



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Les patients inclus dans COMPASS sont-ils ceux de notre pratique ?

Does the study population of the COMPASS trial reflect our daily practice?

A. Darmon^{1,2}, G. Ducrocq^{1,2,*}

¹Département hospitalo-universitaire FIRE, FACT, French Alliance for Cardiovascular Trials, hôpital Bichat - Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard
Assistance publique - Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

²INSERM U1148, Laboratory for Vascular Translational Science, Paris, France

MOTS CLÉS

COMPASS ;
Rivaroxaban ;
Applicabilité externe ;
Registre REACH ;
Maladie coronaire
stable ;
Maladie artérielle
périphérique

Résumé

Si le pronostic des patients admis pour un syndrome coronaire aigu s'améliore depuis plus de 20 ans, des progrès restent nécessaires pour réduire le risque résiduel de ces patients une fois entrés dans la phase chronique de la maladie athérombotique. Le traitement antithrombotique a une place centrale dans la gestion du risque de ces patients et repose actuellement sur un antiagrégant plaquettaire en monothérapie. Récemment, le rivaroxaban, un anticoagulant oral direct inhibiteur du facteur Xa, a été évalué dans l'étude COMPASS pour la prévention des événements ischémiques en cas de maladie coronaire ou de maladie artérielle périphérique en comparaison ou en association à l'aspirine. La prescription d'une faible dose de 2,5 mg × 2/j de rivaroxaban a permis de réduire de 24 % les événements ischémiques, au prix d'une augmentation significative des hémorragies. L'applicabilité externe de cet essai à la pratique clinique a été évaluée dans le registre international REACH incluant des patients vasculaires « stables » et ambulatoires ($n = 31\,873$). En appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion de COMPASS à la population de REACH, 52,9 % ($n = 16\,875$) des patients étaient éligibles à COMPASS, 29,9 % ($n = 9\,518$) possédaient au moins un critère d'exclusion et 17,2 % ($n = 5\,480$) n'avaient pas de critères d'enrichissement du risque. À critères d'inclusion et d'exclusion identiques, les patients éligibles à COMPASS dans REACH étaient plus âgés, plus souvent des femmes, et étaient moins bien traités que ceux de l'essai COMPASS. Le taux du critère principal de jugement (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde

*Auteur correspondant :

Adresse e-mail : gregory.ducrocq@aphp.fr (G. Ducrocq).

ou AVC [exprimé en 100 patients-année]) était plus fréquent chez les patients du registre REACH que dans l'essai COMPASS (4,2 [4,0-4,3] vs 2,9 [2,6-3,2] ; $p < 0,0001$).

En conclusion, cette analyse met en avant une bonne applicabilité de l'essai COMPASS à la pratique quotidienne puisque plus d'un patient sur deux inclus dans le registre REACH est éligible aux critères de l'étude COMPASS.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

COMPASS;
Rivaroxaban;
External applicability;
REACH Registry;
Stable coronary artery
disease;
Peripheral artery
disease

Summary

Although the prognosis of patients admitted for acute coronary syndrome has improved steadily for more than 20 years, progress is still needed to reduce the residual risk of these patients once they enter the chronic phase of atherothrombotic disease. Antithrombotic therapy is central to the risk management of these patients and is currently based on single antiplatelet therapy. Recently, rivaroxaban, a direct oral anticoagulant factor Xa inhibitor, compared with or in combination with aspirin, was evaluated in the COMPASS study for the prevention of ischaemic events in patients with coronary artery disease or peripheral artery disease. Prescribing a low dose of rivaroxaban (2.5 mg twice daily) reduced ischaemic events by 24%, at the cost of a significant increase in haemorrhages. The external applicability of this trial in clinical practice was evaluated in the international REACH Registry, which enrolled "stable" and ambulatory patients with vascular disease ($n = 31,873$). By applying the COMPASS inclusion and exclusion criteria to the REACH population, 52.9% ($n = 16,875$) of the patients were eligible for enrolment in COMPASS, 29.9% ($n = 9518$) had at least one exclusion criterion, and 17.2% ($n = 5480$) did not have at least one of the inclusion criteria. With identical inclusion and exclusion criteria, patients eligible for COMPASS in the REACH population were older, more often women, and less well treated than those in the COMPASS trial. The primary endpoint (cardiovascular mortality, myocardial infarction or stroke, expressed in 100 patient-years) was more frequent in REACH patients than in COMPASS patients (4.2 [4.0-4.3] vs 2.9 [2.6-3.2], $p < 0.0001$). In conclusion, this analysis highlights good applicability of the COMPASS study to daily clinical practice, as more than one out of two patients in REACH met the study criteria for COMPASS.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Abréviations

