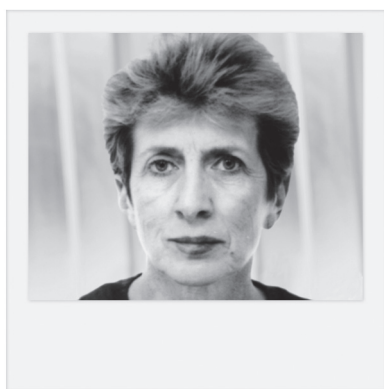


Rôle des antiagrégants plaquettaires dans la FA

RÉSUMÉ : Les antiagrégants plaquettaires gardent une place importante dans la fibrillation auriculaire (FA) que ce soit chez le sujet de moins de 75 ans sans cardiopathie et sans antécédents d'accident embolique ou chez le sujet coronarien ayant une FA en association possible avec les antivitamines K et chez les sujets ayant des complications liées aux antivitamines K.

Certaines indications pourront être rediscutées lors de la commercialisation des antithrombines.



→ **B. BREMBILLA-PERROT**
Service de Cardiologie,
CHU de Brabois, VANDŒUVRE.

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments appelés à prévenir la formation de thrombose. Ils vont inhiber le fonctionnement des plaquettes et empêchent l'agrégation des plaquettes. A l'heure de la prochaine commercialisation d'antithrombotiques oraux, les antithrombines directes d'action égale ou supérieure aux antivitamines K (AVK) [1], peut-on encore parler des antiagrégants plaquettaires dans la fibrillation auriculaire (FA)? Oui, car il y a toujours une recommandation de grade I chez les patients sans cardiopathie [2] et parce qu'ils sont également largement utilisés dans d'autres pathologies cardiovasculaires souvent associées à la FA comme la cardiopathie ischémique.

Epidémiologie et facteurs de risque d'accident thrombo-embolique

La fibrillation auriculaire (FA) est une tachycardie supraventriculaire, paroxystique ou chronique souvent récidivante. Sa fréquence élevée croît avec le vieillissement de la population : elle concerne 2 à 4 % de la population adulte et 8 à 15 % des sujets âgés de plus de 80 ans.

Du fait de la désorganisation de l'activité de l'oreillette, l'altération de la contractilité musculaire qui s'ensuit entraîne la perte de la systole auriculaire mécanique : la stase sanguine favorise alors le risque de formation d'un thrombus dès que l'arythmie dure au moins 24 heures. Le phénomène est aggravé par l'activation de l'activité plaquettaire et le syndrome d'hypercoagulabilité que provoque une arythmie installée depuis plus de 12 heures. La restauration du rythme sinusal laisse persister quelques jours le risque thrombotique, ce d'autant plus que la fibrillation est ancienne [3, 4].

Le risque considéré comme le plus fréquent dans l'arythmie chronique semble presque aussi important dans l'arythmie paroxystique, la FA multipliant le risque d'accident vasculaire par 2 à 7 en l'absence de cardiopathie, 17,5 en présence d'une valvulopathie [5].

Le risque d'accident ischémique silencieux excède 7 %/an. L'importance de ce risque a été confirmée lors des grands essais randomisés tentant à savoir s'il fallait s'acharner à maintenir un rythme sinusal ou respecter la FA. L'évolution plus favorable notée chez les patients chez lesquels la FA était respectée s'est

Critères de risque CHADS ₂ -VASc acronym	Score
Insuffisance cardiaque/ dysfonction ventriculaire gauche	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
Antécédents d'AVC ou AIT	2
Atteinte vasculaire (antécédents d'infarctus, pontages ou athérome aortique)	1
Age 65-74 ans	1
Sexe (feminin)	1
Score maximum	10

TABLEAU I : Indications du traitement anticoagulant (Score de CHADS₂) [8].

avérée principalement due au moindre risque d'accidents thrombo-emboliques car les patients recevaient plus souvent des antivitamines K que ceux chez qui le rythme sinusal était maintenu (études AFFIRM – PIAF – RACE – STAF...) [2, 6].

