

■ Billet du mois

Un anticoagulant associé à un antiagrégant en prévention secondaire : la balance penche du bon côté



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

“Ce n’est pas du premier coup que l’on trouve son équilibre et la simplicité de la vie au milieu de toutes les complications de la richesse. Il y faut de l’entêtement.”

~ in *Du monde entier au cœur du monde*, Blaise Cendrars, 1957

Le congrès 2017 de la Société européenne de cardiologie a été l’occasion de présenter, simultanément à leurs publications, les résultats d’études importantes pour la pratique ou la réflexion cardiologique. Après avoir rendu compte le mois dernier des résultats de l’étude REVEAL HPS-3 et de ses implications, nous poursuivons notre démarche avec la présentation des résultats de l’étude COMPASS, étude qui marque une avancée majeure.

En effet, pour la première fois, en prévention secondaire de la maladie athérombotique, une étude démontre que l’association d’un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire apporte un bénéfice clinique net par rapport à l’utilisation d’un antiagrégant plaquettaire seul. Ce bénéfice résulte d’une diminution significative et nette des événements athérombotiques majeurs avec en parallèle une augmentation des événements hémorragiques, mais, cette fois, la balance bénéfice/risque est favorable au point qu’il est enregistré une diminution significative de la mortalité totale. C’est la principale démonstration de l’étude COMPASS ayant évalué un anticoagulant oral direct, le rivaroxaban à faible dose.

Cette étude pose deux grandes questions :

>>> Comment, après plusieurs échecs dans cette voie thérapeutique, est-on arrivé à démontrer que l’association d’un anticoagulant et d’un antiagrégant plaquettaire peut apporter un bénéfice clinique net ?

>>> À quels patients pourra-t-on proposer d’associer un anticoagulant, en l’occurrence le rivaroxaban à faible dose, et un antiagrégant plaquettaire, en l’occurrence l’aspirine à faible dose ?

I Billet du mois

La première question est relative au contexte de l'étude, la seconde à ses implications. Cela va déterminer le plan général de cet article à travers trois questions : qu'y avait-il avant l'étude COMPASS ? Qu'est-ce que l'étude COMPASS ? Quelles sont les implications de l'étude COMPASS en matière de réflexion et de pratique ?

Qu'y avait-il avant l'étude COMPASS ?

1. Peu d'études ayant évalué des anticoagulants oraux en prévention secondaire...

Les études ayant évalué l'apport d'un anticoagulant oral en prévention cardiovasculaire sont peu nombreuses et relativement hétérogènes. Ainsi, une méta-analyse parue en 2003 recense principalement 6 études ayant enrôlé un total de 14 587 patients.

Plusieurs éléments rendent ces études hétérogènes :

>>> En premier lieu, la taille des populations incluses a été très variable, allant de 150 à 5 000 patients selon l'étude.

>>> Ensuite, la situation clinique a été différente selon les études, allant du post-angioplastie coronaire à un délai plus ou moins long après un syndrome coronaire aigu qui, dans certaines études, ne pouvait être qu'un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. Il est possible d'ajouter à ces études quelques rares autres ayant enrôlé des patients ayant une artérite ou un antécédent d'AVC.

>>> Enfin, les protocoles thérapeutiques évalués ont été différents : si toutes les études ont compris un bras aspirine seule (avec une dose comprise entre 80 et 160 mg selon les études), certaines lui ont comparé un AVK seul, d'autres un AVK seul et une association d'AVK et d'aspirine, et ce avec des INR cibles très variés, pouvant aller de 1,5 à 4,8.

2. ... mais un résultat clair

Malgré cette hétérogénéité et au terme de plusieurs analyses de ces études, soit sous forme de revue générale le plus souvent, soit sous forme de méta-analyse plus rarement, deux conclusions ont pu être dégagées :

- les AVK peuvent réduire significativement le risque d'événements athérombotiques majeurs avec une réduction relative du risque pouvant atteindre 40 voire 50 % : la coagulation peut donc être une cible thérapeutique en prévention cardiovasculaire ;
- mais les AVK augmentent le risque d'hémorragie majeure, avec une augmentation relative du risque allant de 2 à 4, faisant que la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur de leur utilisation en pratique.

