

# Apixaban dans la prévention des AVC chez les patients à fibrillation auriculaire subclinique ?

## Référence

Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2024;390:107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234

## Analyse de

Avinash Jayaswal, médecin généraliste.  
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

Quelles sont l'efficacité des anticoagulants oraux directs (AODs) et leur sécurité d'emploi à dose "conforme à l'autorisation de mise sur le marché" (AMM) par comparaison avec l'aspirine à dose quotidienne de 81 mg, en termes d'efficacité (prévention des thromboembolies systémiques) et de sécurité d'emploi (hémorragies majeures) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire subclinique mise en évidence par pacemakers, défibrillateurs ou monitoring implantables ?

## Contexte

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et un risque accru d'AVC, les anticoagulants oraux directs (AOD) comme l'apixaban sont recommandés, ayant montré une efficacité comparable à la warfarine en termes de réduction du risque de thromboembolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire clinique sans augmentation du risque d'hémorragie majeure. Minerva a déjà amplement débattu de la place des AODs dans la FA (1-18). Détectés par des dispositifs implantables de monitoring à long terme comme des pacemakers et défibrillateurs implantables, des épisodes de FA courts et/ou avec des symptômes non spécifiques ont été mis en évidence. Ils sont courants même chez des patients qui ne présentaient pas de FA cliniquement détectée. Ces épisodes durent de quelques minutes à quelques heures (19). Ils sont fréquents et associés à un risque accru d'AVC ou d'embolie systémique (19). Le terme de « fibrillation auriculaire subclinique » a été proposé pour décrire ces épisodes (20). Toutefois, l'incertitude persiste quant à l'indication d'un traitement anticoagulant dans ce contexte, en raison du risque hémorragique (19). L'étude nommée ARTESIA a donc évalué si l'apixaban, par rapport à l'aspirine, réduit le risque d'AVC chez ces patients à risque, tout en maintenant un profil de sécurité acceptable (20).

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion :
  - patients entre 55 et 75 ans présentant une fibrillation auriculaire subclinique détectée au pacemaker, défibrillateur ou monitoring cardiaque avec au moins
  - un épisode qui dure  $\geq 6$  minutes mais  $\leq 24$  heures et un score **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**  $\geq 3$  ; exception faite avec les critères d'âge pour 7 patients  $< 55$  ans inclus selon l'ancien protocole d'étude
  - l'utilisation concomitante d'aspirine en ouvert était autorisée mais déconseillée
- critères d'exclusion :
  - fibrillation auriculaire, indication permanente d'anticoagulation orale, diathèse hémorragique, insuffisance rénale sévère (GFR  $\leq 25$  ml/min), l'utilisation d'une double thérapie antiplaquettaire
- 4012 patients ont été randomisés (âge moyen de 76,8 ans, 36,1% étaient des femmes, 94% étaient des Européens blancs, score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen de  $3,9 \pm 1,1$ ).

## Protocole de l'étude

Etude randomisée, contrôlée en double aveugle, en **double placebo**

- groupe intervention (n = 2015): apixaban 5 mg 2 fois par jour (éventuellement réduit à 2,5 mg deux fois par jour selon les indications officielles)
- groupe témoin (n = 1997) : aspirine 81 mg 1 fois par jour
- arrêt de l'apixaban ou de l'aspirine:
  - en cas de fibrillation auriculaire subclinique de plus de 24 heures ou de fibrillation auriculaire clinique, le suivi se poursuit et un anticoagulant en ouvert est initié
  - si la clairance de créatinine descend en dessous de 25 ml/min, si le patient commence un médicament concomitant interdit, ou si une autre indication pour une anticoagulation à long terme apparaît.

## Mesure des résultats

- le critère principal d'efficacité est un critère composite associant accident vasculaire cérébral (AVC) et embolie systémique, évalué dans la population en intention de traiter (tous les patients randomisés), avec censure (ou arrêt) du suivi dès l'apparition d'une fibrillation auriculaire subclinique de plus de 24 heures ou d'une fibrillation auriculaire clinique
- des analyses de sensibilité ont également été réalisées dans la population "en cours de traitement", avec censure du suivi 5 jours après l'arrêt définitif du médicament expérimental, quelle qu'en soit la raison
- le critère principal de sécurité était la survenue d'un saignement majeur
- autres critères de jugement inclus : la mortalité par cause spécifique, le sous-type d'AVC et les accidents ischémiques transitoires (AIT) avec déficit moteur, aphasie ou d'une durée supérieure à 5 minutes.

