



Fibrillation Auriculaire : Stratification du risque thrombo embolique et évaluation du risque hémorragique

Stéphane Ederhy (AIHP 1996)
Hôpital St Antoine - Service de Cardiologie, AP-HP - Université Paris VI

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquemment rencontrée en pratique clinique. Elle est associée à une augmentation significative de la morbi-mortalité (1). Le risque absolu d'accident vasculaire cérébral (AVC et accidents ischémiques transitoires) chez les patients en FA varie de 1 à 12 % en fonction de l'étiologie (sténose mitrale, prothèses valvulaires) et de la présence de marqueurs de risque clinique (âge > 75 ans, sexe féminin, antécédents thromboemboliques, IVG récente ou fraction de raccourcissement \leq 25 %, pression artérielle systolique > 160 mm Hg) (2).

La prévention des AVC dans la FA repose essentiellement sur la prescription d'antivitamines K (AVK) et d'aspirine en fonction du niveau de risque thrombo-embolique et hémorragique du patient. Les AVK entraînent une réduction du risque relatif d'AVC de 62 % et les anti-agrégants plaquettaires de 22 % (3). Ces 2 traitements sont efficaces tant en prévention primaire que secondaire (3).

La décision de prescrire un AVK au long cours chez un patient présentant une FA Non Valvulaire repose sur une évaluation précise du risque d'accident thromboembolique artériel et de l'augmentation du risque hémorragique potentiel pour chaque patient. La prescription d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant expose en effet à des complications hémorragiques de gravité variable. Elle ne se justifie que si le risque d'AVC ou d'embolies périphériques apparaît significativement supérieur au risque hémorragique. Les outils d'évaluation du risque thrombo embolique validés sont essentiellement cliniques et échocardiographiques ; le risque hémorragique n'est évalué que sur des paramètres cliniques.

Le traitement anti-agrégant plaquettaire n'est justifié que dans les FA à faible risque et en cas de contre-indication formelle au traitement anticoagulant.

Stratification clinique du risque thromboembolique

La stratification du risque thromboembolique dans la FA repose sur des paramètres cliniques (4-9). D'autres approches, morphologiques et plus récemment biologiques, pourraient compléter les insuffisances parfois observées de la seule stratification clinique (10, 11).

Les principaux schémas de stratification sont : ACCP, SPAF 3, AFI, CHADS 2, Framingham et ESC/AHA (4-12).

Les recommandations de l'ACCP (5) publiées en 2008 retiennent comme paramètres de stratification l'âge > 75 ans, un antécédent d'AVC, d'embolie périphérique, une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche modérée ou sévère, un épisode d'insuffisance cardiaque, un antécédent d'HTA, ou un diabète (tableau ci-dessous).

Recommandations de l'ACCP 2008 pour la prescription des AVK ou des antiagrégants plaquettaires en fonction du niveau de risque thromboembolique	
Patients	Traitement
FANV persistante ou paroxystique + 0 facteur de risque : parmi âge > 75 ans, ATCD HTA, diabète, dysfonction systolique VG modérée ou sévère.	Aspirine 75 à 325 mg/j Grade 1 B
FANV persistante ou paroxystique + 1 facteur de: parmi âge > 75 ans, ATCD HTA, diabète, dysfonction systolique VG modérée ou sévère.	Aspirine 75 à 325 mg/j Grade 1B ou AVK au long cours (INR entre 2 et 3, cible 2,5). Grade 1A
FANV persistante ou paroxystique + antécédents d'AVC, AIT, embolie périphérique.	AVK au long cours (INR entre 2 et 3, cible 2,5). Grade 1 A
FANV persistante ou paroxystique + au moins 2 facteur de risque parmi âge > 75 ans, antécédents d'HTA, diabète, dysfonction systolique VG modérée ou sévère.	AVK (INR entre 2 et 3, cible 2,5) Grade 1 A
FA valvulaire (FA + sténose mitrale)	AVK (INR entre 2 et 3, cible 2,5) Grade 1B

Peut-on compléter la stratification clinique du risque thromboembolique par l'échocardiographie ?

Les paramètres échocardiographiques (échocardiographie transthoracique, ETT et échocardiographie transoesophagienne, ETO) pourraient participer à l'évaluation du risque thromboembolique.

Dans l'étude SPAF, en ETT, la taille de l'oreillette gauche (OG) et une dysfonction systolique ventriculaire gauche sont les 2 paramètres associés à une augmentation du risque thromboembolique (13).

En ETO, l'existence d'une stase intra cavitaire ou contraste spontané (OG et auricule gauche), de basses vitesses intra-auriculaires gauches (< 20-25 cm/s) et la présence d'un thrombus sont de puissants marqueurs du risque thromboembolique. Ainsi un thrombus dans l'OG ou l'auricule gauche confère un risque relatif d'événements multiplié par 2.7. La présence de basses vitesses dans l'auricule gauche augmente le risque d'AVC d'un facteur 2.6 et le contraste spontané d'un facteur 2.9. La présence d'un athérome aortique significatif multiplie par 4 le taux d'événements thromboemboliques (13). En dehors de quelques échelles de stratification du risque ayant intégré la notion de dysfonction systolique ventriculaire gauche, les recommandations (4, 5) n'ont pas pris en considération les données ETT (dimensions de l'OG) ou ETO et leurs corrélations avec le risque thrombo embolique dans la stratification du risque de la FA.

