

ACTUALITÉ · CONGRÈS



Etude COMPASS sur la prévention secondaire cardiovasculaire

L'AAS associé au rivaroxaban à faibles doses offre le meilleur pronostic

Les patients atteints d'une maladie coronarienne stable ou d'une AOP pourront désormais profiter d'une meilleure prévention secondaire : l'AAS associé au rivaroxaban faiblement dosé réduit le risque de subir des complications ischémiques et améliore les chances de survie avec un risque supplémentaire de saignement acceptable, selon les résultats de l'étude COMPASS présentée au congrès ESC.

Des centaines d'études, de registres et d'analyses systématiques ont été entrepris, selon le **Pr John Eikelboom** de l'Université McMaster à Hamilton, Canada, pour déterminer la meilleure façon de protéger les patients atteints de maladies athérotrombotiques telles que la maladie coronarienne ou l'artériopathie oblitérante périphérique (AOP). L'AAS à faible dose a été établi, avec un taux de saignement très faible, et le clopidogrel s'est avéré un brin plus efficace. De plus, la double inhibition antiplaquettaire est apparue sur le marché, utilisée par exemple comme traitement initial du syndrome coronarien aigu ou après la pose d'un stent. L'AAS combiné avec la warfarine a été étudié et rejeté, le risque de saignement ayant augmenté de manière trop importante. De même, la triple thérapie combinant l'AAS, le clopidogrel et la warfarine s'est avérée être trop risquée.

Le chemin vers l'avenir : l'AAS plus un anticoagulant à faible dose

Enfin, c'est l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51, incluant tout d'abord les patients atteints de syndrome coronarien aigu, qui a montré la voie vers l'avenir. Il s'est avéré que l'anticoagulant – en parlant du rivaroxaban (Xarelto®) – doit être administré en doses très faibles et avec précaution lorsqu'il est ajouté aux inhibiteurs de thrombocytes. Voici les résultats : diminution des taux de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral en association avec un risque accru de saignement qui n'était pas moins gérable. Somme toute, il en a résulté une mortalité globale inférieure.

COMPASS : une étude de marque incluant plus de 27 000 patients

L'étude COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) est allée un pas plus loin, du syndrome coronarien aigu à la prévention secondaire. Elle a testé 27 395 patients atteints d'une maladie vasculaire athérosclérotique stable (dont 62 % atteint de crise cardiaque, 91 % de maladie coronarienne, 27 % d'AOP, 4 % d'accident cérébral vasculaire, 37 % de diabète, 21 % d'insuffisance cardiaque) en éprouvant les trois stratégies antithrombotiques suivantes :

- 1.) AAS 100 mg
- 2.) rivaroxaban 2 x 2.5 mg / jour plus AAS 100 mg
- 3.) rivaroxaban 2 x 5 mg / jour

Le critère d'évaluation primaire comportait les trois complications graves classiques, à savoir la mort cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'AVC (MACE -24 %). Après 23 mois seulement, l'étude a été arrêtée prématurément en raison de « résultats extraordinairement positifs ».

La combinaison est le grand vainqueur

C'était la combinaison d'une très faible dose de rivaroxaban avec de l'aspirine qui a remporté la course : 379 patients (4.1%) sous ce régime ont atteint le critère d'évaluation primaire contre 496 patients sous l'AAS (5.4 %).

Il est à noter que seuls 83 patients (0.9 %) ont subi un AVC, contre 142 patients (1.6 %) sous l'AAS, avec une réduction relative du risque de 42 %. Le risque relatif de mortalité globale a été diminué significativement de 18% (p=0.01) par rapport à la combinaison. Le bénéfice précoce du traitement en association par rapport aux monothérapies a été remarquable.

Les patients du groupe de traitement combiné ont saigné plus souvent (3.1 % vs 1.9 %), mais les saignements étaient gérables. Les saignements intracrâniens ou fatals n'ont pas été plus fréquents.

Net clinical benefit

Outcome	R + A N=9,152	A N=9,126	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P
Net clinical benefit (Primary + Severe bleeding events)	431 (4.7%)	534 (5.9%)	0.80 (0.70-0.91)	0.0005

Primary components

Outcome	R + A N=9,152	A N=9,126	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P
CV death	160 (1.7%)	203 (2.2%)	0.78 (0.64-0.96)	0.02
Stroke	83 (0.9%)	142 (1.6%)	0.58 (0.44-0.76)	<0.0001
MI	178 (1.9%)	205 (2.2%)	0.86 (0.70-1.05)	0.14

Secondary outcomes

Outcome	R + A N=9,152	A N=9,126	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P*
CHD death, IS, MI, ALI	329 (3.6%)	450 (4.9%)	0.72 (0.63-0.83)	<0.0001
CV death, IS, MI, ALI	389 (4.3%)	516 (5.7%)	0.74 (0.65-0.85)	<0.0001
Mortality	313 (3.4%)	378 (4.1%)	0.82 (0.71-0.96)	0.01

Le bénéfice net cliniquement pertinent

Considérant l'ensemble des complications athérombotiques ainsi que les hémorragies létales et sévères dans des organes cri-

tiques, il en résulte un bénéfice net clinique en faveur de la combinaison rivaroxaban/AAS: 4.7% vs 5.9% des patients ont subi de telles complications.

313 patients sont décédés (3.4%) vs 378 (4.1%) sous l'AAS, ce qui montre un bénéfice de survie de la combinaison. La monothérapie avec le rivaroxaban à la dose de 2x5 mg/jour, cependant, n'a présentée aucun avantage pour les patients par rapport à la monothérapie AAS. 4.9% des patients ont présenté un critère d'évaluation primaire. C'est une «étape importante pour le domaine de la coagulation en cardiologie», ainsi l'intitule le **Pr Eugene Braunwald** dans son éditorial du New England Journal of Medicine qui accompagne l'étude COMPASS. Braunwald, âgé de 88 ans, qui est le porte-parole du groupe d'étude TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group) à l'Université de Harvard à Boston et expert avéré de la cardiologie aux États-Unis, est une autorité incontestée non seulement à cause de son célèbre manuel. Il n'a pas voulu manquer de commenter l'étude COMPASS lors de la Late-Breaking Clinical Trial Session 1 au congrès ESC 2017.

Modification des lignes directrices probable

Braunwald estime que l'étude représente un jalon majeur, susceptible de modifier la pratique et les lignes directrices correspondantes. Il y a 300 millions de patients atteints de la maladie coronarienne stable ou de l'AOP dans le monde entier. Le Pr Eikelboom a estimé et commenté que si seulement 10% recevaient le rivaroxaban en plus de l'AAS, il serait possible d'épargner la mort prématurée de 100'000 patients et d'éviter qu'environ 100'000 patients subissent une complication majeure comme l'infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

▼ Eleonore E. Droux

Sources:

1. Congrès ESC 2017, Congrès annuel de la Société Européenne de Cardiologie, Barcelone, 26.-30.8.2017
2. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1709118
3. Braunwald E. An Important Step for Thrombocardiology, N Engl J Med 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1710241