

Les supports de la stratégie antithrombotique dans la FA selon l'ESC en 2010

Le choix de la stratégie antithrombotique repose sur l'analyse de nombreux essais thérapeutiques ayant évalué l'apport de différents antithrombotiques dans la FA: antiagrégants plaquettaires dont l'aspirine, association d'aspirine et de clopidogrel, AVK et, depuis peu, "nouveaux anticoagulants", c'est-à-dire anti-Xa et antithrombines directs actifs par voie orale.

Cependant, l'évaluation de ces nouveaux anticoagulants n'est pas prise en compte dans ces recommandations mais seulement indiquée concernant l'utilisation du dabigatran, dans l'attente de son AMM.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'évaluation des AVK : un bénéfice incontesté

Les AVK ont été évalués contre des groupes contrôle dans 5 essais randomisés publiés entre 1989 et 1992, et dans un sixième essai de prévention secondaire (après un AVC ou un AIT). La méta-analyse de ces essais a montré que les AVK permettent de réduire de 64 % le risque d'accident embolique, ce qui a correspondu dans ces essais à une réduction du risque absolu annuel de 2,7 %. Le risque d'AVC embolique a été diminué de 67 % sous AVK et ce bénéfice a été identique en prévention primaire ou secondaire des AVC chez les patients ayant une FA. La mortalité totale a aussi été diminuée significativement (de 26 % en valeur relative) par les AVK.

Plusieurs des AVC sont survenus dans ces essais lorsque les patients n'étaient pas anticoagulés de façon optimale. Le

risque d'hémorragie intracrânienne a été relativement faible.

Ces études supportent donc la recommandation d'utiliser les AVK dès que le nombre de facteurs de risque embolique est au moins de 1, en l'absence de contre-indication et en ayant évalué le rapport bénéfice-risque et les préférences du patient.

L'évaluation de l'aspirine : des doutes quant à un rapport bénéfice-risque favorable

1. Evaluation

L'évaluation des antiagrégants plaquettaires (et essentiellement de l'aspirine) repose sur 8 essais thérapeutiques ayant inclus 4876 patients.

Dans les comparaisons de l'aspirine seule contre placebo ou contre absence de traitement, il a été mis en évidence une réduction relative du risque d'AVC de 19 % (IC 95 % : -1 à 36 %), non significative, soit une

réduction du risque absolu annuel de 0,8 % en prévention primaire et de 2,5 % en prévention secondaire. Lorsque seuls sont pris en compte les AVC ischémiques, la réduction relative du risque est de 21 % (IC 95 % : 1 à 38 %) et est significative. Lorsque tous les essais ayant évalué des antiagrégants plaquettaires divers sont pris en compte, la réduction relative du risque d'AVC est de 22 % (IC 95 % : 6-35 %) et est significative.

En ne considérant de nouveau que l'évaluation de l'aspirine seule, l'essentiel du bénéfice de ce traitement constaté dans les méta-analyses provient d'un seul essai, l'étude SPAF-1. Dans cet essai ayant évalué une posologie quotidienne de 325 mg d'aspirine contre placebo, il a été mis en évidence une réduction relative du risque d'AVC de 42 %, mais il a été constaté que :
– la réduction relative du risque d'AVC était de 94 % chez les patients qui étaient éligibles pour un traitement anticoagulant et de seulement 8 % chez les patients qui n'étaient pas éligibles pour un tel traitement,

RECOMMANDATIONS ESC

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

- l'aspirine était moins efficace chez les patients de plus de 75 ans, et n'avait probablement pas d'effet préventif des AVC sévères au-delà de cet âge,
- l'essai ayant été interrompu avant son terme, l'ampleur du bénéfice de l'aspirine est probablement surévaluée.

2. Posologie

La posologie d'aspirine a été très différente selon les études, allant de 50 à 1 300 mg par jour, et les résultats ont été similaires quelle que soit la posologie utilisée. Les études expérimentales ont montré que l'inhibition des fonctions plaquettaires était atteinte à partir de la dose quotidienne de 75 mg par jour d'aspirine et les études cliniques ont montré que le risque hémorragique augmente avec la dose quotidienne d'aspirine. De ce fait, il est proposé d'utiliser l'aspirine dans la fourchette de dose où l'efficacité est démontrée et où le risque hémorragique reste faible, soit donc avec **des doses quotidiennes de 75 à 100 mg**.

3. Doutes sur le bénéfice réel

Enfin, les auteurs des recommandations soulignent les doutes quant au bénéfice réel d'un traitement par aspirine dans la réduction du risque embolique dans la FA.

Un premier élément soutenant ce doute est que la réduction relative du risque est proche en valeur de celle obtenue dans la prise en charge de la maladie athérotrombotique. De ce fait, les bénéfices observés dans les études pourraient ne pas être en rapport avec une diminution du risque d'embolie spécifique de la FA, mais peut-être en rapport avec une réduction du risque lié à une maladie vasculaire sous-jacente, fréquente dans les catégories d'âge ayant une FA.