Un quart à 1/6 des accidents vasculaires cérébraux aurait pour origine une FA, souvent asymptomatique [7].

Le risque thrombo-embolique dépend cependant de plusieurs facteurs, qui sont [8] (**tableau I**) :

- l'âge avec un risque qui passe de 1,5 % avant 60 ans à 23,5 % après 80 ans,
- la présence d'une cardiopathie qui multiplie le risque d'accident vasculaire de 5,6 en l'absence de cardiopathie à 17,5 en présence d'une valvulopathie notamment mitrale (étude de Framingham). Toutes les cardiomyopathies, primitives, valvulaires, ischémiques, congénitales se caractérisant par une baisse du débit sanguin et une dilatation de l'oreillette gauche augmentent le risque, surtout lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche est basse,
- une HTA,
- un diabète insulino-dépendant,
- les antécédents d'accident vasculaire ischémique.

Le score CHADS₂ (insuffisance cardiaque, HTA, âge, diabète, accident embolique) de 1 à 6 permet d'évaluer le risque [8]. La thyrotoxicose, le sexe féminin, l'âge > 65 ans, l'infection, la chirurgie interviennent également et sont des facteurs favorisant d'accident embolique mais ne sont pas pris en compte dans ce score. En l'absence de facteur de risque, le nombre d'accidents vasculaires par an est faible, de 0,5 à 0,4 % (CHADS 0). Suivant le nombre de facteurs associés, il passe de 2,8 % pour un facteur à 18,2 % pour tous les facteurs.

Un trouble de l'hémostase pourrait être présent chez les sujets à risque, mais les études n'ont pas d'application clinique à l'heure actuelle. Il semble que la FA elle-même soit à l'origine d'une activation de l'activité plaquettaire [3, 4]. Dans le groupe des patients à risque intermédiaire ou chez ceux où les antivitamines K risquent d'être difficiles à utiliser, le dosage des D-dimères pourrait permettre d'identifier les patients ayant un thrombus dans l'auricule gauche.

Il faut noter que la relation cause à effet FA/accident embolique n'est pas tou-

jours facile à affirmer ; l'HTA facteur de risque est elle-même la cause d'accident vasculaire cérébral. L'association FA/diabète ou cardiopathie ischémique peut signifier que l'accident vasculaire est dû à une pathologie athéromateuse.

Les antiagrégants plaquettaires utilisés dans la prévention du risque thrombo-embolique lié à la FA

Les anti-agrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes d'action différents, mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (**fig. 1**) : les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file est l'aspirine qui inhibent la voie du thromboxane A₂ et les thiéno-pyridines, inhibiteurs de la voie de l'ADP, et les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa. Le dipyridamole qui inhibe les phosphodiésterases plaquettaires n'est pas utilisé dans la FA. Seules 2 molécules ont fait l'objet d'études randomisées dans la prévention des accidents emboliques. Ce sont l'aspirine et le clopidogrel.