Comment évaluer le risque hémorragique ?

Deux méta analyses des études de préventions primaire et secondaire ont évalué le taux de complications hémorragiques sous traitement anti-thrombotique (AVK et antiagrégant plaquettaire) (14,15). Le taux d'accidents hémorragiques est significativement plus élevé sous AVK que sous placebo (2,2 % vs 0,9 %, OR : 2,35 ; IC à 95 % 1,30-4,24). Le taux d'événements hémorragique est aussi plus élevé sous AVK que sous aspirine (1,6 % vs 1,0 %, OR : 1,56 ; IC à 95 % 0,77-3,18). Le taux d'hémorragie intracérébrale est double sous AVK par rapport aux patients sous placebo (0,4 % vs 0,2 %) et sous aspirine (1,2 % vs 0,5 %).

La valeur de l'INR influence le niveau de protection vis-à-vis des complications thromboemboliques mais également hémorragiques (16). Deux tiers des patients présentant un AVC ont un INR inférieur à 2. La majorité des événements hémorragiques surviennent pour des INR > 4 (17).

Un INR cible trop élevé (au delà de 4), une fluctuation excessive des INR notamment lors des 3 premiers mois d'adaptation sont associés à un risque hémorragique excessif (17).

L'évaluation du risque hémorragique sous AVK repose essentiellement sur des paramètres cliniques. Beyth (18) a montré qu'un âge > 65 ans, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, de saignement digestif, d'infarctus, une hémocrite < 30 %, une créatinine > 1,5 mg/dL et un diabète sont associés à un risque hémorragique accru. Kuijer et al. (19) ont montré qu'un âge > 65 ans, le sexe féminin et un cancer constituaient les principaux paramètres associés à une majoration du risque hémorragique. Cependant ces échelles n'ont pas été développées dans une population de sujet en FA et la majorité de ces paramètres sont aussi des marqueurs du risque thromboembolique limitant de ce fait leur utilisation en pratique. Gage et al. (20) ont montré dans une population de patients en FA, que la combinaison de plusieurs facteurs de risque permettait de prédire ce risque. Une insuffisance rénale, hépato cellulaire, une consommation excessive d'alcool, un cancer, un âge > 75 ans, une thrombopénie, une HTA non contrôlée, une anémie, un AVC, un risque de chute important et un antécédent hémorragique étaient les principaux marqueurs d'un excès de risque de saignement sous AVK.

"Monde réel" confronté aux recommandations pour la prescription des AVK

Malgré une efficacité démontrée tant en prévention primaire que

secondaire, les AVK restent très largement sous prescrits (21). Seuls 50 % des patients présentant une FA avec au moins un marqueur de risque et n'ayant aucun facteur de risque hémorragique bénéficient d'une prescription d'AVK (22). Quelle que soit la situation clinique considérée (urgences, gériatrie, médecine de ville, hôpitaux généraux ou universitaires), le niveau de prescription varie entre 23 et 66 % chez des patients à haut risque et de 8 à 49 % chez des patients à risque intermédiaire (23-28). Dans une étude réalisée entre 2000 et 2002 portant sur 945 patients hospitalisés pour prise en charge d'une FANV dont 86 % étaient classés à haut risque thromboembolique clinique), 55% seulement de ces patients recevaient un traitement par AVK. Un âge < 80 ans et la présence d'une FA permanente étaient prédicteurs de la prescription d'AVK. Les autres paramètres cliniques de stratification n'influencent pas le niveau de prescription des AVK dans cette étude (28). L'ensemble de ces études a été réalisé avant la publication des recommandations de l'ACC/AHA/ESC (29) en 2001 et de l'ACCP (30) en 2004. Des études plus récentes réalisées en France, mais à partir de registres déclaratifs, ont rapporté un taux de prescription plus en accord avec les recommandations atteignant 63 % dans l'étude COCAF (31) et 71 % dans FALSTAF (32), avec cependant les biais potentiels de recrutement rendant toute extrapolation hasardeuse.

Dans l'étude observationnelle EuroHeart Survey, les motifs de prescription des AVK ne sont pas les facteurs de risque thromboembolique établis mais le type de FA, la présence d'une cardiopathie ischémique, une cardiopathie valvulaire, une HTA ou un AVC. Quarante à 50 % des patients à faible risque recevaient des AVK, thérapeutique théoriquement non indiquée, les exposant à un risque hémorragique accru en regard de leur niveau de risque clinique (33,34).

La prescription d'un AVK ou d'un antiagrégant plaquettaire doit reposer sur une stricte appréciation du risque thrombo embolique et hémorragique. Malgré la disponibilité d'outils pertinents et validés ainsi que de recommandations régulièrement mises à jour, le niveau de prescription des anticoagulants reste très largement en deca de ce qu'il devrait être.