AOD	Anticoagulant oral direct
ARA II	Antagoniste du récepteur à l'angiotensine II
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
COMPASS	<i>Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulants Strategies</i>
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
MAP	Maladie artérielle périphérique
MCC	Maladie coronaire chronique
REACH	<i>Reduction of Atherothrombosis for Continued Health</i>

Quel est le rationnel de l'étude COMPASS ?

La maladie athérombotique regroupe toutes les manifestations de l'athérosclérose et de ses complications, quelles que soient ses localisations sur l'arbre vasculaire. Elle comprend la maladie coronaire, la maladie artérielle périphérique, la maladie cérébrovasculaire et les anévrismes de l'aorte. La maladie athérombotique et ses complications sont un problème majeur de santé publique puisqu'elle est la première cause de mortalité en Europe et dans le monde [1-3].

Depuis 2 décennies, le pronostic des patients admis pour un infarctus du myocarde à la phase aiguë n'a eu de cesse de s'améliorer [4], en partie grâce aux améliorations des traitements pharmacologiques [5-8] qui ont permis une réduction importante des événements ischémiques et de la mortalité. À l'inverse, chez les patients « stables », le taux d'événements cardiovasculaires reste élevé [9,10]. La distribution de ce risque n'est en revanche pas linéaire et il existe des hétérogénéités en fonction des caractéristiques cliniques du patient, et notamment de la présence d'une atteinte polyvasculaire [11,12]. En conséquence, il existe un

besoin clinique d'optimiser la prise en charge des patients athérombotiques chroniques à haut risque. À ce jour, le traitement antithrombotique de ces patients repose sur une monothérapie basée sur l'aspirine [13,14] ou le clopidogrel [15].

Pour optimiser ce traitement antithrombotique, le rivaroxaban (anticoagulant oral direct inhibiteur du facteur Xa) a été évalué dans l'étude COMPASS pour la prévention des événements ischémiques chez les patients vasculaires stables en comparaison ou en association à l'aspirine [16]. Afin de sélectionner des patients à haut risque ischémique, des critères d'enrichissement ont été ajoutés aux critères d'inclusion et ces derniers sont détaillés dans l'article de Guedeney et Montalescot dans ce numéro.

Plus de 27 000 patients ont été randomisés pour recevoir soit du rivaroxaban 2,5 mg × 2/j en association à de l'aspirine 100 mg, soit du rivaroxaban 5 mg × 2/j sans aspirine, ou enfin seulement de l'aspirine 100 mg/j. Le résultat principal de cet essai multicentrique est une réduction significative de 24 % du critère composite mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC), ainsi que la mortalité toutes causes de 18 % dans le bras rivaroxaban + aspirine, comparativement au bras aspirine seule. Néanmoins, cette réduction du critère de jugement principal s'effectuait au prix d'une augmentation des hémorragies majeures (3,1 % vs 1,9 %, $p < 0,001$), sans excès d'hémorragies intracrâniennes ou fatales. De plus, la dose de rivaroxaban 5 mg en monothérapie n'a pas permis une réduction du critère de jugement principal, tout en étant associée à un surrisque hémorragique.