Ainsi donc, la principale conclusion de la synthèse de ces études est que l'hémostasie primaire, ciblée par les antiagrégants plaquettaires, n'est pas la seule cible thérapeutique en prévention des événements athérombotiques, la coagulation est aussi une cible potentielle, et même potentiellement très efficace. Mais agir sur la coagulation expose, du moins avec les AVK, à un surrisque hémorragique non acceptable.

Comment avancer dans cette voie ? Il y avait deux possibilités complémentaires : utiliser un moyen d'action sur la voie de la coagulation qui garantisse une efficacité à moindre risque hémorragique et/ou cibler la population traitée comme à haut risque ischémique et à faible risque hémorragique. **C'est le défi qui a été lancé par les concepteurs de l'étude COMPASS : la thrombine peut-elle être une cible thérapeutique bénéfique sous certaines conditions ?**

■ Qu'est-ce que l'étude COMPASS ?

1. Méthode

L'étude COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoa-*

gulation StrategieS) est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle chez 27 395 patients ayant une maladie coronaire ou une maladie artérielle périphérique stable. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans les **tableaux I et II**.

Les patients ont été randomisés en trois groupes pour recevoir en sus de leur traitement usuel de l'aspirine seule à 100 mg/j (ce qui définissait le groupe contrôle), ou du rivaroxaban seul à 5 mg deux fois par jour, ou du rivaroxaban à 2,5 mg deux fois par jour associé à de l'aspirine à 100 mg par jour.

Le critère primaire d'efficacité était constitué des décès CV, des IDM non fatals et des AVC non fatals. Le critère primaire de sécurité était constitué des hémorragies majeures selon la définition ISTH modifiée.

La remarque essentielle à ce stade est de constater que si, dans la prévention des accidents thromboemboliques de la fibrillation atriale, la dose de rivaroxaban proposée et validée est de 15 à 20 mg en une prise par jour, dans cette étude, les doses de rivaroxaban utilisées sont de 10 mg (deux prises de 5 mg par jour) et de 5 mg (deux prises de 2,5 mg par jour). Il s'agit donc de doses faibles, voire très faibles, dont on pouvait intuitivement penser qu'elles permettent de réduire le risque hémorragique, mais dont on ne pouvait avoir la garantie qu'elles apportent un bénéfice clinique en matière de prévention des événements athérombotiques.

2. Résultats

L'étude a été arrêtée avant son terme pour un bénéfice significatif dans le groupe recevant l'association de rivaroxaban et d'aspirine par rapport au groupe recevant l'aspirine seule. Dans ce groupe, il a été observé, par rapport au groupe contrôle, une réduction du risque des événements du critère primaire d'efficacité de 24 % (379 vs 496 événements ;

Une maladie coronaire définie par :

- un antécédent d'infarctus du myocarde de moins de 20 ans ;
- ou une maladie coronaire multitronculaire symptomatique ou avec un antécédent d'angor stable ou instable ;
- ou des angioplasties sur plusieurs artères coronaires ;
- ou des pontages sur plusieurs artères coronaires.

Une maladie artérielle périphérique définie par :

- un antécédent de pontage aorto-fémoral, ou un pontage d'artères de jambe ou une angioplastie de revascularisation d'artère iliaque ou d'artères infra-inguinales ;
- ou une amputation de la jambe ou du pied pour une cause vasculaire ;
- ou un antécédent de claudication intermittente avec au moins 1 des éléments suivants :
 - > un IPS inférieur à 0,90 ;
 - > une sténose d'artère périphérique au moins égale à 50 % documentée en angiographie ou en écho-Doppler ;
 - > une revascularisation de carotide ou une lésion carotide asymptomatique d'au moins 50 % en écho-Doppler ou en angiographie.

En cas d'atteinte vasculaire périphérique, les patients devaient avoir au moins 1 des critères suivants :

- un âge \geq 65 ans ;
- ou un âge \leq 65 ans avec au moins deux territoires vasculaires différents athéromateux ou au moins deux facteurs de risque CV :
 - > tabac en cours ou présent dans l'année précédant la randomisation ;
 - > diabète sucré ;
 - > insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min) ;
 - > insuffisance cardiaque ;
 - > AVC ischémique non lacunaire d'un mois ou plus.

Tableau I : Critères d'inclusion dans l'étude COMPASS.