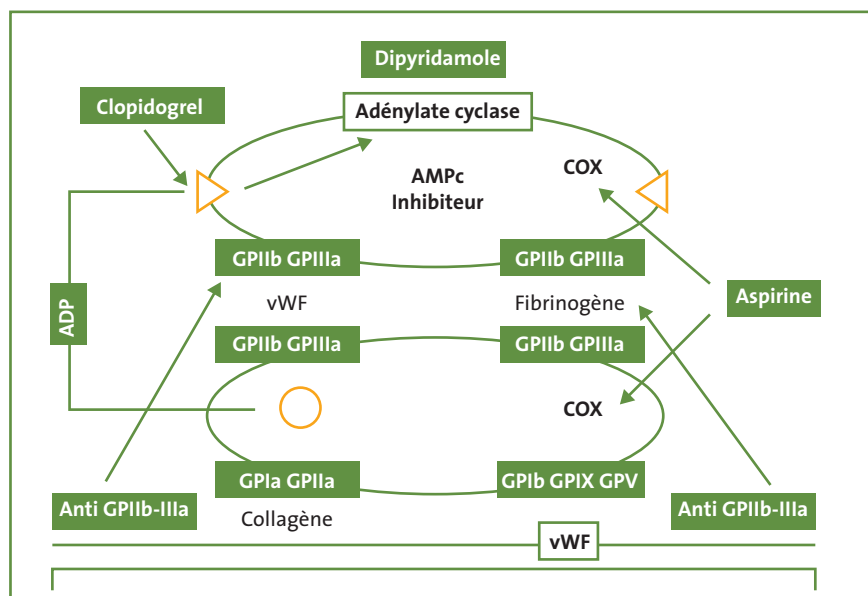


FIG. 1 : Mécanismes d'action des antiagrégants plaquettaires.

L'aspirine induit une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase de type 1 par acétylation. Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A2 de l'ordre de 90 % et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclo-oxygénase, l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne.

Le clopidogrel comme le prasugrel utilisé uniquement chez le coronarien se fixe sur le récepteur plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP) et entraîne une inhibition sélective et irréversible de la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire et donc l'activation du complexe GPIIb/GPIIIa provoquée par l'ADP. Il neutralise l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.

L'aspirine s'est avérée supérieure au placebo, mais inférieure aux antivitamines K pour la prévention du risque thrombo-embolique dans la plupart des études randomisées incluant les sujets ayant présenté une FA et qui ont été traités par un placebo, de l'aspirine ou une antivitamine K (études AFFIRM, AFASAK, SPAF...) [2, 6]. Elle comporte cependant moins des risques hémorragiques que les AVK.

Une association aspirine-clopidogrel a d'abord montré qu'elle était aussi efficace que les antivitamines K pour la prévention des accidents thrombo-emboliques (étude CLAAF) chez 30 patients [9], mais une étude dans une population plus importante chez des sujets à risque thrombo-embolique élevé (score ≥ 2) a montré que cette association était moins efficace que les antivitamines K (étude ACTIVE W) [10] qui restent le traitement commercialisé le plus efficace à ce jour. De plus l'association aspirine/clopidogrel multiplie par 2 le risque hémorragique par rapport à l'aspirine seule [11]. Enfin, l'effet antiagrégant du clopidogrel est variable, lié à son métabolisme variable

chez les patients, avec un risque de défaut d'inactivation plaquettaire.

L'étude ACTIVE A, plus récente, a cependant montré que les patients avec un score 1 bénéficient d'une efficacité meilleure de l'association aspirine/clopidogrel par rapport à l'aspirine seule [12], malgré une augmentation du risque hémorragique.

Un travail sur un grand nombre de patients (1 209 patients) a montré qu'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase (TRIFUSAL), qui serait l'équivalent de 300 mg d'aspirine, associé à des antivitamines K à faibles doses amenant à un INR à moins de 2 serait plus efficace que des antivitamines K à dose usuelle amenant à un INR entre 2 et 3 dans la prévention des accidents thrombo-emboliques chez des sujets à haut risque d'accident (étude NASPEAF) [13].

Indications des antiagrégants plaquettaires dans la FA

Le choix d'un antiagrégant après le retour en rythme sinusal après cardioversion électrique ou médicamenteuse, ou en cas de FA permanente, va donc dépendre de la prise en compte des facteurs de CHADS, des risques hémorra-

giques et de l'observance aux traitements [2] (**tableau II**). Dans quelques mois, certaines indications des antiagrégants plaquettaires pourront être remises en cause, notamment chez le sujet non compliant à la surveillance de ses AVK. Le coût du nouveau traitement sera aussi à prendre en compte dans les décisions.

Le risque d'hémorragie sévère sous traitement par AVK est évalué à 2 à 3 % par an : il est inférieur à 0,5 % pour les hémorragies mortelles. Il est important lorsque l'INR est supérieure à 4. Pour limiter ces dernières, il est souhaitable d'obtenir un INR entre 2 et 3. Mais pour prévenir correctement le risque thrombo-embolique, il faut au moins 60 % des INR > 2 . Cette fenêtre thérapeutique est étroite et des ajustements de dose d'AVK sont fréquemment nécessaires en raison d'interférences nombreuses avec les aliments et les médicaments.

