

En prévention cardiovasculaire dite secondaire : ajouter du rivaroxaban à l'aspirine ?

Référence

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Chez des sujets adultes présentant une pathologie cardiovasculaire stable (coronaropathie stable, artériopathie périphérique ou carotidienne), quelle est l'efficacité préventive comparative de l'administration quotidienne de rivaroxaban (2 x 2,5 mg) plus aspirine (100 mg) versus rivaroxaban (2 x 5 mg) et versus aspirine (100 mg) pour un critère composite (décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral (AVC), ou infarctus du myocarde) sur une période de suivi moyen de 23 mois ?

Contexte

L'intérêt de l'administration d'aspirine en prévention cardiovasculaire dite secondaire (qui est, en fait, une prévention tertiaire selon les définitions de l'OMS de la prévention) est confirmé depuis de nombreuses années (1,2). Par contre, l'intérêt des anticoagulants oraux directs (AOD) dans ce domaine, par exemple en post syndrome coronarien aigu est plus controversé, sans bénéfice clinique net franc (3-6) et avec, dans ces études, une augmentation du risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un AOD avec de l'aspirine (associée ou non à une thiényopyridine (clopidogrel souvent)), la quasi-totalité de la population incluse étant sous aspirine avec thiényopyridine dans 81 à 99,2% des cas (6). Seul le rivaroxaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j) montrait versus placebo un bénéfice significatif pour un critère composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) sur une période moyenne de 13 mois (3). Il restait à évaluer le bénéfice (efficacité/sécurité) de l'association rivaroxaban + aspirine versus les 2 médicaments administrés seuls.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : pathologie coronarienne, artérite périphérique (y compris carotidienne) ou les deux ; en cas de pathologie coronarienne et d'âge inférieur à 65 ans, nécessité de documenter une atteinte athéroscléreuse d'au moins 2 lits vasculaires ou présence d'au moins 2 facteurs de risque supplémentaires (tabagisme actif, diabète sucré, GFR < 60 ml/min, insuffisance cardiaque, AVC non lacunaire \geq 1 mois précédemment)
- critères d'exclusion : risque hémorragique élevé, antécédent d'AVC récent ou hémorragique ou lacunaire, insuffisance cardiaque sévère, insuffisance rénale terminale (GFR < 15 ml/min), traitement antiagrégant plaquettaire double, traitement anticoagulant ou antithrombotique, pathologie vasculaire à pronostic sombre
- inclusion de 27395 sujets
- principales caractéristiques des patients inclus : âge moyen de 68,2 ans, 22% de femmes ; 90,6% avec antécédent coronarien, 27,3% avec artérite périphérique ; 21,5% de fumeurs, 75,5% d'hypertendus, 37,5% de diabétiques ; utilisation de médicaments : hypolipémiants 89,8%, inhibiteurs du système rénine-angiotensine 71,2%.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, en double placebo, dans 602 centres, dans 33 pays ; cette publication-ci ne concerne qu'une partie de la recherche complète, en **protocole factoriel**, avec comparaison de 3 traitements antithrombotiques d'une part (qui est analysée dans cette publication) et de pantoprazole versus placebo d'autre part et simultanément
- période de pré-inclusion (sauf pour les patients avec pontage coronarien dans les 4 à 14 jours), de durée non précisée : aspirine 100 mg/j et un placebo du rivaroxaban 2 x/j ; à la fin de cette période, exclusion des patients non adhérents ou ayant présenté des effets indésirables
- intervention : soit rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j + aspirine 100 mg/j (n= 9152), soit rivaroxaban 2 x 5 mg/j + aspirine placebo 1x/j (n=9117), soit aspirine 100 mg/j + rivaroxaban placebo 2 x/j (n = 9126) ; l'aspirine administrée est à enrobage gastro-résistant.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite : décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde
- critères de jugement secondaires : composite (AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès coronarien), composite (AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès cardiovasculaire) ; décès de toute cause
- critères tertiaires : composantes des critères primaires et secondaires, hospitalisation cardiovasculaire, revascularisation, amputation d'un membre, angor, insuffisance cardiaque, thromboembolie veineuse, arrêt cardiaque avec ressuscitation, découverte d'un cancer
- critère de bénéfice net : composite de décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde, hémorragie fatale, hémorragie symptomatique dans un organe critique
- critère principal de sécurité : modification des critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis pour un saignement majeur : saignement fatal, saignement symptomatique dans un organe critique, saignement dans un site chirurgical nécessitant ré-intervention, saignement entraînant une hospitalisation (ou une présentation dans un service d'urgence pour cette étude-ci)
- analyse en ITT (très mal précisée).

