

Congrès de l'American Heart Association

L'étude ARTESIA : le problème de l'anticoagulation de la fibrillation atriale infraclinique

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ARTESIA : les éléments essentiels

L'étude ARTESIA (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients with Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation*) montre que chez des patients ayant une fibrillation atriale infraclinique (FAIC), c'est-à-dire détectée incidemment par un dispositif implantable (stimulateur cardiaque, défibrillateur, resynchronisation...), un traitement par un anticoagulant oral direct, l'apixaban, est plus efficace que l'aspirine pour réduire le risque d'AVC et d'embolies systémiques, mais augmente le risque d'hémorragies majeures, sans bénéfice clinique net en termes de mortalité cardiovasculaire (CV) ou de mortalité totale.

Elle pose de nombreuses questions dont la principale est : qu'est ce qui fait la différence entre une fibrillation atriale (FA) clinique ou confirmée, voire dépistée par un ECG ou un Holter et une FA découverte incidemment par un dispositif implantable, notamment dans le fait qu'à score embolique CHA2DS2-VASc équivalent, un traitement anticoagulant est globalement bénéfique dans l'une et ne semble pas l'être dans l'autre ?

Toutes les discussions portent donc à la fois sur la tentative d'apporter des

réponses à cette question et sur l'attitude pratique à adopter face à une FA infraclinique.

Contexte

Avec l'augmentation des implantations de dispositifs permettant de mémoriser le rythme cardiaque, appareils développés depuis 20 ans, et ce d'autant que ces dispositifs sont plus particulièrement indiqués chez des patients âgés ou ayant une cardiopathie, il a été démontré que la fibrillation atriale non clinique, c'est-à-dire asymptomatique, non détectée par un électrocardiogramme standard ou par un Holter fait pour diverses raisons, est assez fréquente. En sus, plusieurs études indiquent que les patients ayant une FAIC ont un risque d'AVC supérieur à ceux n'en ayant pas, mais inférieur à ceux ayant une FA clinique.

Ainsi, dans une étude ayant analysé des données de stimulateurs cardiaques de patients âgés et hypertendus, il a été rapporté que 1/3 de ces patients avaient une FAIC, et que la présence de celle-ci était associée à un risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique 2,5 fois plus élevé qu'en son absence. Toutefois, le risque absolu d'AVC chez ces patients ayant une FAIC était relativement faible, de l'ordre de 1 % par an, donc plus faible de moitié qu'en cas de FA détectée cliniquement, à score CHA2DS2-VASc équivalent.

Par ailleurs, il n'y a aucune preuve que la FAIC doit faire l'objet d'une prise

en charge équivalente à celle de la FA dite clinique, notamment en matière de prescription d'anticoagulants. Ainsi, en 2020, les recommandations de la Société européenne de cardiologie pour la prise en charge de la FA proposaient sur ce sujet que "*Chez les patients ayant une FAIC, une surveillance régulière soit proposée pour détecter la progression vers une FA clinique et une évolution du risque thrombo-embolique (c'est-à-dire du score CHA2DS2-VASc). Chez ceux ayant une FAIC longue (notamment supérieure à 24 heures) et un score CHA2DS2-VASc élevé, il est raisonnable de considérer l'utilisation des anticoagulants lorsqu'un bénéfice clinique net est anticipé, dans le cadre d'une information partagée avec le patient*". Cette recommandation reflète donc l'état d'incertitude posé par cette situation clinique : il ne faut pas proposer d'anticoagulant, sauf si apparaît une FA clinique ou si des critères indiquent un risque embolique particulièrement élevé, notamment un score CHA2DS2-VASc élevé (sans préciser au-delà de quelle valeur) ou une longue durée de FAIC.

Ce deuxième élément a probablement été conforté par une méta-analyse publiée en 2017 qui avait suggéré qu'il y a une corrélation entre la durée des épisodes de FA paroxystique, notamment s'ils sont supérieurs à 24 heures, et le risque d'AVC. Toutefois, ce critère n'est qu'indicatif et ne fait notamment pas partie des critères décisionnels du score CHA2DS2-VASc, même si l'on peut discuter de la pertinence des critères qui le

Congrès de l'American Heart Association

composent, comme le fait d'avoir inclus le sexe (peu sensible) et d'avoir exclu la fonction rénale (très sensible).

Quoi qu'il en soit, on comprend qu'il y a matière à évaluer l'apport d'un traitement anticoagulant chez les patients ayant une FAIC. L'absence de traitement antithrombotique validé dans cette situation peut par ailleurs permettre d'effectuer des essais contre placebo, voire, dans une optique pragmatique plus que scientifique, contre aspirine.