Le rivaroxaban 2,5 mg × 2/jour associé à l'aspirine permet donc de réduire les événements ischémiques dans la population de l'essai COMPASS. Toutefois la complexité des critères d'inclusion dans cette étude pose la question de son application dans la pratique quotidienne. En particulier, on peut se demander si les critères d'enrichissement COMPASS ne sélectionnent pas une minorité de patients à très haut risque.

Problème de l'applicabilité externe de l'essai COMPASS

L'applicabilité externe de COMPASS (c'est-à-dire la proportion de patients éligibles à COMPASS dans une population non sélectionnée) a donc été évaluée à partir du registre REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) [17]. Le design de ce registre a été publié en 2006 [18]. Il s'agit d'un registre international, prospectif, observationnel, de plus de 65 000 patients ambulatoires âgés de > 45 ans, avec une maladie athérombotique avérée, regroupant maladie coronaire chronique (MCC), artérielle périphérique (MAP) ou cérébrovasculaire, ou avec au moins 3 facteurs de risque d'athérosclérose. Les patients ont été inclus entre décembre 2003 et juin 2004 dans 44 pays en Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe occidentale et de l'Est, Moyen-Orient, Asie et Australie. Après l'inclusion, les patients étaient revus à 12 ± 3 mois et 21 ± 3 mois. Lors des visites de suivi, les caractéristiques cliniques des patients et les éventuels événements étaient relevés mais aucune intervention

dans la prise en charge des patients n'avait lieu. Les patients étaient pris en charge par leurs médecins référents, en accord avec les recommandations des différentes sociétés savantes.

La MCC était définie dans REACH par un antécédent d'angor stable ou instable, un infarctus du myocarde ou une revascularisation myocardique, que ce soit par pontage ou angioplastie. La MAP regroupait les patients avec un antécédent de claudication intermittente avec un index de pression systolique < 0,9, d'angioplastie ou de chirurgie des artères périphériques ou une amputation des membres inférieurs. Les définitions de la MCC et de la MAP sont donc sensiblement identiques dans le registre REACH et l'étude COMPASS. La seule différence notable est que les patients porteurs d'une sténose asymptomatique de la carotide > 50 % étaient inclus dans le bras MAP de COMPASS mais pas dans REACH.

Le registre REACH est donc un large registre de patients vasculaires, stables, ambulatoires, non sélectionnés et avec des critères d'inclusion très proches de ceux de COMPASS et constitue donc une base de données adaptée pour évaluer l'applicabilité externe de l'essai COMPASS.

Comment sélectionner la population éligible à COMPASS dans le registre REACH ?

Les patients qui, soit possédaient uniquement des facteurs de risque d'athérosclérose, soit avaient seulement une maladie cérébrovasculaire, ont été retirés de l'ensemble de la population de REACH car ils ne correspondaient pas à la population cible de COMPASS.

Les patients pour lesquels nous manquions d'au moins une donnée pour évaluer de façon précise les critères d'inclusion et d'exclusion à COMPASS ont également été retirés de l'analyse.

Enfin, les patients qui avaient au moins un critère d'exclusion à COMPASS étaient exclus de l'analyse :

- **Haut risque hémorragique** : évalué par le score de risque hémorragique REACH > 10 (correspondant à un risque d'hémorragie grave de 2,7 % à 2 ans) [19].
- **Insuffisance rénale sévère** avec une clairance de la créatinine < 15 mL/min.
- Patients sous **bi-antiagrégation plaquettaire** suite à syndrome coronaire aigu < 1 an.
- **Antécédent d'AVC** dans l'année précédente.
- Patients sous **traitement anticoagulant oral**.