Résultats

- 2320 patients (8,2% selon les annexes) des sujets qui n'ont pas terminé la période de pré-inclusion n'ont pas été inclus ; à noter 3 saignements majeurs et 23 décès durant cette période
- arrêts du traitement évalué : 16,5% pour les traitements associés, 17% pour le rivaroxaban seul, 15,7% pour l'aspirine seule
- critère primaire composite : voir tableau 1
- critères secondaires composites ou non : voir tableau 1
- sécurité et bénéfice clinique net : voir tableau 2.

Tableau 1. Résultats pour le critère primaire et les critères secondaires pour la comparaison rivaroxaban + aspirine versus aspirine seule (R+A / A) et pour la comparaison rivaroxaban seul versus aspirine seule (R / A) ; en HR (avec IC à 95% et valeur p).

Critère de jugement		R + A / A	R / A
primaire	décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde	0,76 (0,66 à 0,86) p < 0,001	0,90 (0,79 à 1,03) p = 0,12
secondaires <i>résultats non ajustés</i>	AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès coronarien	0,72 (0,63 à 0,83) p < 0,001	0,88* (0,77 à 1,01) p = 0,06

	AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès cardiovasculaire	0,74 (0,65 à 0,85) p < 0,001	0,88* (0,77 à 0,99) p = 0,04
	décès de toute cause	0,82 (0,71 à 0,96) p = 0,01	0,97* (0,84 à 1,12) p = 0,67

* le résultat n'étant pas significatif pour le critère primaire, ce résultat a valeur exploratoire.

Tableau 2. Résultats pour la sécurité (hémorragies) et le bénéfice clinique net (décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde, hémorragie fatale, hémorragie symptomatique dans un organe critique) pour la comparaison rivaroxaban + aspirine versus aspirine seule (R+A / A) et pour la comparaison rivaroxaban seul versus aspirine seule (R / A) ; en HR (avec IC à 95% et valeur p).

Critère de jugement	R + A / A	R / A
hémorragie majeure	1,70 (1,40 à 2,05) p < 0,001	1,51 (1,25 à 1,84) p < 0,001
hémorragie fatale ou hémorragie symptomatique dans un organe critique	1,34 (0,95 à 1,88) p = 0,09	1,58 (1,13 à 2,19) p = 0,006
hémorragie gastro-intestinale (les plus fréquentes)	2,15 (1,60 à 2,89) p < 0,001	1,40 (1,02 à 1,93) p = 0,04
bénéfice clinique net	0,80 (0,70 à 0,91) p < 0,001	0,94 (0,84 à 1,07) p = 0,36

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez des patients présentant une pathologie vasculaire athérosclérotique stable, ceux qui ont reçu du rivaroxaban à la dose de 2 x 2,5 mg par jour plus de l'aspirine ont présenté de meilleurs résultats cardiovasculaires et davantage d'événements hémorragiques majeurs que ceux qui ont reçu de l'aspirine seule. La prise de rivaroxaban seul (2 x 5 mg/j) n'a pas apporté de meilleurs résultats cardiovasculaires que l'aspirine tout en provoquant davantage d'événements hémorragiques majeurs.

Financement de l'étude

La firme Bayer était impliquée dans le comité d'organisation de l'étude (élaboration du protocole, conduite et surveillance de l'étude).

Conflits d'intérêts des auteurs

Sur les 49 auteurs listés (site de la revue), 12 déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts pertinents pour cette recherche ou d'autres travaux.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette étude semble correct mais sa description est insuffisante dans cette publication et il faut consulter les annexes sur le site de la revue pour avoir quelques détails supplémentaires. Nous n'avons cependant aucune précision sur le processus de randomisation, ni sur le respect du secret

d'attribution ni celui de l'aveugle. Impossible donc de se prononcer sur ces points, ce qui est préoccupant.