## Résultats

- dans l'analyse en intention de traiter, le risque du critère principal (AVC ou embolie systémique) était de 0,78% par patient-année sous apixaban contre 1,24% sous aspirine (HR de 0,63 avec IC à 95% de 0,45 à 0,88 ; p = 0,007) ; dans l'analyse de sensibilité, l'incidence du critère principal (AVC ou embolie systémique) restait plus faible avec l'apixaban (0,71% par patient-année) qu'avec l'aspirine (1,29%) ; HR de 0,55 avec IC à 95% de 0,37 à 0,83 ; p = 0,004
- en revanche, les saignements majeurs étaient plus fréquents avec l'apixaban ; le risque de saignement majeur était de 1,71% par patient-année avec l'apixaban contre 0,94% avec l'aspirine (HR de 1,80 avec IC à 95% de 1,26 à 2,57 ; p = 0,001) ; les hémorragies fatales et les hémorragies intracrâniennes symptomatiques étaient rares et comparables entre les 2 groupes
- le nombre de décès était similaire dans les deux groupes
- le risque d'AVC ischémique ou d'AVC de toute cause était également réduit avec l'apixaban, tout comme le risque d'AVC invalidant ou fatal (HR de 0,51 avec IC à 95% de 0,29 à 0,88).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que « chez les patients atteints de fibrillation auriculaire subclinique, l'apixaban a entraîné un risque plus faible d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique que l'aspirine, mais un risque plus élevé d'hémorragie majeure ».

## Financement de l'étude

Le financement de l'étude a été assuré par des subventions provenant des Instituts de recherche en santé du Canada, de l'alliance Bristol-Myers Squibb-Pfizer, de la Fondation des maladies du coeur et de l'AVC du Canada, du Canadian Stroke Prevention Intervention Network, de Hamilton Health Sciences, du réseau Accelerating Clinical Trials, du Population Health Research Institute, ainsi que de Medtronic.

## Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs de l'étude ont déclaré divers liens d'intérêts, principalement sous forme de rôles de consultant, d'honoraires de conférencier ou de subventions de recherche avec plusieurs entreprises pharmaceutiques et de dispositifs médicaux, notamment Sanofi, Genzyme, Amarin, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche Diagnostics, Abbott, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Biotronik, Servier Pharmaceuticals et ZOLL Medical Corporation ; certains auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt ; malgré ces collaborations, tous les auteurs affirment que leurs relations n'ont pas

influencé la rédaction ou les conclusions du manuscrit, et la transparence de ces déclarations permet d'apprécier l'indépendance de l'analyse présentée.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

Cette étude se distingue par une méthodologie rigoureuse, multicentrique et internationale, menée dans 247 centres répartis sur 16 pays d'Europe et d'Amérique du Nord. Le protocole, validé par les comités d'éthique locaux et publié, a été respecté, avec une gestion centralisée indépendante par le Population Health Research Institute sous la supervision du premier et du dernier auteur. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient clairement définis afin de limiter les biais de sélection, et la randomisation ainsi que l'insu étaient maintenus tout au long de l'essai. Le critère principal d'efficacité (AVC ou embolie systémique) a été évalué en intention de traiter, tandis que le critère principal de sécurité (hémorragie majeure) l'a été en analyse par protocole. Les événements cliniques majeurs étaient validés en aveugle par un comité d'experts indépendants. La taille de l'échantillon initialement prévue (4000 patients) visait une puissance de 80% pour détecter une réduction relative de 35% du risque d'AVC ou d'embolie systémique, avec des analyses intermédiaires prévues. Les méthodes statistiques employées (Kaplan-Meier, modèles de Cox) étaient appropriées, avec stratification selon les critères d'ajustement pour la dose d'apixaban. Le recrutement a été plus lent que prévu. Le taux d'événements a été inférieur aux prévisions et les auteurs signalent l'arrêt anticipé du traitement en raison de contraintes logistiques (réapprovisionnement). Cela pourrait avoir limité la puissance statistique de l'étude. Néanmoins, la conduite de l'étude, la gestion des données et l'analyse statistique respectent la rigueur, renforçant la validité interne des résultats.