Enfin, les critères d'inclusion de COMPASS étaient appliqués à la population qui n'avait pas de critères d'exclusion :

- Les patients avec MAP étaient éligibles, quel que soit leur âge.
- Les patients avec MCC > 65 ans étaient également éligibles.
- Si les patients coronariens étaient < 65 ans, ils devaient répondre à des critères d'enrichissement du risque :
 - athérosclérose documentée, ou un antécédent de revascularisation sur au moins deux lits vasculaires ;
 - au moins deux critères parmi : tabagisme actuel, diabète, clairance de la créatinine < 60 mL/min, AVC > 1 an et insuffisance cardiaque.

Si ces critères d'enrichissement du risque n'étaient pas réunis, les patients n'étaient pas inclus dans l'analyse.

Quelle proportion de patients dans le registre REACH est éligible à COMPASS ?

- Sur l'ensemble de la population REACH ($n = 65\,531$), 31 873 avaient soit une MCC et/ou une MAP, sans données manquantes pour évaluer l'éligibilité pour COMPASS. Cette population se répartit comme suit (Fig. 1) :
- **52,9 %** sont éligibles à COMPASS ($n = 16\,875$).
- **29,9 %** sont exclus ($n = 9\,518$).
- **17,2 %** ne possèdent pas les critères d'enrichissement du risque pour les coronariens, et ne sont donc pas éligibles. ($n = 5\,480$).

Ainsi, nous pouvons estimer que dans la pratique quotidienne issue d'un registre, plus d'un patient sur deux est éligible à un traitement par rivaroxaban, un sur trois ne l'est pas en raison d'un profil de risque hémorragique trop élevé, et un sur cinq n'est pas à risque ischémique suffisant pour bénéficier de l'adjonction de rivaroxaban.

La majorité des patients exclus l'était en raison d'un score de risque hémorragique > 10 , la présence d'un traitement anticoagulant oral, ou d'une bi-antiagrégation plaquettaire (51,8, 44,8, et 25,9 %, respectivement).

Ce taux de près de 53 % d'éligibilité est relativement élevé, si on le compare par exemple à l'applicabilité des essais IMPROVE-IT [20] ou SPRINT [21], respectivement de 35,9 et de 33,9 %, dans des études de registre.

Les caractéristiques des patients inclus dans COMPASS sont-elles comparables à celles des patients du registre REACH ?

Les caractéristiques cliniques des patients éligibles à COMPASS dans REACH, comparées à celles du groupe

« aspirine seule » de COMPASS, sont résumées dans le tableau 1. À critères d'inclusion et d'exclusion identiques, il apparaît que les populations de REACH et de COMPASS n'étaient pas comparables. En premier lieu, les patients de REACH étaient plus âgés ($71,1 \pm 8,6$ vs $68,2 \pm 8,0$, $p < 0,001$), plus fréquemment des femmes (35,5 % vs 21,8 %, $p < 0,001$), avaient plus d'antécédents d'AVC, d'hypertension artérielle ou de diabète, mais moins d'antécédents d'angioplastie coronaire ou d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, les patients du registre REACH éligibles à COMPASS avaient systématiquement un taux de prescription inférieur des thérapeutiques de prévention secondaire : aspirine, bêtabloquants, statines, ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les patients de COMPASS avaient donc un profil de risque inférieur et une meilleure prise en charge que les patients de REACH.

Les taux d'événements des patients inclus dans REACH sont-ils comparables à ceux des patients inclus dans COMPASS ?

Le critère de jugement principal retenu dans cette analyse était un critère composite associant mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC, et était identique au critère de jugement principal de COMPASS. Afin de mettre en perspective ces résultats avec ceux de l'étude COMPASS, les résultats pour la population éligible à COMPASS dans REACH étaient comparés à ceux de la population du groupe témoin de COMPASS, dans le bras aspirine seule. Par ailleurs, les durées de suivi n'étant pas les mêmes entre le registre REACH et l'étude COMPASS, tous les taux du critère de jugement principal étaient exprimés en « 100 patients-année ». Aucune comparaison

