Les scores de risque pour adapter le traitement antithrombotique dans la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) augmente le risque d'événements thrombo-emboliques (TE), notamment cérébraux. Le risque d'événements TE peut être très différent d'un sujet à un autre et des marqueurs ont été identifiés comme étant associés à des risques TE différents.

Ainsi, le risque TE peut être prédit par divers marqueurs. Ces marqueurs ont été isolés dans quelques études d'observation et surtout dans des essais d'intervention ayant évalué des antithrombotiques chez des patients en FA. Ces études ont pour la plupart été conduites dans la fin des années 1980.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Approche générale

1. Un risque et des scores

Plusieurs scores de risque ont été construits à partir des résultats de ces études, intégrant divers marqueurs. Parmi les nombreux scores de risque disponibles, progressivement, le score CHADS2 a paru s'imposer pour quantifier le risque embolique et juger des indications respectives des diverses stratégies antithrombotiques disponibles (**voire encadré**).

La quantification d'un niveau de risque TE absolu associé à une association de marqueurs fournit une approche factuelle ou quantitative: par exemple, à un score CHADS2 de 3, dans une cohorte nord-américaine, a été associé un risque annuel d'AVC de 6,4 %.

L'approche chiffrée est cependant souvent complexe et l'esprit commun préfère utiliser des données plus simples et surtout des normes pour raisonner. Dans une démarche universelle, les résultats quantitatifs des scores de risque ont donc été transformés par une approche normative en données qualitatives: à un score donné est associé, et de façon obligatoirement arbitraire, une valeur normative et ainsi, un niveau de risque est alors qualifié de faible, intermédiaire ou élevé.

Un élément peut illustrer le caractère changeant de cette approche normative, même si elle repose sur une analyse de données objectives: le score CHADS2 existe en effet sous deux formes, la forme classique et la forme révisée. Dans le CHADS2 révisé, le risque est qualifié d'élevé lorsque le score est au moins égal à 2, ce qui correspond à une incidence annuelle d'AVC de 4,0 %, alors que dans le score CHADS2 classique, le risque élevé commence lorsque le score est

au moins égal à 3, ce qui correspond à une incidence annuelle d'AVC proche de 6 %, soit un risque absolu supérieur de 50 % à celui du score classique.

2. La possibilité de modifier le risque TE, au prix d'un autre risque

La FA étant associée à une augmentation du risque TE, plusieurs stratégies antithrombotiques ont été évaluées afin de juger si elles pouvaient diminuer ce risque, et si le risque hémorragique encouru était inférieur au risque embolique prévenu.

Les données des essais d'intervention évaluant des antithrombotiques dans la prévention des événements emboliques chez les patients ayant une FA ont montré que:

- les antivitamines K (AVK) peuvent réduire en moyenne de 64 % le risque TE,
- l'aspirine peut réduire en moyenne de 22 % le risque TE (toutefois, dans une méta-analyse récente, cet effet n'est pas significatif),

LE SCORE CHADS₂

Le score CHADS₂ est un score permettant d'évaluer le risque TE de patients ayant une FA. Il est le score qui, en théorie, devait être le plus utilisé car, en septembre 2006, il avait été le score de risque proposé par des recommandations pour la prise en charge de la FA conjointement élaborées en Europe et en Amérique du Nord.

CHADS₂ est un acronyme dont chaque lettre est l'initiale du nom anglais d'un marqueur de risque à rechercher systématiquement chez un patient ayant une FA.

- C pour insuffisance cardiaque (CHF en anglais);
- H pour HTA;
- A pour âge supérieur à 75 ans;
- D pour diabète;
- S pour antécédent embolique, systémique, cérébral constitué ou transitoire (S pour *stroke* en anglais).

A chaque critère est affecté 1 point lorsqu'il est présent sauf au S auquel est affecté 2 points. Le niveau de score CHADS₂ est donc compris entre 0 et 6.