L'étude ARTESIA

1. Méthode

L'étude ARTESIA a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle et double placebo afin de comparer deux stratégies antithrombotiques de prise en charge d'une FAIC : l'aspirine à 81 mg par jour et un anticoagulant oral direct (AOD), l'apixaban à 5 mg 2x/j (voire 2,5 mg 2x/j selon le poids, la fonction rénale et l'âge).

Pour être inclus, les patients devaient avoir une FA détectée par un dispositif implantable (stimulateur cardiaque, défibrillateur ou moniteur cardiaque) et ayant duré au moins 6 minutes et moins de 24 heures. Ils devaient être âgés d'au moins 55 ans et alors avoir un score CHA2DS2-VASc au moins égal à 3 ou avoir plus de 75 ans et avoir un antécédent d'AVC.

À noter qu'en cas de dépistage pendant l'essai d'une nouvelle FA cette fois de plus de 24 heures, l'aveugle devait être levé et le patient devait recevoir un anticoagulant oral en ouvert.

Le critère primaire d'efficacité comportait les AVC et les embolies systémiques (évaluée en intention de traiter) et le critère primaire de sécurité était constitué des événements hémorragiques majeurs selon la définition ISTH (évalué en fonction du traitement assigné par randomi-

sation dès lors qu'il y avait eu au moins une prise lors des 5 jours précédents).

2. Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 4 012 patients randomisés étaient âgés de 76,8 ans, 36,1 % étaient des femmes, 9 % avaient un antécédent d'AVC, 37 % avaient une maladie coronaire, 8,3 % avaient une artérite, 57 % recevaient de l'aspirine, 63 % avaient eu 1 à 5 épisodes de FAIC lors des 6 derniers mois, 4,1 % avaient eu plus de 50 épisodes et ils avaient un score CHA2DS2-VASc à 3,9. Le score de risque hémorragique (HASBLED ou autre) n'a pas été précisé.

Au terme d'un suivi moyen de 3,5 ans :
 – un AVC ou une embolie systémique est survenu chez 55 patients (0,78 % par patient-année) du groupe sous AOD et chez 86 patients (1,24 % par patient-année du groupe sous aspirine soit une réduction significative de 37 % en valeur relative (HR : 0,63 ; IC95 % : 0,45-0,86 ; p = 0,007) ;
 – l'incidence des hémorragies majeures a été de 1,71 % patient-année du groupe sous AOD et de 0,94 % patient-année du groupe sous aspirine, soit une augmentation significative du risque de 80 % en valeur relative (HR : 1,80 ; IC95 % : 1,26-2,57 ; p = 0,001) ;
 – il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en matière de mortalité CV (HR : 0,96 ; IC95 % : 0,73-1,25) ou de mortalité totale (HR : 1,04 ; IC95 % : 0,90-1,21).

Perspectives

1. Une étude neutre et donc une implication pratique immédiate

Dans cette étude, la différence entre les groupes concernant les événements emboliques est de 0,46 % par patient-année et de 0,77 % par patient-année concernant les événements hémorragiques, et encore dans une comparaison à l'aspirine. De ce fait, dans une étude

contre placebo, il est possible que l'augmentation du risque d'hémorragies majeures ait été encore plus importante. Comme l'incidence de base des événements emboliques est un peu plus élevée que celle des événements hémorragiques, la balance bénéfice-risque est juste neutre : 31 événements emboliques évités pour 28 événements hémorragiques induits.

Quoi qu'il en soit, le résultat de cette étude a une implication pratique immédiate : chez les patients chez lesquels une FA est détectée incidemment par un dispositif implantable, et même si cette FA a une durée de plus de 6 minutes, et même si le score CHA2-DS2-VASc est proche de 4, il n'est pas recommandé de proposer un traitement anticoagulant.

Outre la discussion portant sur les raisons d'un tel échec sur laquelle nous reviendrons plus loin, deux questions pratiques peuvent être posées.

>>> Cette conclusion est-elle aussi valable pour les patients ayant un score de risque embolique CHA2DS2-VASc beaucoup plus élevé ?

On ne peut pas répondre à cette première question faute de données disponibles et, notamment, faute de la présentation ou de la publication d'analyses en sous-groupe à partir de cette étude (ce qui est assez inhabituel). Il est juste précisé dans la publication que le résultat a été homogène, dans les sous-groupes pré-spécifiés dont la liste est consultable dans le protocole de l'étude, publié en 2017. En le lisant, on découvre donc qu'il y a six sous-groupes pré-spécifiés : selon la durée de la FA, selon la valeur du score CHA2DS2-VASc, selon l'âge (supérieur ou non à 75 ans), selon un antécédent d'AVC ou d'AIT, selon l'ancienneté d'implantation du dispositif (supérieur ou non à 2 ans) et selon le type de dispositif ayant permis le diagnostic. On peut donc supposer que l'importance du score CHA2DS2-VASc n'influence pas le résultat de l'étude.