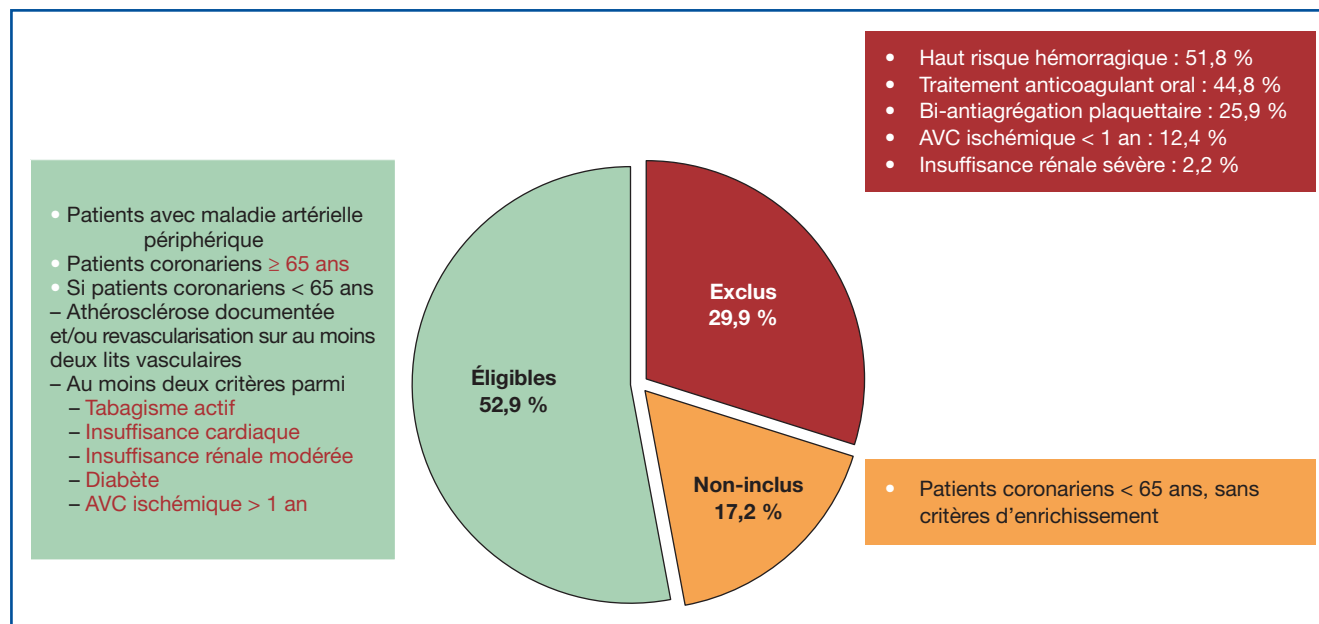


Figure 1. Proportion de patients éligibles, exclus, et non inclus aux critères COMPASS, dans le registre REACH [11,12,16-18].

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients éligibles à COMPASS dans le registre REACH, en comparaison des patients randomisés dans le bras « aspirine seule » de l'étude COMPASS [11,12,16-18].