Le score CHADS₂ a été élaboré en combinant les données de deux scores de risque précédents (les scores AFI et SPAF). Sa valeur a été évaluée dans une étude de dossiers de 1733 patients, âgés de 65 à 95 ans, issus du système Medicare aux Etats-Unis, ayant été hospitalisés pour une FA et étant sortis sans AVK. Ce travail, paru en 2001, a montré qu'à chaque valeur croissante de ce score correspond un risque TE annuel croissant. Ces données forment l'approche quantitative du score :

- à **un score = 0** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 1,2 % et un risque ajusté de 1,9 % (soit 2 AVC chez 120 patients),
- à **un score = 1** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 2,8 % et un risque ajusté de 2,8 % (soit 17 AVC chez 463 patients),
- à **un score = 2** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 3,6 % et un risque ajusté de 4,0 % (soit 23 AVC chez 523 patients),
- à **un score = 3** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 6,4 % et un risque ajusté de 5,9 % (soit 25 AVC chez 337 patients),

- à **un score = 4** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 8,0 % et un risque ajusté de 8,5 % (soit 19 AVC chez 220 patients),
- à **un score = 5** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 7,7 % et un risque ajusté de 12,5 % (soit 6 AVC chez 65 patients),
- à **un score = 6** est associé un risque annuel d'hospitalisation pour AVC de 44,0 % et un risque ajusté de 18,2 % (soit 2 AVC chez 5 patients).

Il est possible de constater que la répartition du niveau de score suit un mode normal (gaussien) et que le faible échantillonnage dans les valeurs extrêmes rend probablement compte d'une relative imprécision. En utilisant le test C statistique, avec cette série de patients, les auteurs avaient montré que les tests AFI et SPAF prédisaient mieux le risque d'AVC que le hasard seul (test C supérieur à 0,5) et que le score CHADS₂ était supérieur à chacun de ces scores (avec respectivement pour ces trois scores des tests C à 0,68, 0,74 et 0,82).

En termes qualitatifs (ou normatifs), il existe de fait deux scores CHADS₂ :

- dans le score CHADS₂ classique, un score à 0 est un marqueur de risque TE faible, un score de 1 ou 2 un marqueur de risque TE intermédiaire, un score de 3 à 6 un marqueur de risque TE élevé.
- dans le score CHADS₂ révisé, un score à 0 est un marqueur de risque TE faible, un score de 1 un marqueur de risque TE intermédiaire, un score au moins égal à 2 un marqueur de risque TE élevé. C'est ce score révisé qui avait été proposé dans les recommandations de 2006 de la Société Européenne de Cardiologie.

En 2010, la Société Européenne de Cardiologie a proposé d'utiliser une variante de ce score, qui lui associe de nouveaux marqueurs, le score CHA₂DS₂-VASc dont la valeur peut être comprise entre 0 et 9. Ce nouveau score était préalablement dénommé score de Birmingham et avait été construit à partir de l'analyse d'une cohorte européenne recrutée en 2003 et 2004, dans le cadre du projet *European Heart Survey on AF*.

– dans des comparaisons directes, les AVK sont supérieurs à l'aspirine pour réduire le risque TE,

– tous les antithrombotiques augmentent le risque hémorragique, mais l'aspirine moins que les AVK, sauf probablement chez le sujet âgé,

– il existe des marqueurs prédictifs du risque hémorragique sous antithrombotiques. Ces marqueurs sont pour plusieurs d'entre eux les mêmes que ceux corrélés au risque embolique.

La prise en charge proposée pour réduire le risque TE dans la FA repose donc depuis de nombreuses années sur l'éva-

luation du risque TE et du risque embolique. Et schématiquement, les grands principes suivants sont proposés :

– il est utile, voire nécessaire, de disposer et d'utiliser des marqueurs et/ou des grilles d'évaluation du risque pour évaluer le risque embolique et si possible le risque hémorragique,

– si un score qualifie le risque TE d'élevé, les AVK sont à proposer,

– si ce même score qualifie le risque TE d'intermédiaire, l'aspirine ou les AVK peuvent être proposés selon les recommandations, et selon le risque hémorragique estimé, spontané et sous traitement,

– si ce même score qualifie le risque TE de faible, l'aspirine, voire l'abstention d'antithrombotique, peuvent être envisagées selon les recommandations.