Un second élément est la publication en 2006 d'un essai japonais (l'étude JAST) ayant évalué l'aspirine contre l'absence

d'aspirine ou d'anticoagulant et qui a montré une augmentation des événements du critère primaire (décès cardiovasculaires, AVC et AIT) sous aspirine (3,1 % par an *versus* 2,4 % par an dans le groupe contrôle) avec une augmentation non significative des hémorragies majeures sous aspirine (1,6 % *vs* 0,4 % dans le groupe contrôle).

Evaluation comparative de l'aspirine et des AVK

Le rapport bénéfice-risque de l'aspirine et des AVK dans la FA a été comparé dans 9 essais cliniques. L'ensemble de ces études démontre que les AVK sont supérieurs à l'aspirine pour réduire le risque embolique : la réduction relative du risque sous AVK est de 39 %. Le risque hémorragique est légèrement supérieur sous AVK.

Association d'aspirine et d'AVK

L'association d'AVK et d'antiagrégants plaquettaires a été évaluée, mais elle n'a pas montré être supérieure à l'utilisation d'AVK seule, et a augmenté le risque hémorragique. De ce fait, chez les patients en FA ayant eu un AVC ischémique malgré un traitement par AVK en cours (avec un INR cible entre 2,0 et 3,0), il est préférable d'augmenter la posologie des AVK avec un INR cible compris entre 3,0 et 3,5 plutôt que d'associer de l'aspirine, le risque hémorragique sous AVK augmentant significativement au-delà d'un INR supérieur à 3,5.

Les autres stratégies antithrombotiques

1. L'association d'aspirine et de clopidogrel

L'association d'aspirine et de clopidogrel a été évaluée dans deux essais

contrôlés, l'un contre les AVK (étude ACTIVE W), l'autre contre l'aspirine seule (étude ACTIVE A), et leurs résultats ont montré que :

- les AVK sont supérieurs à l'association d'aspirine et de clopidogrel pour prévenir les événements emboliques (réduction relative du risque de 40 % ; IC 95 % : 18-56), sans augmentation du risque hémorragique,
- l'association d'aspirine et de clopidogrel est supérieure à l'aspirine seule pour prévenir les événements emboliques (réduction relative du risque de 11 % ; IC 95 % : 2-19 %), essentiellement par une réduction relative du risque d'AVC de 28 %, et avec une augmentation significative du risque hémorragique (soit 2,0 % par an sous l'association *versus* 1,3 % par an sous aspirine seule ; RR : 1,57 ; IC 95 % : 1,29-1,92).

De ce fait, l'association aspirine-clopidogrel pourrait être envisagée en alternative au traitement par AVK lorsque celui-ci est difficile d'emploi, mais n'est pas une alternative aux AVK en cas de risque hémorragique élevé.

2. Les autres traitements pharmacologiques

D'autres antiagrégants plaquettaires ont été évalués dans la FA (l'indobufène et le triflusal) dans des essais suggérant un bénéfice mais nécessitant d'être confirmés.

3. Les nouveaux antithrombotiques

Plusieurs nouveaux anticoagulants sont en évaluation dans la prévention des AVC dans la FA : deux antithrombine (dabigatran et AZD0837) et plusieurs anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban, YM150...) et les évaluations disponibles (RE-LY et AVERROES) sont encourageantes pour indiquer que ces nouveaux traitements pourraient remplacer les AVK et/ou l'aspirine dans plusieurs de leurs indications.

[Le traitement non pharmacologique

L'auricule gauche étant considérée comme étant l'origine principale de la thrombogenèse dans la FA, il a été évalué si des moyens permettant d'occlure cet auricule peuvent réduire le risque embolique et permettre de surseoir au traitement anticoagulant.

Un système occlusif dénommé Watchman a été évalué dans l'étude PROTECT-AF conduite chez

707 patients. Ils ont été randomisés pour avoir une occlusion percutanée de l'auricule gauche ou pour continuer à recevoir des AVK.

Le résultat de cette étude a montré que le système d'occlusion n'était pas inférieur à la stratégie contrôle pour réduire le risque des événements du critère primaire (AVC, décès cardiovasculaire et embolies systémiques). Il y a cependant eu un taux élevé d'événements indésirables chez les patients ayant eu une occlusion de

l'auricule gauche, essentiellement des complications perprocédure.

Une occlusion incomplète de l'auricule gauche est par ailleurs constatée chez 40 % des patients soumis à cette procédure et constitue un marqueur de risque d'accident embolique ultérieur.

Les auteurs des recommandations de l'ESC indiquent donc que les patients ayant une contre-indication à un traitement anticoagulant au long cours pourraient donc être des candidats à une telle thérapeutique.