	Patients éligibles à COMPASS (REACH) <i>n</i> = 16 875	Patients bras « aspirine seule » (COMPASS) <i>n</i> = 9 126	<i>p</i>
Âge moyen (DS)	71,1 (8,6)	68,2 (8,0)	< 0,001
Âge > 75 ans, <i>n</i> (%)	5 391 (31,9 %)	1 567 (17,2 %)	< 0,001
Indice de masse corporelle moyen (DS)	27,9 (5,2)	28,4 (4,7)	< 0,001
Sexe masculin, <i>n</i> (%)	10 888 (64,5 %)	7 137 (78,2 %)	< 0,001
Passé médical, <i>n</i> (%) :			
Angor instable	2 686 (15,9 %)	1 689 (18,5 %)	< 0,001
Infarctus du myocarde > 1 an	6 049 (35,8 %)	5 285 (57,9 %)	< 0,001
Angioplastie coronaire	5 457 (32,3 %)	4 905 (53,7 %)	< 0,001
Pontage aorto-coronaire	5 039 (29,9 %)	2 143 (23,5 %)	< 0,001
AVC/AIT > 1 an	2 646 (15,8 %)	562 (6,1 %)	< 0,001
Revascularisation de la carotide*	1 858 (11,1 %)	N/A	N/A
Revascularisation des membres inférieurs*	1 766 (10,5 %)	674 (7,4 %)	< 0,001
Insuffisance cardiaque	2 253 (13,5 %)	1 979 (21,7 %)	< 0,001
Créatinine plasmatique (μmol/L) (± DS)	96,8 ± 35,2	90,6 ± 25,0	< 0,001
Hypertension artérielle	14 507 (86,0 %)	6 877 (75,4 %)	< 0,001
Hypercholestérolémie	13 149 (78,0 %)	N/A	N/A
Diabète	6 920 (41,0 %)	3 474 (38,1 %)	0,031
Tabagisme actif	2 326 (13,9 %)	1 972 (21,6 %)	< 0,001
Scores de risque			
Score de risque de récurrence ischémique REACH (DS) †	10,4 (2,7)	12,1 (2,8)	< 0,001
Score de risque hémorragique REACH (DS) ‡	7,4 (1,7)	8,5 (2,2)	< 0,001
Traitements pharmacologiques, <i>n</i> (%) :			
Aspirine	13 333 (79 %)	7 950 (87,1 %)	< 0,001
Autre antiplaquettaire	3 580 (21,2 %)	822 (9,0 %) #	< 0,001
Bi-antiagrégation plaquettaire	1 794 (10,6 %)	0 (0 %)	< 0,001
Statine**	12 719 (75,4 %)	8 156 (89,4 %)	< 0,001

(suite du tableau 1)

	Patients éligibles à COMPASS (REACH) <i>n</i> = 16 875	Patients bras « aspirine seule » (COMPASS) <i>n</i> = 9 126	<i>p</i>
Bêtabloquant	9 362 (55,6 %)	6 394 (70,0 %)	< 0,001
IEC ou ARA II	11 263 (66,8 %)	6 462 (70,8 %)	< 0,001

DS : déviation standard

N/A : non applicable

* Angioplastie ou revascularisation chirurgicale

† Le score de risque de récurrence ischémique REACH s'étend de 0 à > 29 et prédit le risque d'événement ischémique récurrent dans la population REACH. À chaque item du score est attribué un nombre de points. Les items sont : sexe, âge, statut fumeur, diabète, indice de masse corporelle, nombre de lits vasculaires atteints, événements cardiovasculaires l'année passée, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, statine, aspirine et pays de résidence.

‡ Le score de risque hémorragique REACH estime le risque à 2 ans d'hémorragie grave (AVC hémorragique, hospitalisation pour hémorragie et/ou nécessitant une transfusion) en prenant en compte certains critères auxquels sont attribués des points : âge, présence d'une artériopathie périphérique, d'une insuffisance cardiaque, d'un diabète, d'une hypercholestérolémie, d'une hypertension, d'un tabagisme actif, d'un traitement par antiplaquettaire et anticoagulants oraux. Le score va de 0 à 23.

Comprend le clopidogrel, ticagrélor, prasugrel, ticlopidine et dipyridamole.

** Le terme exact dans COMPASS est « agent hypolipémiant ».

statistique entre REACH et COMPASS n'était possible pour la survenue d'hémorragies majeures en raison de divergences dans la définition de cet événement et les taux sont donnés à titre indicatif.

Mais il a été observé que les patients de REACH avaient un moins bon pronostic que les patients réellement inclus dans COMPASS, et présentaient un taux significativement plus élevé du critère de jugement principal (4,2 [4,0-4,3] vs 2,9 [2,6-3,2] ; $p < 0,0001$ [exprimé en 100 patients-année]) ainsi que tous les critères de jugement secondaires étudiés et en particulier de la mortalité toute cause (3,2 [3,1-3,4] vs 2,2 [1,9-2,4] ; $p < 0,001$ [exprimé en 100 patients-année]) (Tableau 2).