Ainsi, plus le risque TE est élevé, plus il est jugé utile d'utiliser des AVK. Lorsque le risque est faible, l'aspirine peut suffire, et les AVK paraissent moins, voire pas efficaces. Lorsque le risque est quasi nul, il peut être possible de surseoir à un traitement antithrombotique. Le traitement antithrombotique pouvant induire des accidents hémorragiques, il est régulièrement rappelé que ces traite-

RECOMMANDATIONS ESC

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

ments doivent être prescrits en fonction de leur rapport bénéfice-risque, et cette appréciation est, ou plutôt était, souvent laissée à l'appréciation du médecin. En 2010, l'ESC propose une grille d'évaluation du risque hémorragique afin d'aider (et d'argumenter) la décision.

3. Quelques limites d'une telle approche

La majeure partie des marqueurs de risque TE a été identifiée dans des groupes de patients ayant reçu le placebo dans des essais cliniques ayant évalué des antithrombotiques. Seules quelques études prospectives de cohortes sont disponibles, essentiellement celle de Framingham. Dans les essais cliniques, les patients étaient des cohortes sélectionnées et, notamment ceux qui avaient un antécédent embolique avaient obligatoirement eu une forme non fatale. Plus encore, dans ces études, les marqueurs ont souvent été isolés *a posteriori*, de même que la valeur et les seuils définissant le risque.

Les scores élaborés à partir de marqueurs identifiés ont parfois eu une approche qualifiée de réductrice prenant en compte des seuils, alors que le risque associé à un marqueur est continu. Il en est ainsi par exemple de l'âge, et des études ont montré que le risque d'embolie augmente proportionnellement à l'âge, alors qu'une valeur fixe est souvent affectée à l'âge pour la prendre en compte dans un score.

Une méta-analyse parue en 2007 n'a identifié que quatre marqueurs indépendants du risque TE dans la FA : un antécédent d'AVC ou d'AIT, l'âge avancé, l'hypertension artérielle et le diabète et ces paramètres sont diversement utilisés dans les scores de risque. Par ailleurs, certains paramètres qui pourraient moduler le niveau de risque de façon importante, même

s'ils ne sont pas des marqueurs indépendants, n'ont parfois pas été pris en compte dans les scores de risque. Il en est ainsi par exemple du sexe féminin, qui est associé à un risque embolique plus élevé que le sexe masculin.

Enfin, les principales limites des scores de risque TE semblent être les suivantes :

>>> **A un niveau qualitatif** de risque identique, dans une même grille d'évaluation du risque, sont probablement associés des risques différents. Ainsi, par exemple, alors que ces deux patients ont un score CHADS2 égal à 0, et donc un risque qualifié de faible, le niveau de risque TE absolu d'une femme de 70 ans est supérieur à celui d'un homme de 40 ans, avec des valeurs respectives proche de 2 % et de 0 %.

>>> **En termes qualitatifs**, les différents scores disponibles ne classent pas les mêmes patients dans les mêmes catégories. Ainsi, dans un travail paru en 2010 dans la revue *Chest*, une cohorte de 1084 patients a été classée en niveau de risque selon 9 scores de risque TE disponibles. Ce travail a montré que les différents scores distribuent les mêmes patients de façon assez différente, allant par exemple de 9,2 % de patients en risque faible pour le score de Birmingham à 48 % de patients dans la même catégorie pour le score de Framingham, les pourcentages de patients dans les catégories de fort risque de ces deux scores étant respectivement de 75 % et 10 % : ainsi, selon que l'on utilise une de ces grilles ou l'autre, on ne traite pas par AVK, soit au moins 10 % d'une même population soit au moins 50 %...

>>> Le pouvoir discriminant entre risque faible et risque élevé (ce que l'on espère obtenir de l'utilisation d'une grille de risque) est assez fluctuant selon la grille de risque utilisée : il est ainsi possible de constater que

le score CHADS2 classique classifie 60 % de la cohorte en risque intermédiaire, catégorie dans laquelle le choix entre aspirine et AVK peut être envisagé, ce qui laisse le médecin dans une grande marge d'indécision, alors que le score de Birmingham ne classifie que 15 % des patients dans cette catégorie.