>>> Cette conclusion est-elle valable pour les patients ayant une FA d'une durée supérieure à 24 heures ?

La réponse à cette question en l'état actuel de la science provient d'une analyse complémentaire de l'étude NOAH-AFNET présentée elle aussi lors de l'AHA. Pour mémoire, dans cette étude, un AOD (l'edoxaban) a été évalué en double aveugle contre placebo chez des patients relativement similaires à ceux de l'étude ARTESIA mais chez lesquels la FAIC pouvait avoir une durée supérieure à 24 heures. À noter que si le groupe contrôle devait recevoir un placebo, ce qui a été le cas, 54 % des patients recevaient aussi de l'aspirine pour une indication spécifique.

Cet essai conduit chez 2 536 patients n'a pas montré d'effet significatif de l'AOD en matière de réduction du risque d'AVC ou d'embolies systémiques avec, de plus, une augmentation significative du risque d'hémorragies majeures, selon la définition ISTH (HR : 1,31 ; p = 0,03).

L'analyse complémentaire conduite chez les 259 patients ayant une FAIC de durée supérieure à 24 heures a montré qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité du résultat par rapport aux 2 130 patients dont la FAIC avait une durée inférieure à 24 heures (valeurs de p pour l'interaction considérant les événements emboliques à 0,65 et, considérant les événements hémorragiques à 0,96).

Toutefois, dans cette analyse, le manque de puissance est évident du fait d'un très faible nombre de patients ayant eu une FAIC supérieure à 24 heures, ce qui a généré un biais dans la mesure de l'incidence réelle des événements pris en compte (en l'occurrence neuf événements emboliques et 23 hémorragies majeures au total dans les deux groupes).

Le paradoxe du résultat de cette analyse complémentaire est d'avoir montré en parallèle que chez les patients ayant une FAIC de durée au moins égale

à 24 heures, il y avait 2,20 fois plus de probabilité de détecter une FA par les ECG répétés tous les 6 mois que chez ceux n'ayant pas de FAIC supérieure à 24 heures (incidences respectives des FA détectées par ECG en patient-année : 17 % vs 8,2 %). En d'autres termes, la durée supérieure à 24 heures de la FAIC est prédictive du risque d'apparition d'une FA clinique, mais, en l'état des limites de l'étude, ne l'est pas du bénéfice du traitement anticoagulant.

2. Des questions méthodologiques

Avant d'envisager les causes potentielles des résultats neutres, voire défavorables, des études ayant évalué une stratégie anticoagulante chez des patients ayant une FAIC, alors que les études conduites chez des patients ayant une FA clinique ont eu des résultats favorables, il est utile de relever quelques-unes des limites de ces diverses études.

>>> **La première concernant les études faites dans la FAIC** est la possibilité de lever l'aveugle lorsqu'une FA est cliniquement dépistée, et ce, afin de proposer un traitement anticoagulant. Cette modalité peut avoir contribué à diminuer l'incidence des AVC chez les patients inclus.

>>> **La deuxième est l'utilisation de l'aspirine en sus**, ou comme traitement comparateur. Cela pose au moins trois problèmes. Le premier est de potentiellement contribuer à diminuer l'incidence des AVC provenant d'un athérome carotide chez les patient en recevant, faussant l'évaluation du risque d'AVC propre à la FA, notamment si le groupe contrôle doit recevoir de l'aspirine. Le deuxième est que cela modifie probablement la balance entre le risque embolique et le risque hémorragique dans le groupe sous aspirine, minorant ainsi l'évaluation du risque hémorragique propre des anticoagulants. Le troisième est que lorsque l'aspirine est associée aux anticoagulants, cela augmente le risque hémorragique dans le groupe recevant les anticoagulants. Cependant, il est probable que les

initiateurs de l'étude ARTESIA ont préféré avoir un groupe contrôle recevant de l'aspirine, du fait de la haute prévalence de maladie athérotrombotique chez les patients inclus, ne serait-ce que du fait de leur âge. D'ailleurs, à l'inclusion dans ARTESIA, plus de 50 % des patients recevaient antérieurement de l'aspirine et dans NOAH-AFNET 6, plus de 50 % des patients du groupe sous placebo prenaient aussi de l'aspirine.