Il faut souligner que l'étude COMPASS a inclus des patients avec un profil de risque intermédiaire. En effet, les patients exclus de l'analyse en raison de critères d'exclusion avaient un taux de critère de jugement principal bien plus élevé que le groupe éligible (6,5 [6,2-6,9] vs 4,2 [4,0-4,3] ; $p < 0,001$ [exprimé en 100 patients-année]) et ceux qui ne possédaient pas les critères d'enrichissement du risque correspondaient à une population à bas risque cardiovasculaire (2,1 [1,9-2,3] pour le critère de jugement principal, $p < 0,001$ par rapport à la population éligible [exprimé en 100 patients-année]). Ainsi, s'il est intuitif qu'un patient avec de lourdes comorbidités en pratique quotidienne ne soit pas éligible à un traitement par rivaroxaban à faible dose, un patient jeune, sans autres

Tableau 2. Taux d'événements cardiovasculaires, exprimés en 100 patients-année, pour les patients éligibles à COMPASS dans REACH, vs ceux inclus dans le bras « aspirine seule » de COMPASS [11,12,16-18].

	Patients éligibles à COMPASS (REACH) <i>n</i> = 16 875	Patients bras « aspirine seule » (COMPASS) <i>n</i> = 9 126	<i>p</i>
Mortalité cardiovasculaire, IDM, AVC	4,2 [4,0-4,3]	2,9 [2,6-3,2]	$p < 0,001$
Mortalité toute cause	3,2 [3,1-3,4]	2,2 [1,9-2,4]	$p < 0,001$
Mortalité cardiovasculaire	1,9 [1,8-2,1]	1,2 [1,0-1,3]	$p < 0,001$
Mortalité non cardiovasculaire	1,3 [1,2-1,4]	1,0 [0,9-1,2]	$p = 0,001$
IDM non fatal	1,2 [1,1-1,3]	1,2 [1,0-1,4] *	N/A
AVC non fatal	1,3 [1,2-1,4]	0,8 [0,7-1,0] *	N/A

* Les informations concernant les IDM non mortels et les AVC non mortels n'étaient pas disponibles chez les participants à COMPASS. COMPASS a rapporté des taux combinés « mortels et non mortels » d'IDM et AVC empêchant les comparaisons directes entre REACH et COMPASS pour ces résultats.

comorbidités que la maladie coronaire, qui semblerait à bas risque hémorragique, n'apparaît pas non plus éligible à un tel traitement.

Ces données confirment des données déjà publiées, indiquant que les patients inclus dans les grands essais cliniques ne sont pas toujours comparables aux patients rencontrés dans la pratique quotidienne, et correspondent à un profil de risque intermédiaire [22,23].

Quelle éligibilité en fonction du nombre de lits vasculaires atteints ?

Les patients polyvasculaires éligibles à COMPASS dans REACH représentaient 18,2 % ($n = 3\,068$) de l'ensemble de la population éligible, ce qui est cohérent avec la littérature [24].

Le taux d'éligibilité à COMPASS était différent en fonction du nombre de lits vasculaires atteints :

- 68,4 % chez les patients artéritiques seuls ;
- 60,4 % chez les patients coronariens et artéritiques ;
- 48,7 % chez les patients coronariens seuls.

Quel que soit le sous-groupe étudié dans la population éligible à COMPASS, le taux d'événement du critère de jugement principal était toujours plus élevé que dans le groupe correspondant du bras aspirine seule de COMPASS. Les patients polyvasculaires (avec MCC + MAP) avaient le moins bon pronostic avec un taux du critère de jugement principal à 5,3 (4,8-5,8), suivis des patients coronariens seuls (4,0 [3,7-4,2]) et des patients artéritiques seuls (3,7 [3,3-4,2]). Ces résultats rapportant un profil de risque plus élevé des patients polyvasculaires ont déjà été décrits et sont en accord avec de précédentes publications [25-28].