>>> Enfin, la valeur prédictive du score semble différente selon la population étudiée. Le travail de référence du *JAMA* en 2001 qui avait évalué la valeur prédictive des scores AFI, SPAF et CHADS2 sur une population nord-américaine établissait une valeur prédictive plutôt faible mais acceptable pour ces trois scores (tests C respectifs de 0,68, 0,74 et 0,82), alors que dans le travail paru dans *Chest* en 2010, concernant une population européenne, la valeur prédictive de ces trois scores est nettement inférieure, indiquant même qu'ils sont peu différents d'un choix fait au hasard (avec des tests C respectifs à : 0,57, 0,54 et 0,57).

Ainsi, les scores de risque TE ont des limites. Il serait souhaitable de disposer de marqueurs fiables pour quantifier le risque, si possible en nombre réduit, faciles à évaluer et peu onéreux à obtenir. Cependant, plus le nombre de ces marqueurs est réduit, plus leur choix est binaire, plus l'imprécision augmente.

L'apparition du score CHA2DS2-VASc

1. Intérêts du score CHA2DS2-VASc

Le score de risque le plus fiable dans le travail paru dans *Chest* en 2010 a été celui de Framingham, mais son utilisation est complexe. Les auteurs de ce travail ont donc proposé d'utiliser le score de Birmingham, qu'ils ont rebaptisé CHA2DS2-VASc, acronyme

CHA ₂ DS ₂ VASc score	Nombre de patients	Nombre d'événements TE	Incidence annuelle des événements TE	Incidence annuelle des événements TE ajustée à l'utilisation d'aspirine
0	103	0	0 %	0 %
1	162	1	0,6 %	0,7 %
2	184	3	1,6 %	1,9 %
3	203	8	3,9 %	4,7 %
4	208	4	1,9 %	2,3 %
5	95	3	3,2 %	3,9 %
6	57	2	3,6 %	4,5 %
7	25	2	8,0 %	10,1 %
8	9	1	11,1 %	14,1 %
9	1	1	100 %	100 %
Total	1 084	25	Valeur de p pour la tendance : 0,003	

TABLEAU I : Incidence annuelle des événements TE dans une cohorte européenne de 1 084 patients en fonction de la valeur du score CHA₂DS₂-VASc (d'après Chest, 2010 ; 137 ; 263-272).

reprenant les éléments le constituant (qui sera détaillé dans un des articles suivants). Ils en ont évalué la valeur prédictive de chacun des critères en analyse uni- et multivariée et ont quantifié le risque absolu associé à chaque valeur du score (**tableau I**). Ils ont jugé que ce nouveau score devait être utile pour plusieurs raisons parmi lesquelles :

- ce score a une bonne valeur prédictive globale,
- ce score peut être simple d'emploi : deux marqueurs classent d'emblée certains patients comme à risque élevé (âge supérieur à 75 ans ou antécédent TE) et suffisent à poser l'indication d'un traitement anticoagulant. L'évaluation du niveau de risque d'un patient peut donc être courte. Ensuite, la somme de deux autres marqueurs seulement suffit aussi à classer un patient comme étant à risque élevé et à porter l'indication d'un traitement anticoagulant. Dans une seconde étape (si l'âge est inférieur à 75 ans et qu'il n'y a pas d'antécédent TE), il suffit de prendre en compte un âge supérieur à 65 ans ou le genre féminin, et à chercher si un

autre marqueur de risque est présent afin de déterminer si le patient est à risque élevé,

- ce score réduit la zone d'indécision puisque seulement 15 % des patients sont classés dans la catégorie de risque intermédiaire, ce qui est nettement amélioré par rapport à l'utilisation du score CHADS₂.

2. Limites du score CHA₂DS₂-VASc

Mais ce score, malgré ses avantages potentiels, a des limites : ainsi, il a

été validé sur une cohorte ayant totalisé 25 événements TE en 1 an et dont 74 % des patients prenaient de l'aspirine. Dans un courrier à la revue *Chest* parue en octobre 2010, trois cardiologues américains soulignent les autres limites de ce score :

- sa valeur prédictive, même si elle apparaît supérieure à celle d'autres scores, est relativement faible (avec un test C à 0,606),
- sa valeur n'a pas été évaluée en dehors de la cohorte de patients qui a servi à l'établir,

PLUS DE QUANTITATIF QUE DE QUALITATIF

Dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2010 pour la prise en charge de la FA, il est indiqué que ses auteurs ont essayé d'être moins focalisés sur l'utilisation des termes normatifs catégorisant le risque embolique en "faible", "modéré" et "haut", du fait de la faible valeur prédictive de telles catégories artificielles. Ils ont souhaité rappeler que le risque est une variable continue.