- Justification à deux antiagrégants plaquettaire ou à un antiagrégant plaquettaire autre que l'aspirine ou à un anticoagulant oral.
- AVC moins de 30 jours avant la randomisation.
- Antécédent d'AVC hémorragique ou lacunaire.
- Insuffisance cardiaque de stade NYHA > 2.
- Insuffisance rénale évoluée (DFG < 15 mL/min).

Tableau II : Quelques-uns des principaux critères d'exclusion dans l'étude COMPASS dont plusieurs sont censés être en rapport avec une augmentation du risque hémorragique.

HR: 0,76; IC 95 % : 0,66-0,86; $p < 0,001$) et une réduction du risque de décès (313 vs 378; HR: 0,82; IC 95 % : 0,71-0,96; $p = 0,01$). L'arrêt de l'étude a été décidé après deux analyses intermédiaires préséparées ayant montré chacune un dépassement du seuil de significativité prédéfini.

Le suivi moyen a été de 23 mois et dans le groupe ayant reçu le rivaroxaban seul à 5 mg deux fois par jour, par rapport au groupe ayant reçu l'aspirine seule, il n'y a pas eu de différence significative concer-

nant les événements du critère primaire d'efficacité (448 vs 496 événements; HR: 0,90; IC 95 % : 0,79-1,03; $p = 0,12$) mais plus d'hémorragies du critère primaire de sécurité (255 vs 170; HR: 1,51; IC 95 % : 1,25-1,84; $p < 0,0001$).

Dans le groupe ayant reçu l'association par rapport au groupe n'ayant eu que l'aspirine, il y a aussi eu significativement plus d'hémorragies du critère primaire (288 vs 170; HR: 1,70; IC 95 % : 1,40-2,05; $p < 0,001$) sans différence significative entre les groupes en termes d'hémorra-

gies fatales et d'hémorragies intracrâniennes. De même, il y a eu un bénéfice clinique net significatif en termes de comparaison entre les groupes en incluant l'ensemble des événements du critère primaire de sécurité et les hémorragies majeures (431 événements vs 534; HR: 0,80; IC 95 % : 0,70-0,91; $p = 0,0005$).

Il est à noter qu'une analyse complémentaire préséparée conduite chez les patients ayant une maladie artérielle périphérique (artériopathie des membres inférieurs et/ou maladie carotide) a permis d'observer les mêmes résultats globaux significativement favorables mais, de plus, une diminution significative des événements cliniques majeurs touchant les jambes (ischémie sévère conduisant à une intervention telle qu'une angioplastie, un pontage, une amputation ou une fibrinolyse; une amputation majeure au-dessus du pied pour une cause vasculaire). Les événements périphériques étaient aussi significativement réduits sous rivaroxaban seul par rapport à l'aspirine seule.

Toutefois, du fait d'un arrêt prématuré de l'étude, c'est le bénéfice de l'association du rivaroxaban et de l'aspirine qui est validé par rapport à l'aspirine seule, le bénéfice potentiel du rivaroxaban seul restant hypothétique pour l'ensemble de la population enrôlée.

Quelles sont les implications de l'étude COMPASS ?

Le résultat favorable de l'étude COMPASS peut être expliqué de deux façons, l'une qui paraît évidente et sur laquelle repose l'hypothèse du bénéfice comme préalablement envisagé, l'autre qui repose sur une analyse plus détaillée des résultats.

1. La voie de la coagulation comme cible thérapeutique de la maladie athérombotique

La première hypothèse censée expliquer le bénéfice observé est la plus logique.

I Billet du mois

C'est celle mise en avant par les concepteurs de l'étude et par Eugene Braunwald dans son commentaire de l'étude : inhiber la génération de thrombine est une cible thérapeutique et le bénéfice clinique net s'exprimera si le risque hémorragique reste acceptable. Ainsi, les événements cliniques compliquant la maladie athéromateuse auraient un déterminisme thrombotique et ils pourraient être prévenus en agissant sur l'hémostase primaire **ET/OU** sur la coagulation.

L'aspirine, qui cible l'hémostase primaire (l'activation plaquettaire), a démontré qu'elle réduit le risque d'événements cliniques athérothrombotiques au prix d'une élévation acceptable du risque hémorragique dès lors que le patient est en prévention cardiovasculaire secondaire.