Classiquement, les contre-indications aux anticoagulants étaient les suivantes : impossibilité d'obtenir un INR stable, risques de chutes, HTA non contrôlée, alcoolisme, ulcère gastrique, thrombocytopénie et indications d'anti inflammatoires. Elles sont résumées actuellement en deux catégories, patients refusant les INR et donc les AVK, patients incapables de suivre un traitement par AVK et risque

Aspirine	Aspirine + clopidogrel	Aspirine + AVK	Aspirine + clopidogrel + AVK
CHADS 0	CHADS 1	CHADS ≥ 1 + tout patient coronarien	CHADS > 1 + syndrome coronarien aigu
CHADS ≥ 1 + CI aux AVK	CHADS ≥ 1 + refus AVK	Recidive AVC sous AVK avec INR > 2 ??	CHADS > 1 + stent (1 mois)
CHADS ≥ 1 + inobservance AVK	CHADS > 1 + inobservance AVK		CHADS > 1 + stent actif (3 à 6 mois suivant le stent)
CHADS > 1 + hémorragie AVK			

TABEAU II : Résumé des principales indications des antiagrégants plaquettaires (AVK : antivitamines K; CI : contre-indication; AVC : accident vasculaire cérébral; stent : angioplastie artérielle avec mise en place d'un stent; ? non prouvé).

hémorragique non contrôlé. Chez les sujets de plus de 85 ans à risque embolique élevé, la discussion doit aussi tenir compte des interactions avec des polymédications et des autres polypathologies.

>>> Le score 0 de CHADS est une indication d'aspirine de 81 à 325 mg/j [2] car l'aspirine diminue le risque d'accident thrombo-embolique par rapport au placebo (étude PAF II, étude AFASAK II) à partir de 75 mg/j.

>>> En cas de score de CHADS 1 (un seul facteur de risque), le traitement peut être de l'aspirine ou une antivitamine K [2]. Notons cependant que les patients avec ce score bénéficieraient d'une efficacité meilleure de l'association aspirine/clopidogrel par rapport à l'aspirine seule (étude ACTIVE A) [11].

>>> En cas de score ≥ 2 , l'indication des antivitamines K s'impose, sauf en cas de contre-indication à ces médicaments. Toutefois, une nouvelle antithrombine, le dabigatran, actuellement commercialisée pour la prévention des accidents thrombo-emboliques sous le nom de Pradaxa, vient de révéler une supériorité d'action par rapport à la warfarine sans augmenter les risques hémorragiques à la dose de 150 mg 2 fois/jour dans l'étude RE-LY [1]. Son coût sera à prendre en compte.

>>> Cependant, un score > 1 chez des sujets peu observants, ou dont l'INR varie constamment, ou chez des sujets ayant eu un accident hémorragique sous AVK ou une contre-indication aux AVK (saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire, trouble déficitaire de la coagulation, alcoolisme, démence, chutes à répétition...) est une indication des antiagrégants plaquettaires.

>>> Les antiagrégants ont aussi une indication impérative chez les sujets qui ont une cardiopathie ischémique. L'aspirine représente un des éléments du traitement de fond. En cas de syndrome coronarien aigu et d'angioplastie avec mise

POINTS FORTS

- ➔ L'aspirine, peu onéreuse, reste le traitement préventif des accidents thrombo-emboliques en cas de score 0 de CHADS et en cas d'hémorragies non contrôlables sous antivitamines K (AVK).
- ➔ En cas de score de CHADS ≥ 1 , elle est indiquée en association au clopidogrel chez le sujet qui refuse les AVK ou les INR.
- ➔ Son association aux AVK est indiquée chez le sujet coronarien en cas de CHADS ≥ 1 avec un risque hémorragique multiplié par 2.
- ➔ L'association aspirine, clopidogrel et AVK est indiquée en cas de CHADS ≥ 1 après la mise en place d'un stent (1 mois pour un stent nu, > 3 à 6 mois en cas de stent actif), mais le risque hémorragique est multiplié par 3.

