que deux de ces facteurs sont présents, le risque est suffisamment élevé pour justifier un traitement anticoagulant.

L'évaluation du risque hémorragique

L'évaluation du risque hémorragique fait partie de l'évaluation d'un patient avant de débiter un traitement anti-

coagulant. Bien que les AVK soient proposés à des patients de plus en plus âgés, le risque d'hémorragie intracérébrale est plus faible actuellement que dans le passé, variant de 0,1 à 0,6 % dans les études récentes. Cela peut être la conséquence d'une anticoagulation moins forte, ou mieux adaptée ou d'un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle. Le risque d'hémorragie intracrânienne augmente à partir d'INR supérieurs à 3,5, sans augmentation significative du risque pour des INR compris entre 2,0 et 3,0.

Plusieurs scores de risque hémorragique ont été validés chez les patients sous AVK, mais tous répartissent différemment les patients dans les catégories de risque élevé, modéré ou faible. Il est raisonnable d'envisager que le risque d'hémorragie majeure est équivalent sous aspirine ou sous AVK, notamment chez les sujets âgés. Le risque hémorragique attribuable aux chutes semble exagéré en pratique, puisqu'il a été calculé qu'il faudrait au moins 300 chutes par an pour que le risque d'hémorragie intra-

LE SCORE DE RISQUE HÉMORRAGIQUE HAS-BLED

Le score de risque hémorragique HAS-BLED proposé par l'ESC est un acronyme dont chaque lettre qui le compose est l'initiale d'un critère à rechercher chez un patient ayant une FA afin de quantifier son risque hémorragique. Les critères constituant le score HAS-BLED sont :

- **H** (pour *hypertension*) : hypertension artérielle, c'est-à-dire pression artérielle systolique supérieure à 160 mm Hg ;
- **A** (pour *abnormal renal/liver function*) : altération de la fonction rénale (c'est-à-dire dialyse, ou créatininémie supérieure à 200 mmol/L) ou hépatique (c'est-à-dire une maladie hépatique telle une cirrhose ou une preuve biologique d'une altération de la fonction hépatique comme une bilirubine supérieure à 2 fois les valeurs supérieures de la normale en association avec des transaminases supérieures à 3 fois les valeurs supérieures de la normale), chacun de ces éléments étant affecté d'un score de 1 ;
- **S** (pour *stroke*) : antécédent d'AVC ou d'AIT ;
- **B** (pour *bleeding history or predisposition*) : antécédent d'hémorragie ou prédisposition hémorragique (diathèse hémorragique, anémie) ;
- **L** (pour *labile INR*) : difficulté à obtenir un INR stable (c'est-à-dire un INR dans les valeurs cibles moins de 60 % du temps d'exposition aux AVK) ;
- **E** (pour *elderly*) : âge élevé, c'est-à-dire supérieur à 65 ans ;

- **D** (pour *drugs/alcohol concomitantly*) : utilisation concomitante de traitements augmentant le risque hémorragique (comme l'aspirine, les AINS) et/ou d'alcool, chacun de ces éléments étant affecté d'un score de 1.

Le score HAS-BLED comprend sept critères, dont deux sont multiples, et peut donc prendre une valeur comprise entre 0 et 9. L'évaluation de ce score repose sur des données cliniques mais aussi biologiques (fonction rénale et hépatique). Il doit être régulièrement évalué, car il peut changer, notamment concernant la stabilité de l'INR, l'âge, les traitements associés.

Un score supérieur à 3 est associé à un risque hémorragique élevé et doit conduire à réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement antithrombotique. Il est à noter que plusieurs des critères indiquant une augmentation du risque hémorragique sont aussi des critères indiquant une augmentation du risque embolique et qu'un choix simple n'est pas permis dans de nombreux cas.

Dans le texte de recommandation, il n'a pas été proposé de valeur de score au-delà duquel l'arrêt des anticoagulants s'impose, le choix étant laissé à l'appréciation du médecin.

crânienne dépasse le bénéfice de la prévention des AVC sous AVK.