Cette publication montre plusieurs autres limites importantes pour cette étude. Les arrêts (définitifs) de traitement sont relativement importants (de 15,7 à 17%) pour cette étude sur une courte durée (moyenne de 23 mois). L'étude a été arrêtée prématurément, suite aux résultats de l'analyse intermédiaire planifiée lors de la survenue de 50% des événements prévus pour évaluer l'efficacité. Nous savons que l'arrêt prématuré d'une étude peut donner une ampleur d'effet plus importante qu'elle n'aurait été observée en fin programmée d'étude (7,8). Si les auteurs avaient prévu les analyses statistiques complexes pour des analyses ajustées en fin d'étude, l'arrêt prématuré de l'étude ne leur a pas permis d'ajuster les données pour les différents critères pris séparément.

Le nombre de centres (602, avec, par exemple, 11 centres pour la Belgique) et de chercheurs/prescripteurs (37 coordinateurs de site pour la Belgique, pour un total de 455 patients) suggère fortement qu'il s'agit d'une **étude d'ensemencement** (9).

Soulignons aussi l'implication forte de la firme dans l'élaboration et la réalisation de cette étude, sans précision quant à sa responsabilité dans l'écriture du manuscrit.

Interprétation des résultats

Cette étude semble montrer l'intérêt d'une association de rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg par jour) à de l'aspirine à enrobage gastrique (100 mg/j par jour) versus aspirine seule chez des sujets ayant une pathologie coronarienne ou une artériopathie périphérique stable, avec fréquemment d'autres risques cardiovasculaires (HTA, diabète, hypercholestérolémie), généralement polymédiqués, âgés (moyenne de 68,2 ans), intérêt en termes de prévention d'un critère composite (décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde) mais au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure.

Il faut souligner qu'il y a une première sélection lors d'une période de pré-inclusion permettant d'exclure les sujets non adhérents ou présentant des effets indésirables avec les médicaments à évaluer. Ceci représente un pourcentage significatif de patients exclus de la randomisation : 7,8% selon les annexes de l'article. Soulignons aussi que dans ce groupe d'exclus, les auteurs rapportent 3 cas d'hémorragies graves et 23 décès dont la cause n'est pas mentionnée. Outre les nombreux critères d'exclusion de l'étude, cette période de pré-inclusion sélectionne encore davantage les patients inclus et randomisés.

Pour leur critère bénéfice clinique net, les auteurs ont inclus les décès cardiovasculaires et non le nombre de décès de toute cause, nombre qui est double dans le groupe traitements associés. Si, selon nos calculs basés sur les résultats mentionnés, un NNT pour ce critère choisi par les auteurs peut être estimé à 18 (avec IC à 95% de 11 à 40), ce qui semble bien favorable, en incluant les décès de toute cause plutôt que les seuls décès cardiovasculaires, le NNT est de 86 (avec IC à 95% de 52 à 232) ce qui est moins favorable ; avec l'hypothèse la plus pessimiste que les décès pendant la période de pré-inclusion sont liés aux traitements associés, le NNT est à 109 (avec IC à 95% de 60 à 576).

Comme montré dans notre tableau 2, pour le critère « hémorragie fatale ou hémorragie symptomatique dans un organe critique » la différence n'est pas significative entre traitements associés et aspirine seule, mais pour un effet indésirable, cette nette tendance à l'augmentation doit nous rendre prudent. L'arrêt prématuré de l'étude renforce encore ce sentiment d'incertitude quant à la sécurité de ces traitements associés chez des sujets prenant progressivement de l'âge (plus de 68 ans), avec augmentation du risque hémorragique.

