

II Contexte et hypothèse

Malgré une prévention secondaire efficace, le risque de récurrence d'évènements ischémiques chez un patient coronarien stable est évalué entre 5 et 10 % par an. Le traitement antithrombotique de référence dans cette population repose sur de l'aspirine à faible dose en monothérapie.

Par ailleurs, il a été démontré que l'utilisation d'un traitement antivitaminé K en monothérapie ou en association à de l'aspirine était plus efficace qu'une monothérapie antiagrégante par aspirine dans la prévention des évènements ischémiques, mais au prix d'un surrisque hémorragique important.

Le Rivaroxaban, un anticoagulant oral direct avec une action anti-Xa, administré à faible dose avait montré en association à une double antiagrégation plaquettaire une réduction des évènements ischémiques au décours d'un syndrome coronaire aigu dans l'étude ATLAS ACS-2 TIMI 51.

L'hypothèse de l'étude COMPASS était que l'utilisation de Rivaroxaban à faible posologie en combinaison avec de l'aspirine ou donné en monothérapie chez les patients atteints de maladie vasculaire athérosclérotique stable était plus efficace que l'aspirine en monothérapie dans la prévention des évènements ischémiques récurrents, avec une sécurité acceptable.

II Critères d'inclusion

- Patients atteints d'une maladie coronarienne stable ou vasculaire périphérique
- Les patients atteints d'une maladie coronarienne doivent également rencontrer au moins l'un des éléments suivants :
 - Âge ≥ 65 ans, OU
 - Âge < 65 ans et athérosclérose documentée, revascularisation d'au moins deux lits vasculaires, ou au moins deux facteurs de risque supplémentaires parmi diabète de type 2, tabagisme actif, débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min, insuffisance cardiaque ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique non lacunaire d'ancienneté supérieure à un mois.

II Critères d'exclusion

- ✓ Indication de traitement antiplaquettaire double, d'une autre thérapie antiplaquettaire que l'aspirine ou d'un traitement anticoagulant oral
- ✓ AVC ischémique de moins d'un mois ou tout antécédent d'AVC hémorragique ou lacunaire
- ✓ Insuffisance cardiaque sévère avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche connue $< 30\%$ ou des symptômes de classe III ou IV de la classification NYHA
- ✓ DFG < 15 mL/min

II Plan d'étude et traitements étudiés

L'essai COMPASS est un essai randomisé en double-aveugle incluant des patients ayant une maladie vasculaire athérosclérotique stable (cardiopathie ischémique et/ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs)

Réalisation d'une phase de *run-in* pendant laquelle les patients recevaient une bithérapie par placebo du Rivaroxaban + aspirine 100 mg/j (sauf les patients randomisés entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour post pontage aorto-coronarien).

En cas de bonne observance du traitement et en l'absence de survenue d'évènements indésirables pendant la phase de *run-in*, les patients étaient randomisés en 1 :1 :1 dans l'un des trois schémas thérapeutiques suivants :

- Rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour plus l'aspirine 100 mg une fois par jour
- Rivaroxaban 5 mg deux fois par jour
- Aspirine 100 mg/ jour en monothérapie

La durée prévue de suivi était comprise entre 3 et 4 ans.

II Critères de jugement

Le critère principal d'évaluation était un critère composite comprenant décès cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde. Le critère principal de sécurité comprenait les saignements majeurs selon la classification modifiée de la société internationale de thrombose et d'hémostase

(ISTH) comprenant d'une part les saignements entraînant un décès, les saignements symptomatiques dans un organe critique et ceux du site opératoire nécessitant une réintervention, mais aussi tous les saignements amenant à une hospitalisation ou une consultation en urgence.

Il y avait également trois critères secondaires de jugement :

1. Critère composite : AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë des membres inférieurs ou décès d'origine coronaire
2. Critère composite : AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë des membres inférieurs ou décès cardiovasculaire
3. Décès toute cause

Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Avec un taux d'événement attendu de 3,3 pour 100 personnes-années, il était prévu de continuer l'étude jusqu'à ce que 2200 patients présentent le

critère principal d'efficacité (puissance de 90% pour détecter une réduction de 20% dans chacune des deux comparaisons de Rivaroxaban versus aspirine).

La taille totale de l'échantillon était ainsi estimée à au moins 27 400 participants.

Surveillance étroite des données et de la sécurité, avec des directives formelles définissant a priori les critères d'arrêt prématuré de l'étude. Programmation de deux études formelles d'efficacité intérimaire après la survenue de 50% et de 75% des événements d'efficacité primaire.

II Population

Recrutement de 27395 patients dans 33 pays (602 centres) entre mars 2013 et mai 2016, avec un suivi moyen de 23 mois (maximum 47 mois).

2320 patients ont été exclus pendant la phase de *run-in*.

Les patients étaient par ailleurs parfaitement traités avec près de 90% de patients sous traitement hypolipémiant et 70% sous IEC ou ARAII.