A partir des 3 978 patients de la cohorte *EuroHeart Survey*, il a été possible d'établir un nouveau score de risque hémorragique dénommé HAS-BLED (**voir encadré**). Il semble raisonnable d'utiliser le score HAS-BLED pour évaluer le risque hémorragique des patients en FA. Un score de risque au moins égal à 3 indique un risque hémorragique élevé, et des précautions et une évaluation régulière du patient sont alors nécessaires, qu'il reçoive des anticoagulants oraux ou de l'aspirine.

INR optimal

Le degré d'anticoagulation est et doit être évalué par l'INR qui doit être compris entre 2,0 et 3,0 : des valeurs inférieures sont associées à une augmentation du risque embolique et des valeurs supérieures à une augmentation du risque hémorragique.

Un des nombreux problèmes avec les AVK est qu'il y a de grandes variations interindividuelles et intra-individuelles d'INR. Cela est dû à des facteurs génétiques et à de nombreuses interactions, avec notamment d'autres médicaments, l'alimentation et la consommation d'alcool. Dans les essais thérapeutiques contrôlés, il a ainsi été montré que le temps passé dans les valeurs cibles d'INR est de 60 à 65 % du temps d'exposition aux AVK, ces valeurs pouvant chuter à moins de 50 % dans les registres. De fait, avoir un INR seulement 60 % du temps dans les valeurs cibles peut annuler complètement le bénéfice du traitement par AVK.

Alors que des INR cibles plus bas (1,8 à 2,5) ont été proposés chez les patients les plus âgés, cela ne repose pas sur des preuves cliniques. Les

études de cohorte suggèrent même que le risque d'AVC est multiplié par 2 lorsque l'INR est compris entre 1,5 et 2,0 par rapport à son maintien au-dessus de 2,0. **Un INR inférieur à 2,0 n'est pas recommandé.**

Le dépistage des variants génétiques influençant l'effet des AVK (le gène du cytochrome P450 2C9 et le *vitamin K epoxide reductase complex 1 gene* ou VKORC1) ne sont pas recommandés en pratique, car cette stratégie paraît avoir un rapport coût-efficacité non favorable chez la plupart des patients, à l'exception des patients dont le risque hémorragique est élevé et chez qui un traitement par AVK est indiqué.

L'autosurveillance de l'INR peut être envisagée chez les patients qui le souhaitent et qui paraissent physiquement et psychologiquement capables d'effectuer une telle autosurveillance ou chez qui un fournisseur de soins désigné peut apporter une aide. Un entraînement à cette pratique par un fournisseur de soins compétent est un élément important et préalable et les patients doivent pouvoir rester en contact avec un médecin désigné lorsqu'ils souhaitent pratiquer l'autosurveillance.

Les recommandations pour la stratégie antithrombotique

1. Une évaluation préalable indispensable

L'utilisation des traitements antithrombotiques repose sur l'évaluation de la présence (ou de l'absence) de facteurs de risque embolique, plutôt que sur une division artificielle en risque élevé, modéré ou bas.

Le score CHADS2 doit être utilisé en première intention car il est facilement mémorisable et bien adapté à la pratique des médecins non spécialistes. Chez les patients dont le CHADS2 est

au moins égal à 2, un traitement anticoagulant au long cours avec des AVK est recommandé à une posologie ajustée pour obtenir un INR entre 2,0 et 3,0, en l'absence de contre-indication. Si le score CHADS2 est inférieur à 2, il est recommandé de compléter l'évaluation du risque par l'utilisation du score CHA2DS2-VASc.

Dans tous les cas où un traitement anticoagulant est envisagé, plusieurs étapes sont recommandées :

- évaluer le risque de complications hémorragiques,
- informer le patient des arguments en faveur et contre ce traitement,
- évaluer la capacité du patient à prendre correctement ce traitement au long cours,
- prendre en compte les préférences du patient.