### Évaluation des résultats

L'étude ARTESIA montre que, chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire subclinique et à risque d'AVC, l'apixaban réduit significativement le risque d'AVC ou d'embolie systémique par rapport à l'aspirine, notamment pour les AVC invalidants ou fatals, au prix d'une augmentation du risque de saignements majeurs, le plus souvent réversibles. Ces résultats, robustes dans toutes les analyses, suggèrent que le bénéfice clinique de l'apixaban l'emporte sur le risque hémorragique dans cette population. Cependant, l'effet protecteur observé s'applique surtout aux patients à risque, porteurs d'un dispositif implanté détectant la fibrillation subclinique. La représentativité des participants rencontrés dans les cabinets belges est assurée avec un âge moyen de 76,8 ans, un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen de 3,9, un historique de santé montrant >80% d'HTA, 36 à 38% de maladie coronaires, +/-29% de diabète et d'insuffisance cardiaque et 9% d'AVC, une PA de 135/75 et une GFR de 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La durée médiane de suivi est adéquate (3,5 ans en intention de traiter). La randomisation a été équilibrée, les caractéristiques de base sont comparables et le taux de perte de suivi reste faible.

Lors de l'interprétation des résultats, il convient toutefois de tenir compte du fait que le suivi du critère d'évaluation principal a été censuré (interrompu) en cas de fibrillation auriculaire subclinique de plus de 24 heures ou de fibrillation auriculaire clinique. Il était important de censurer les données de ces patients afin de pouvoir évaluer la valeur ajoutée réelle de l'apixaban dans le cas d'une fibrillation auriculaire subclinique. D'autre part, cela a pu atténuer l'effet de l'apixaban dans l'analyse en intention de traiter, en raison de l'anticoagulation en ouvert qui a suivi l'arrêt du traitement à l'étude. Quelques chiffres permettent de mieux appréhender la complexité clinique. Les auteurs signalent que l'apixaban ou l'aspirine ont été définitivement arrêtés pendant le suivi en raison de l'apparition d'une fibrillation auriculaire subclinique durant plus de 24 heures ou d'une fibrillation auriculaire clinique chez 490 patients (24,3%) dans le groupe apixaban et 476 patients (23,8%) dans le groupe aspirine. Le délai médian entre la randomisation et l'arrêt d'un médicament à l'essai en raison de l'apparition d'un de ces deux problèmes de santé était de 18,3 mois (écart interquartile : 8,5 à 34,0). Le médicament à l'essai a été arrêté pour d'autres raisons chez 687 patients (34,1%) du groupe apixaban et 697 patients (34,9%) du groupe aspirine. Le taux de croisement de traitement prévu (8,5%) entre les groupes a pu jouer en défaveur du groupe apixaban, car davantage de patients du groupe témoin ont commencé à prendre de l'apixaban après l'arrêt de l'aspirine. L'augmentation du risque d'hémorragie majeure avec l'apixaban est à noter, mais la gravité des événements hémorragiques reste globalement modérée, avec peu de cas mortels ou d'hémorragies intracrâniennes. Par ailleurs, l'étude n'a pas montré de différence significative entre les groupes concernant la mortalité globale ou cardiovasculaire, ce qui invite à nuancer l'impact clinique global du traitement.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Selon les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), la détection d'épisodes de fibrillation auriculaire subclinique (par dispositifs implantables ou monitoring prolongé) chez des patients à risque d'AVC soulève la question de l'indication d'un traitement anticoagulant (21). Toutefois, l'ESC souligne que, contrairement à la fibrillation auriculaire clinique, il n'existe pas encore de preuve définitive justifiant l'instauration systématique d'un anticoagulant oral direct (AOD) chez ces patients, en raison du manque de données robustes sur le rapport bénéfice-risque, notamment concernant le risque hémorragique (force de recommandation IIb, niveau de preuve B) (21). Les recommandations actuelles préconisent donc une évaluation individualisée du risque thromboembolique (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) et du risque hémorragique, et insistent sur la nécessité de résultats issus d'essais randomisés pour guider la pratique.

### **Conclusion de Minerva**

Cette étude randomisée contrôlée multicentrique, en double placebo et en double aveugle montre que l'apixaban réduit significativement le risque d'AVC ou d'embolie systémique chez les patients à risque porteurs d'une fibrillation auriculaire subclinique détectée par dispositif implantable, comparativement à l'aspirine, avec un profil de sécurité acceptable.

**Références** voir site web