Le niveau de risque des patients présentant une FANV associés à des marqueurs de risque est superposable pour la FA permanente et paroxystique. La constatation d'un rythme sinusal maintenu ne protège pas totalement des AVC et ne permet donc pas l'arrêt des AVK surtout chez les patients présentant un ou plusieurs marqueurs de risque. Les patients devant bénéficier d'une cardioversion, que celle ci se fasse selon une stratégie conventionnelle ou guidée par ETO, doivent bénéficier d'un traitement anticoagulant avant et après la cardioversion ; la poursuite des AVK après rétablissement du rythme sinusal devra être discuté selon le niveau de risque du patient. La place des antiagrégants plaquettaires se limite aux patients sans facteurs de risque ou les patients avec un seul marqueur de risque ou une contre indication absolue au traitement anticoagulant, circonstance où l'association de deux antiagrégants plaquettaires est testée comparativement au seul traitement par aspirine .

Références

- 1) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. *The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study.* Am J Med 1995 ; 98 : 476-84.
- 2) Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. *Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials.* The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke 1999 ; 30 : 1223-9.
- 3) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.* Ann Intern Med. 1999 ; 131 : 492-501.
- 4) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation : *Circulation.* 2006 ; 114 : e257-354.
- 5) Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 546S-592S.
- 6) *Atrial fibrillation investigators. Risk Factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation.* Arch Intern Med 1994 ; 154 : 1149-57.

- 7) *Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation.* Ann Intern Med 1992 ; 116 :1-5.
- 8) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of atrial fibrillation* JAMA 2001 ; 285 : 2864-70.
- 9) Wang T, Massaro JM, Levy D et al. *A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community : the Framingham Heart Study.* JAMA 2003 ; 290 : 1049-56.
- 10) Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. *ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol. 2008 ; 26 : 51:810-5.
- 11) Baruch L, Gage BF, Horrow J, et al. *Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified ?* Stroke. 2007 ; 38 : 2459-63.
- 12) *Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation : II. Echocardiographic features at risk. The stroke Prevention in atrial fibrillation investigators.* Ann Intern Med 1992 ; 116 : 6-12.
- 13) Zalbagoitia M, Halperin JL, Pearce LA. *Transesophageal echocardiographics correlates of clinical risk of thrombo embolism in non valvular atrial fibrillation. Stroke prevention in Atrial Fibrillation III investigators.* J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1622-6.
- 14) Segal JB, Mc Namara RL, Miller MR et al. *Anticoagulant's or antiplateles therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter.* Cochrane Database Syst Rev 2001 ; 1 : CD001938.
- 15) Odén A, Fahlén M, Hart RG. *Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation : a critical appraisal.* Thromb Res. 2006 ; 117 : 493-9.
- 16) Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation.* N Engl J Med. 2003 ; 349 : 1019-26.
- 17) Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. *Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages.* Am J Med. 2007 ; 120 : 700-5.
- 18) Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. *Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with Warfarin.* Am J Med 1998 ; 105 : 91-99
- 19) Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH et al. *Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thrombo embolism.* Arch Intern Med 1999 ; 159 : 457-460.
- 20) Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF).* Am Heart J. 2006 ; 151:713-9.
- 21) Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK et al. *Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin ?* Arch Intern Med 2000 ; 160 : 41-6.
- 22) McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, et al. *Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting.* Arch Intern Med 2001 ; 161 : 2458-63.
- 23) Bradley BC, Perdue KS, Tisdell KA, Gilligan DM. *Frequency of anticoagulation for atrial fibrillation and reasons for its non-use at a Veterans Affairs medical center.* Am J Cardiol. 2000 ; 85 : 568-72.
- 24) Buckingham TA, Hatala R. *Anticoagulants for atrial fibrillation: why is the treatment rate so low ?* Clin Cardiol 2002 ; 25 : 447-54.
- 25) Sudlow M, Thomson R, Kenny RA, Rodgers H. *A community survey of patients with atrial fibrillation : associated disabilities and treatment preference.* Br J Gen Pract. 1998 ; 48 : 1775-8.
- 26) Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France : the ALFA study.* The College of French Cardiologists. Circulation 1999 ; 99 : 3028-35.
- 27) Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. *Anticoagulation in hospitals and general practice.* BMJ 2003 ; 326 : 153-6.

- 28) Waldo AL, Becker RC, Tapson VE, Colgan KJ; NABOR Steering Committee. *Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation.* J Am Coll Cardiol. 2005 ; 46 : 1729-36.
- 29) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. *Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.* Circulation 2001 ; 104 : 2118-50.
- 30) Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest. 2004 ; 126 : 429S-456S
- 31) Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. *Cost of care distribution in atrial fibrillation patients : the COCAF study.* Am Heart J 2004 ; 147 : 121-6
- 32) FALSTAF Study Group, Leizorovicz A, Cohen A, Guenoun M, Mismetti P, Weisslinger N. *Influence of age on the prescription of vitamin K antagonists in outpatients with permanent atrial fibrillation in France.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 ; 16 : 32-8.
- 33) Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al. *Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation.* Eur Heart J. 2006 ; 27 : 3018-26.
- 34) Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, et al. *Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation.* The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Am Heart J. 2007 ; 153 : 1006-12.