2. Le choix principal

Le choix proposé est le suivant (**tableau I**) :

- en présence d'un facteur de risque embolique majeur ou d'au moins 2 facteurs de risque embolique non majeurs, c'est-à-dire en cas de score CHA2DS2-VASc égal ou supérieur à 2 : anticoagulants avec un INR cible entre 2,0 et 3,0,
- en présence d'un facteur de risque embolique non majeur seulement, c'est-à-dire en cas de score CHA2DS2-VASc égal à 1 : soit des anticoagulants, soit de l'aspirine (à une posologie quotidienne comprise entre 75 et 325 mg), et en préférant les anticoagulants,
- en l'absence de facteur de risque embolique, c'est-à-dire en cas de score CHA2DS2-VASc égal à 0 : soit de l'aspirine (à une posologie quotidienne comprise entre 75 et 325 mg), soit pas d'antithrombotique, en préférant l'abstention d'antithrombotiques.

Les patients n'ayant pas de facteur de risque embolique (CHA2DS2-VASc égal à 0) sont à très faible risque embolique,

RECOMMANDATIONS ESC

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

Catégorie de risque	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Traitement antithrombotique recommandé
Présence d'un facteur de risque embolique majeur ou d'au moins 2 facteurs de risque embolique non majeurs.	≥ 2	Anticoagulants avec un INR cible entre 2,0 et 3,0.
Présence d'un facteur de risque embolique non majeur seulement.	1	Soit des anticoagulants, soit de l'aspirine (à une posologie quotidienne comprise entre 75 et 325 mg), en préférant les anticoagulants.
Absence de facteur de risque embolique.	0	Soit l'aspirine (à une posologie quotidienne comprise entre 75 et 325 mg), soit pas d'antithrombotique, en préférant l'abstention d'antithrombotiques.

TABEAU 1 : Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2010 pour le choix de la stratégie antithrombotique préventive des événements emboliques dans la prise en charge de la FA.

et soit l'aspirine à une posologie comprise entre 75 et 325 mg/j, soit l'absence d'antithrombotique sont les recommandations proposées. Toutefois, chaque fois que possible, il est préférable de ne pas proposer d'antithrombotique chez ces patients plutôt que de l'aspirine, du fait des données limitées concernant le bénéfice de l'aspirine chez ces patients et de l'augmentation potentielle du risque hémorragique sous ce traitement.

3. La place encore restreinte mais entrevue des nouveaux anticoagulants

Les nouveaux anticoagulants qui sont une alternative validée aux AVK peuvent aussi être envisagés. Ainsi, lorsque

les deux posologies de dabigatran évaluées dans l'étude RE-LY auront reçu une autorisation d'utilisation dans la FA, ces recommandations pourront évoluer. Cette évolution pourrait être la suivante en considérant un patient ayant une indication aux AVK :

>>> Chez les patients à faible risque hémorragique (c'est-à-dire ceux dont le score HAS-BLED est compris entre 0 et 2), le dabigatran à 150 mg deux fois par jour pourra être envisagé pour améliorer la prévention du risque embolique avec un risque hémorragique comparable à celui induit par les AVK.

>>> Chez les patients dont le risque hémorragique est élevé (c'est-à-

dire dont le score HAS-BLED est au moins égal à 3), le dabigatran à 110 mg deux fois par jour pourra être envisagé afin d'obtenir une prévention des accidents emboliques équivalente à celle apportée par les AVK, mais avec un risque hémorragique moindre.

>>> Chez les patients n'ayant qu'un seul facteur de risque embolique (CHA₂DS₂-VASc égal à 1), le dabigatran à 110 mg deux fois par jour pourra être envisagé avec une même efficacité que celle des AVK dans la prévention des accidents emboliques, mais avec un risque hémorragique plus faible que celui des AVK et probablement que celui de l'aspirine.