Dans cette voie thérapeutique, il est possible d'améliorer le bénéfice obtenu avec l'aspirine en utilisant soit un autre antiagrégant plaquettaire (essentiellement le clopidogrel, hypothèse validée dans l'étude CAPRIE), soit en associant deux antiagrégants plaquettaires (essentiellement le ticagrélor chez les coronariens, hypothèse validée dans l'étude PEGASUS). Toutefois, le bénéfice additionnel, s'il est bien réel, reste de faible ampleur et, le risque hémorragique étant augmenté, il est nécessaire de bien sélectionner les patients auxquels ces traitements doivent être proposés (haut risque ischémique et risque hémorragique acceptable tels que définis par les critères d'inclusion et d'exclusion des études pertinentes).

Comme il a été écrit plus avant, les anti-vitamines K, qui ciblent la coagulation, constituent aussi une stratégie ayant démontré une efficacité à réduire le risque d'événements cliniques athérothrombotiques (cf. études SIXTY-Plus, WARIS, ASPECT, WARIS 2 et ASPECT 2 par exemple). La thrombine est donc aussi une cible thérapeutique potentielle et en cela l'étude COMPASS ne

fait que confirmer l'hypothèse du bénéfice, en matière d'efficacité, d'une action sur la génération de thrombine. Mais le maniement des AVK est difficile et ils exposent à une augmentation du risque hémorragique, notamment du risque d'hémorragie cérébrale, qui ne permet pas d'obtenir un bénéfice clinique net. Ils ne sont donc pas préconisés chez les patients ayant une maladie vasculaire dès lors qu'ils n'ont pas une indication spécifique (comme une fibrillation atriale, par exemple).

La voie de la coagulation ayant été validée, il restait possible d'envisager un bénéfice clinique net en ciblant cette voie avec deux conditions préalables : que le traitement utilisé expose à un faible risque hémorragique et que la population traitée soit sélectionnée comme ayant un risque ischémique élevé et un risque hémorragique faible. En reposant sur ces deux prérequis, l'étude COMPASS démontre, pour la première fois, la validité de cette hypothèse. Le bénéfice se traduisant par une diminution de la mortalité totale, le résultat de cette étude constitue une avancée majeure en cardiologie. Ainsi, chez certains patients et en utilisant un certain traitement, il est possible d'obtenir un bénéfice clinique net en agissant sur la voie de la thrombine et là sont toutes l'originalité et l'innovation apportées par l'étude COMPASS. Et c'est aussi ainsi que tant la dose de rivaroxaban évaluée que les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude COMPASS prennent toute leur valeur pour la reproductibilité en pratique clinique des résultats de l'étude (voir **tableaux I et II**).

À noter que, dans le contexte d'une possibilité de minimiser le risque hémorragique, une deuxième randomisation des patients, ne recevant pas à l'inclusion d'inhibiteurs de la pompe à protons, a été effectuée afin d'évaluer l'apport du pantoprazole par rapport à un placebo afin d'évaluer s'il est possible de réduire le risque hémorragique, et d'étendre les possibilités de prescription d'un trai-

tement antithrombotique double. Les résultats de cette branche de l'étude sont prévus pour 2018.

2. Les antithrombines : un traitement de fond du sujet âgé à risque cardiovasculaire élevé ?

Il y a une deuxième hypothèse possible pouvant expliquer le bénéfice observé dans l'étude COMPASS, même si elle peut paraître plus surprenante. Elle résulte de la constatation que, dans cette étude, parmi les événements du critère primaire (**tableau III**), ceux qui sont significativement réduits sous l'association de rivaroxaban et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule sont la mortalité cardiovasculaire (363 événements comptabilisés, réduction relative du risque de 22 %) et les AVC (225 événements comptabilisés, réduction relative du risque de 42 %), sans effet significatif sur les infarctus du myocarde (378 événements comptabilisés ; pas de différence significative malgré un *hazard ratio* à 0,86). Par ailleurs, il est à noter qu'alors que seulement 66 événements veineux thromboemboliques ont été comptabilisés, il y a une réduction relative du risque de 39 % (à la limite de la significativité ; HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,37-1,00 ; p = 0,05).