en place d'un stent, l'association aspirine-clopidogrel est impérative pendant au moins un mois. S'il s'agit d'un stent actif, cette association doit être maintenue au moins 3 mois pour un stent au paclitaxel (taxus) et 6 mois pour un stent au sirolimus. La recommandation habituelle est un an. Lorsque le sujet est à risques hémorragiques ou lorsqu'il a un score de CHADS 0 ou 1, seule l'association aspirine-clopidogrel sera maintenue; chez un sujet avec un score > 1 , sans risque hémorragique, l'association antivitamines K, aspirine et clopidogrel sera utilisée. Toutefois, cette triple association multiplie par 3 le risque hémorragique par rapport à l'aspirine seule et une surveillance rapprochée de l'INR est conseillée en essayant de maintenir cet INR entre 2 et 2,5. Il est également conseillé de mettre un stent actif chez un sujet qui a une indication impérative d'AVK. Le prasugrel qui vient d'être commercialisé chez les sujets coronariens ayant une angioplastie avec mise en place de stent doit pour l'instant être évité si le patient a une FA avec score de CHADS > 1 , car le risque hémorragique est inconnu en cas de triple association.

>>> La récurrence d'un accident thrombo-embolique sous traitement antivitamine K bien conduit (INR > 2) peut conduire à discuter du renforcement du traitement par une association à l'aspi-

rine, bien qu'aucune étude n'ait permis de confirmer le bien-fondé de cette association.

En conclusion, à ce jour, l'aspirine reste le traitement recommandé de la prévention du risque thrombo-embolique des sujets ayant un score de CHADS 0 (pas de cardiopathie ni d'antécédents d'accident embolique et âge < 65 ans). En cas de score de CHADS 1, le choix est possible entre aspirine, antivitamines K ou une association aspirine-clopidogrel. L'aspirine reste aussi le traitement privilégié en cas de complications hémorragiques sous antivitamines K ou de difficultés de suivi de ce dernier traitement. Le sujet coronarien ayant une FA pourra avoir une association des AVK aux traitements antiagrégants plaquettaires.

Bibliographie

1. CONNOLLY SJ, ESKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361 : 1 139-1 151.
2. FUSTER V, RYDEN LE *et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society for Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee for practice gui-

- delines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 854-906.
3. BENJAMIN EJ, CHEN PS, BILD DE *et al*. Prevention of Atrial Fibrillation: Report from an NHLBI Workshop. *Circulation*, 2009; 119: 606-618.
 4. SOHARA H, AMITANI S, KUNOSE M *et al*. Atrial fibrillation activates platelets and coagulations in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 106-112.
 5. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham study. *Stroke*, 1991; 22: 983.
 6. The AFFIRM investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation*, 2004; 109: 1509-1513.
 7. FERRO JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*, 2003; 2: 177-188.
 8. GAGE BF, VAN WALVAREN C, PEARCE L *et al*. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation; stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*, 2004; 110: 2287-92.
 9. LORENZONI R, LAZZERINI G, COCCI F *et al*. Short-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation with aspirin plus clopidogrel: the Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) pilot study. *Am Heart J*, 2004; 148: 180.
 10. KAMATH S, BLANN AD, CHIN BSP *et al*. A prospective randomized trial of aspirine clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 484-490.
 11. SORENSEN R, HANSEN ML, ABILDSTROM SZ *et al*. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*, 2009; 374: 1967-1974.
 12. Active investigators, CONNOLLY SJ, POGUE J, HART RG *et al*. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *NEJM*, 2009; 360: 2066-2078.
 13. PEREZ-GOMEZ F, ALEGRIA E, BERJON J *et al*. for the NASPEAF investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and non valvular atrial fibrillation. A randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1557-1566.

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