Autres publications

L'intérêt des Anticoagulants Oraux Directs (AOD), rivaroxaban (3), dabigatran (4), apixaban (5) en post syndrome coronarien aigu avait déjà été évalué. Nous avons souligné dans la revue Minerva (6) l'absence de bénéfice clinique net pour ces traitements administrés à des sujets en très forte majorité sous aspirine (99%, 99,2% et 97% respectivement), souvent associée à du clopidogrel (93%, 99,2% et 81% respectivement), avec une augmentation significative du risque de saignement majeur (ou cliniquement pertinent dans l'étude avec le dabigatran) dans les 3 études. Dans l'étude avec le rivaroxaban (à la dose de deux fois 2,5 ou 5 mg/j) le risque, sur une période moyenne de 13 mois, pour le critère primaire composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) versus placebo est un HR à 0,84 (avec IC à 95% de 0,74 à 0,96) pour un HR de saignement majeur à 3,96 (avec IC à 95% de 2,46 à 6,38), soit un NNT d'efficacité à 81 (avec IC à 95% de 47 à 251) pour un NNH d'hémorragie majeure à 94 (avec IC à 74 à 130). La mortalité globale n'était significativement proportionnellement

moindre versus placebo que dans le groupe rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j. Si le bénéfice en termes d'efficacité semble légèrement supérieur dans l'étude des COMPASS Investigators (10), la fréquence des hémorragies majeures y est également plus importante (1,9% sous aspirine pour 0,6% dans l'étude de Mega et al. (3)) ; la population dans l'étude des COMPASS Investigators est en moyenne plus âgée (68,2 ans) que celle de l'étude de Mega et al. (62 ans).

Les résultats de l'étude des COMPASS Investigators (10) font l'objet de plusieurs autres publications, avec sélections suivant la pathologie (11,12) et certains sujets souffrant de plusieurs pathologies sont repris simultanément dans les publications ciblant une des pathologies CV stables.

Pour la (sous)publication concernant les patients avec une pathologie coronarienne stable (11), population de 24824 patients d'âge moyen de 69 ans, les résultats sont similaires à ceux de la publication princeps (9) : HR à 0,74 (avec IC à 95% de 0,65 à 0,86) pour le critère primaire composite d'efficacité et HR à 1,66 (avec IC à 95% de 1,37 à 2,03) pour les hémorragies majeures, pour les traitements associés versus aspirine seule. Dans cette (sous)population, le risque d'hémorragie majeure est également plus important sous aspirine seule (2%) que dans l'étude de Mega et al. (0,6%). Dans l'autre publication secondaire (12) qui concerne les 7470 patients avec artériopathie périphérique (dont 26% avec artériopathie carotidienne), moyenne d'âge de 68 ans, les résultats sont similaires à ceux de la publication princeps (10) : HR à 0,72 (avec IC à 95% de 0,57 à 0,90) pour le critère primaire composite d'efficacité et HR à 1,61 (avec IC à 95% de 1,12 à 2,31) pour les hémorragies majeures, pour les traitements associés versus aspirine seule.

Dans les 2 sous-populations (11,12), comme dans l'étude concernant la population globale (10), ce sont les hémorragies gastro-intestinales qui sont le plus fréquentes, et doubles sous traitements associés versus aspirine seule (1,5% versus 0,7%), sans différence pour les hémorragies intracrâniennes (0,3% versus 0,3%).

Conclusion de Minerva

Cette RCT, aux limites méthodologiques importantes, semble montrer l'intérêt d'une association de rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg par jour) à de l'aspirine à enrobage gastrique 100 mg/j versus aspirine seule chez des sujets ayant une pathologie coronarienne ou une artériopathie périphérique stable, avec fréquemment d'autres risques cardiovasculaires, généralement polymédiqués et âgés, intérêt en termes de prévention d'un critère composite (décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde) mais au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure.

Pour la pratique

L'administration d'aspirine en prévention cardiovasculaire dite secondaire (post événement cardiovasculaire) est recommandée depuis de nombreuses années (13), initialement à la dose de 75 à 150 mg/j, sur base des preuves apportées par les publications de l'« Antithrombotic Trialists Collaboration » (1,2,13,14), plus récemment à une dose faible de 75 à 100 mg/j (15).

La RCT des COMPASS Investigators montre l'intérêt possible d'y ajouter du rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg) mais avec une balance bénéfice/risque qui reste d'autant plus difficile à préciser que cette étude a été arrêtée prématurément.

Remerciements

L'auteur a bénéficié d'un travail de lecture critique de l'article réalisé lors d'un atelier avec un groupe d'étudiants du projet GALCA (Groupe d'apprentissage de la lecture critique d'article) de l'ULB - Faculté de Médecine.

Références voir site web