Un des objectifs majeurs du traitement antithrombotique, dans cette population constituée de 88 % de patients coronariens, est de réduire le risque d'infarctus du myocarde. Or, malgré la survenue de 378 infarctus, il n'y a pas de diminution significative de ce risque alors que la mortalité CV est significativement diminuée. Cela génère donc l'hypothèse suivante : est-ce que, chez des patients âgés de plus de 65 ans en moyenne et ayant une maladie polyvasculaire, une faible dose d'antithrombine n'aurait pas un effet globalement bénéfique, allant au-delà de la prévention des accidents athérothrombotiques et prévenant par exemple certains AVC dus à une fibrillation atriale occulte et/ou des embolies pulmonaires fatales ? En d'autres termes,

Critère	Rivaroxaban + aspirine n = 9,152	Aspirine n = 9,126	Rivaroxaban + aspirine vs aspirine	
	n (%)	n (%)	HR (IC 95 %)	Valeur de p
Décès CV	160 (1,7 %)	203 (2,2%)	0,78 (0,64-0,96)	0,02
AVC	83 (0,69 %)	142 (1,6 %)	0,58 (0,44-0,76)	< 0,0001
Infarctus du myocarde	178 (1,9 %)	205 (2,2 %)	0,86 (0,70-1,05)	0,14

Tableau III. Étude COMPASS : résultats sur les composants du critère primaire d'efficacité.

est-ce que, sur un certain terrain polyvasculaire, une petite dose d'une antithrombine n'aurait pas un effet globalement bénéfique adapté à plusieurs maladies cardiovasculaires à risque thrombotique et/ou embolique élevé ?

■ Pour la pratique

Quoi qu'il en soit des hypothèses censées expliquer ses résultats, l'étude COMPASS valide le fait qu'un antagoniste direct de la thrombine peut améliorer le pronostic cardiovasculaire de patients âgés ayant une maladie polyvasculaire en étant ajouté à l'aspirine. Cela est obtenu aux prix d'une augmentation des hémorragies majeures mais avec un bénéfice clinique net significatif traduit notamment par une diminution de la mortalité totale.

La molécule validée dans l'étude est le rivaroxaban à 2,5 mg, deux fois par jour. Dans l'absolu, ce traitement (et à cette dose exclusivement) devient un traitement de la prévention cardiovasculaire secondaire.

Le problème alors rencontré pour la pratique clinique est le suivant : les patients inclus dans l'étude COMPASS sont des patients cliniquement stables, donc inclus à distance d'un événement CV aigu et/ou d'une récurrence de celui-ci. Chez ce type de patients, les médecins seront-ils suffisamment convaincus par la force de la médecine reposant sur les preuves qui garantissent le bénéfice du traitement, élément qu'ils ne peuvent observer dans leur expérience quotidienne, alors qu'en pratique clinique ils pourraient redouter d'être confrontés à une augmentation du risque hémorragique et à une majoration du traitement chez un patient stable (et à deux comprimés par jour), éléments qu'ils percevront directement ? En d'autres termes, les médecins appliqueront-ils ces résultats et donc prescriront-ils un tel traitement à des patients stables depuis plusieurs mois, patients qui le plus souvent souhaitent que leur traitement soit diminué ?

Pour tenter de juger des patients qui justifieront le plus aisément d'un tel traitement, certains commentateurs

ont déjà évoqué l'idée de ne le proposer qu'à ceux ayant le risque cardiovasculaire le plus élevé, comme par exemple les patients venant de faire une récurrence d'événement coronarien sous traitement bien conduit. Le problème est que, si un bénéfice peut être espéré chez ce type de patient, il ne correspond pas aux critères d'inclusion de l'étude. De plus, chez ce type de patient, la stratégie thérapeutique actuellement validée est le recours pendant 1 à 12 mois (selon le type d'événement) à une double antiagrégation plaquettaire, non compatible avec l'utilisation du rivaroxaban, selon les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude COMPASS.

Les médecins devront donc connaître les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude (qui seront potentiellement repris dans les indications d'une autorisation de mise sur le marché) puis être convaincus du bénéfice afin de proposer ce traitement en pratique clinique et avec un objectif principal : diminuer plus encore le risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention secondaire.

L'auteur a déclaré les conflits 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, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis France, Servier.