Aussi les auteurs des recommandations encouragent-ils une approche reposant sur la prise en compte des facteurs de risque embolique pour une meilleure évaluation du risque d'AVC, afin de guider le choix de la stratégie antithrombotique en fonction de la présence ou de l'absence de ces facteurs de risque.

Un des éléments supportant cette approche provient de nombreuses analyses publiées dans lesquelles, même chez des patients qualifiés comme à risque modéré (c'est-à-dire ayant un CHADS₂ égal à 1), il a été mis en évidence un bénéfice significatif des anticoagulants par rapport à l'utilisation de l'aspirine, et souvent avec un faible risque hémorragique.

RECOMMANDATIONS ESC

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

- la méthode statistique utilisée pour le valider ne semble pas avoir été conforme à ce qui a été proposé au chapitre “méthodes” du travail publié,
- le fait que le taux d’accident embolique soit égal à zéro (avec un intervalle de confiance publié à 0-0) chez des patients en FA, même classés en score CHA2DS2-VASc2 à 0, suggère les limites de la classification,
- dès lors que ce score classifie 75 % des patients d’une cohorte comme à haut risque, il est important de valider la performance de ce score car les seuils ont pu être choisis *a posteriori*,
- la cohorte prise en compte, celle de l’Euro Heart Survey on AF, ne fournissait pas de données concernant la survenue d’un événement thrombo-embolique chez 31 % des patients qui n’ont pas été pris en compte dans l’analyse publiée. Cela est préjudiciable car une publication préalable concernant cette cohorte avait indiqué que certains patients avaient pu être perdus de vue du fait de la survenue d’un AVC.

3. Le choix proposé par l’ESC

Le score CHA2DS2-VASc, avec ses intérêts et limites, est le nouveau score proposé par l’ESC pour adapter la stratégie antithrombotique dans la prise en charge de la FA.

Les limites exposées rendent compte que ce choix est probablement temporaire. Et ce d’autant plus qu’il pose un problème particulier: les essais récents et ceux en cours évaluant des stratégies antithrombotiques reposent sur une inclusion des patients et une analyse des résultats en fonction des données du score CHADS2 et non de ce nouveau score.

Les choix qui vont être faits concernant l’utilisation des nouveaux antithrombotiques ne seront donc pas adaptés parfaitement à une utilisation du score CHA2DS2-VASc. S’il est toujours possible de conduire une analyse des résultats de ces études en fonction du score CHA2DS2-VASc, cette analyse ne pourra être faite qu’*a posteriori*: or, s’il est facile de déterminer le sexe et l’âge des patients, il est probablement moins aisé de déterminer leur statut vasculaire.

En synthèse

S’il semble utile de connaître les limites des propositions de prise en charge du risque TE dans la FA, il semble encore plus utile de reconnaître la nécessité d’une approche pragmatique qui ne peut en l’état actuel de la science ne reposer que sur des compromis successifs, ayant leur marge d’incertitude mais ayant comme objectif majeur de faciliter

la décision médicale et d’en réduire l’imprécision.

En effet, l’utilisation d’un score de risque TE pour la prise en charge de la FA repose sur des compromis successifs:

- mise au point d’un score de risque TE à partir d’évaluations cliniques souvent imparfaites et avec une validation parfois incomplète,
- transformation de données factuelles et quantitatives en données normatives et qualitatives pour rendre le score opérationnel,
- décision d’adapter une thérapeutique en fonction de scores de risque qui n’ont pas servi de support à l’évaluation des stratégies antithrombotiques et donc, selon un modèle théorique guidé par des scores de risque dans l’objectif de diminuer l’imprécision de la décision.

Cependant, il semble utile de se conformer à la démarche proposée par l’ESC en la matière, afin que sur ce sujet complexe, fait de nombreuses limites et imprécisions, l’attitude de prise en charge soit commune entre les cardiologues.

Conflits d’intérêts de l’auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.