Tableau : Caractéristiques des patients

	Rivaroxaban et aspirine (n=9152)	Rivaroxaban seul (n=9117)	Aspirine seule (n=9126)
Age moyen (années)	68.3±7.9	68.2±7.9	68.2±8.0
Sexe féminin (%)	2059 (22.5)	1972 (21.6)	1989 (21.8)
Diabète de type 2 (%)	3448 (37.7)	3419 (37.5)	3474 (38.1)
Antécédent d'AVC (%)	351 (3.8)	346 (3.8)	335 (3.7)
Antécédent d'IDM (%)	5654 (61.8)	5653 (62.0)	5721 (62.7)
Cardiopathie ischémique (%)	8313 (90.8)	8250 (90.5)	8261 (90.5)
AOMI (%)	2492 (27.2)	2474 (27.1)	2504 (27.4)
DFG - no. (%) †			
<30 ml/min	77 (0.8)	80 (0.9)	86 (0.9)
30 à 60 ml/min	1977 (21.6)	2028 (22.2)	2028 (22.2)
≥60 ml/min	7094 (77.5)	7005 (76.8)	7012 (76.8)

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IDM : infarctus du myocarde.

Clairance de la créatine estimée par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration)

II Résultats

Le 6 février 2017, lors de la première réunion interimaire (survenue de 50% des événements prévus), le Comité de surveillance de la sécurité des données a recommandé que les bras de Rivaroxaban seul et d'aspirine seule soient arrêtés en raison d'une nette supériorité de la combinaison de Rivaroxaban et d'aspirine. ($z=-4.592$, $p<0.00001$)

• Critère principal d'efficacité

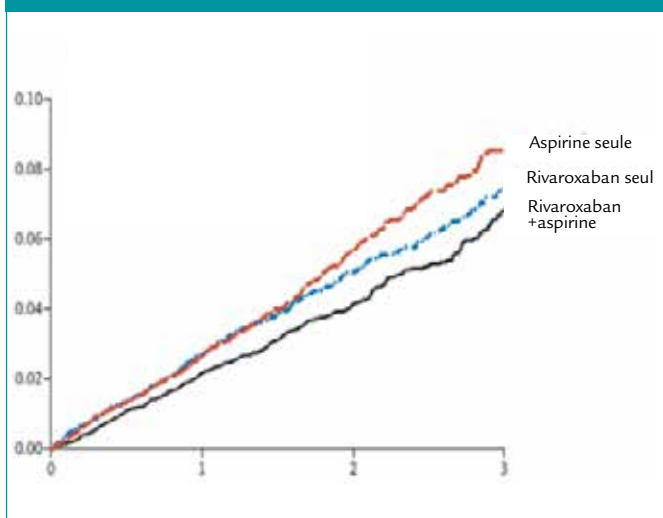
Rivaroxaban 2,5 mg (2 fois/jr)+aspirine 100mg n= 379 patients (4,1 %) versus aspirine seule 100mg n=496 patients (5,4 %)

Hazard ratio 0.76 ; IC 95% (0.66 – 0,86) ; $p<0.001$

Rivaroxaban 5mg (2 fois /jr) n=448 patients (4,9 %) versus aspirine seule 100mg n=496 patients (5,4 %)

Hazard ratio 0.90 ; IC 95% (0.79-1.03) ; $p=0.12$

Incidence cumulée du critère de jugement principal dans les 3 groupes de patients.



• Critère secondaires

Groupe aspirine + rivaroxaban faible dose vs groupe aspirine seule :

- ✓ AVC ischémique, IM, ischémie aiguë des membres inférieurs ou DC par maladie coronaire
3,6 % vs 4,9 % ; HR 0.72 ; IC 95% (0.63 - 0.83) ; $p<0,001$
- ✓ AVC ischémique, IM, ischémie aiguë des membres inférieurs ou DC d'origine cardiovasculaire
4,3% vs 5,7 % ; HR 0.74 ; IC 95% (0.65-085) ; $p<0.001$
- ✓ Compliance thérapeutique arrêt prématuré :
NS ~ 16 à 17 %

• Amputations majeures

Groupe aspirine + rivaroxaban faible dose vs groupe aspirine seule

- ✓ 0,2% vs 0,7% ; HR 0.30, IC95% [0.11-0.80] ; $p<0.001$

• Critère principal de sécurité

Groupe aspirine + rivaroxaban faible dose vs groupe aspirine seule

- ✓ Excès d'hémorragies majeures : 3,1% vs 1,9 % HR 1.70 ; IC 95% [1.40-2.05] ; $p< 0.001$
- ✓ Pas de différence significative dans les hémorragies fatales ni les hémorragies intracrâniennes ou survenant dans un organe critique.
- ✓ Effets indésirables graves : NS ~ 7 à 8%
- ✓ Bénéfice clinique net (mortalité cardiovasculaire, AVC, IDM, hémorragies fatales ou survenant dans un organe critique.
4,7 % vs 5,9 % ; HR 0.80 ; IC 95% [0.70-0.91] ; $p<0.001$
- ✓ Compliance thérapeutique arrêt prématuré :
NS ~16 à 17 %

• Mortalité globale

Groupe aspirine + rivaroxaban faible dose vs groupe aspirine seule

- ✓ 3,4 % vs 4,1 % ; HR 0.82 ; IC 95% [0.71-0.96] ; $p=0.01$

II Conclusion

Chez les patients atteints de maladie coronaire ou périphérique stable, l'association de Rivaroxaban 2,5 mg x2/ jour à de l'aspirine 100mg/j diminue significativement les complications cardiovasculaires majeures de 24%, avec une amélioration de la survie de 18%.

Malgré un taux de complications hémorragiques plus important, la mortalité globale est plus faible dans le groupe rivaroxaban + aspirine que dans le groupe aspirine seule.

Quentin Fischer, Hôpital Bichat