Quelles sont les limites de cette analyse ?

Le profil de risque et le pronostic des patients éligibles à COMPASS dans le registre REACH sont à mettre en perspective avec plusieurs considérations :

- Le registre REACH a enrôlé des patients en 2003-2004 alors que l'étude COMPASS s'est déroulée plus de 10 ans plus tard, permettant de nombreuses avancées en termes de prise en charge thérapeutique des patients. Malgré cela, une analyse en sous-groupes chez les patients traités de façon optimale (quatre classes de médicaments reconnues en prévention secondaire [bêtabloquants, IEC ou ARA II, statines et antiplaquettaire]) trouvait le même résultat : les patients traités de façon optimale dans REACH avaient toujours un taux plus élevé du critère de jugement principal (4,3 [3,9-4,7] vs 2,9 [2,6-3,2]).
- Les définitions des critères d'inclusion et d'exclusion dans REACH ont parfois dû être adaptées pour être en accord avec ceux de COMPASS.
- Enfin, nous ne pouvons pas analyser de façon fiable le taux d'événements hémorragiques entre les deux populations en raison de grandes différences dans leurs définitions. Le taux de saignement majeur à 1 an dans COMPASS

était de 1 %, et de 0,9 % dans la population COMPASS éligible de REACH.

Conclusion

Plus de la moitié des patients vasculaires stables seraient éligibles à l'adjonction de rivaroxaban à faible dose. Leur profil de risque et leur taux d'événements seraient plus élevés que celui des patients réellement inclus dans l'essai COMPASS.

Liens d'intérêts

Arthur Darmon n'a pas de conflits d'intérêts à déclarer.

Grégory Ducrocq déclare des frais de consultation et/ou d'orateur : AstraZeneca, Bayer, BMS, Janssen, Sanofi, Terumo ; CEC : Sanofi, DSMB : Abbot, MicroPort ; Frais de voyages : AstraZeneca, Biotronik.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Références

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
- [2] World Health Organization http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/ 2017.
- [3] Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J* 2015;36:2673-4.
- [4] Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al; for the USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:1908-19.
- [5] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- [6] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- [7] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- [8] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- [9] Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016;134:1419-29.
- [10] Dorresteijn JA, Visseren FL, Wassink AM, et al. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial

- disease: the SMART risk score. *Heart* (British Cardiac Society) 2013;99:866-72.
- [11] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
 - [12] Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al. Geographic variation and risk factors for systemic and limb ischemic events in patients with symptomatic peripheral artery disease: Insights from the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2017;40:710-8.
 - [13] Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
 - [14] Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 - [15] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
 - [16] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
 - [17] Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J* 2018;39:750-7a.
 - [18] Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al; REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006;151:786 e1-10.
 - [19] Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al; REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:1257-65.
 - [20] Maddox TM, Tang F, Downs JR, et al. Applicability of the IMPROVE-IT Trial to Current Patients With Acute Coronary Syndrome: An NCDR Research to Practice Project. *JAMA Intern Med* 2017;177:887-9.
 - [21] Varshney A, Steg PG, Elbez Y, et al. Examining the applicability of SPRINT in patients with subclinical or established atherothrombotic disease: A REACH registry analysis. *Int J Cardiol* 2017;243:95-7.
 - [22] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365:82-93.
 - [23] Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, et al; GRACE Investigators. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007;167:68-73.
 - [24] Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, et al. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;113:30-5.
 - [25] Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
 - [26] Chen DC, Singh GD, Armstrong EJ, et al. Long-Term Comparative Outcomes of Patients With Peripheral Artery Disease With and Without Concomitant Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2017;119:1146-52.
 - [27] Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
 - [28] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.