>>> **La troisième limite** a été de prendre comme élément discriminant la durée de la FA, notamment inférieure à 24 heures dans l'étude ARTESIA alors que rien ne prouve encore qu'une durée de FAIC supérieure à 24 heures puisse garantir le bénéfice d'une stratégie antithrombotique.

■ L'apport d'une méta-analyse

Les résultats de ces deux études ont fait l'objet d'une méta-analyse publiée dans la foulée. Ce travail montre que les études ARTESIA et NOAH-AFNET 6 sont les seules disponibles en matière d'essais thérapeutiques contrôlés sur le sujet.

Ses conclusions sont les suivantes, concernant le traitement anticoagulant par rapport à son comparateur (l'aspirine dans ARTESIA, le placebo dans NOAH-AFNET 6) :

- il permet une réduction significative du risque d'AVC ischémique (RR : 0,68 ; IC95 % : 0,50-0,92) sans interaction entre les deux études ;
- il permet une réduction juste significative des décès CV, des AVC toutes causes, des embolies périphériques, des infarctus du myocarde et des embolies pulmonaires (RR : 0,85 ; IC95 % : 0,73-1,00) ;
- il ne permet pas de réduire la mortalité CV (RR : 0,95 ; IC95 % : 0,76-1,17) ni la mortalité totale (RR : 1,08 ; IC95 % : 0,96-1,21) ;
- il augmente le risque d'hémorragies majeures (RR : 1,62 ; IC95 % / 1,05-2,51).

Si l'on résume, les anticoagulants réduisent bien et significativement le risque d'AVC et d'événements embo-

Congrès de l'American Heart Association

liques chez les patients ayant une FAIC et ils induisent une augmentation du risque hémorragique. Le problème est donc bien celui de la balance bénéfice-risque du traitement anticoagulant face à un patient donné, et donc du rapport entre le risque embolique de base (sachant qu'il sera diminué de 32 % sous anticoagulant) et le risque hémorragique de base (sachant qu'il sera augmenté de 62 % sous anticoagulant).

Ainsi, par exemple, pour un patient donné, si à la base et à 5 ans, son risque embolique est de 10 % et son risque hémorragique de 4 %, sous anticoagulant le premier passe à 6,8 % et le deuxième à 6,48 %. Deux conclusions : sous traitement ce patient a quasiment autant de probabilité de faire une hémorragie majeure qu'une embolie, mais a moins de probabilité d'avoir un de ces deux événements au total (15 % sans traitement, 13,28 % sous traitement, soit une réduction du risque de 12 %). Si pour un même risque embolique, le risque hémorragique de base est de 5 %, le risque hémorragique sous traitement passe à 8,1 % et, sous traitement, le patient a plus de probabilité d'avoir un événement hémorragique qu'un événe-

ment embolique, mais a autant de probabilité d'avoir un événement embolique ou hémorragique que sans traitement (14,9 % vs 15 %). Si le risque hémorragique de base est de 6 %, ce risque sous traitement passe à 9,72 % et le patient a nettement plus de probabilité d'avoir une hémorragie qu'une embolie et plus de probabilité d'avoir un événement majeur avec le traitement que sans le traitement (16,52 % vs 15 % : soit 11 % d'augmentation relative du risque).

Or, dans les deux études ATRESIA et NOAH AFNET-6, les risques embolique et hémorragique de base étaient très proches et compris chacun en moyenne autour de 0,95 à 1,05 % par an selon le critère. La balance bénéfice-risque du traitement ne pouvait donc pas être favorable et il est logique de ne constater ni réduction de la mortalité CV, ni réduction de la mortalité totale (voire une tendance à l'augmentation de cette dernière).

Si beaucoup d'auteurs et commentateurs ont souligné le fait que dans ces deux études, le risque embolique était faible, ce qui est vrai par rapport aux essais conduits dans la FA clinique et ce

d'autant plus que dans ces dernières, le risque observé dans les groupes contrôle était celui sous warfarine, donc déjà réduit de presque les 2/3 par rapport au risque de base, **le problème ne semble pas tant être le risque de base d'événements emboliques que celui d'événements hémorragiques.**

Ainsi, si comme l'ont proposé certains, rechercher des critères de haut risque embolique (charge de la FA, âge, fonction atriale, etc.) pourrait aider à la décision thérapeutique, cette stratégie est peut-être moins utile en pratique que de mieux évaluer le risque hémorragique des patients traités, car une variation d'un point seulement de ce risque peut faire basculer la balance bénéfice-risque de favorable à neutre ou de neutre à défavorable.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.