

Rivaroxaban ou aspirine dans le traitement prolongé de la thromboembolie veineuse : étude EINSTEIN CHOICE

Emily Auger-Edwards^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Rita-Joëlle Harraka^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc.,

Patrice Laprise-Lachance^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Hugo Roy^{1,2,6}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;
²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, CHU de Québec–Université Laval, site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CHU de Québec–Université Laval site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, CHU de Québec–Université Laval, site Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, site Hôpital régional de Rimouski, Rimouski (Québec) Canada

Reçu le 18 septembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 1^{er} février 2018

Titre de l'article : *Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Eng J Med 2017;376:1211-22¹.*

Auteurs : Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et coll. pour les investigateurs d'EINSTEIN-CHOICE.

Commanditaire : Cette étude a été commanditée par la compagnie pharmaceutique Bayer qui a participé à la conception de l'étude, au protocole de recherche, à la surveillance de l'étude, à la vérification et à l'analyse des résultats.

Cadre de l'étude : La thromboembolie veineuse (TEV) englobe les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP). La TEV figure parmi les principales causes de décès par maladie vasculaire. Le traitement standard de la TEV consiste en une anticoagulation dont la durée de traitement est déterminée en fonction du diagnostic, des causes de l'événement indésirable (soit TEV provoquée ou idiopathique) et du risque de saignement. En général, sauf pour les patients atteints de cancer ou les patientes enceintes, les anticoagulants oraux directs (ACOD) représentent les options thérapeutiques à privilégier par rapport aux autres anticoagulants, dont les antagonistes de la vitamine K (AVK). Les AVK, quant à eux, sont préférables aux héparines de faible poids moléculaire. Pour les patients qui nécessitent une anticoagulation qui se prolonge au-delà de la durée de traitement initiale de trois mois, on recommande la poursuite du même anticoagulant, ce qui entraîne néanmoins une augmentation du risque de saignement. L'aspirine pourrait le remplacer, mais seulement pour les patients qui refusent le traitement anticoagulant².

Protocole de recherche : Étude clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double aveugle. Elle vise à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement anticoagulant prolongé (rivaroxaban à 20 mg ou à 10 mg) par rapport à un traitement antiplaquettaire (aspirine à 100 mg) chez les patients traités pour une TEV et ayant déjà suivi une thérapie anticoagulante de six à douze mois.

Patients : Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir reçu un diagnostic objectif de TVP proximale symptomatique ou d'EP, avoir été traités avec un anticoagulant oral durant une période de six à douze mois et ne pas avoir interrompu l'anticoagulant plus de sept jours avant la répartition aléatoire. Les principaux critères d'exclusion comprenaient une indication visant à prolonger la prise de l'anticoagulant à une dose thérapeutique, une indication pour un traitement antiplaquettaire, une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 mL/min et une pathologie hépatique associée à une coagulopathie.

Interventions : Une stratification a été effectuée selon le diagnostic établi et le pays d'origine. Les sujets ont été répartis dans chacun des trois groupes (rivaroxaban à 20 mg, rivaroxaban à 10 mg et aspirine à 100 mg) selon une proportion équivalente. La médication devait être prise de manière quotidienne avec de la nourriture et la durée de traitement prévue était de 12 mois. Les patients recrutés après l'atteinte d'un nombre suffisant de sujets pour réaliser l'objectif primaire d'efficacité ont été traités pendant un minimum de six mois. Après la durée de l'étude, la poursuite du traitement était laissée à la discrétion du clinicien. Les patients étaient suivis par téléphone ou en clinique aux jours 30, 90, 180, 270, 360 pendant le traitement et 30 jours après l'arrêt du traitement.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité combinait la récurrence de TEV symptomatique fatale ou non fatale ainsi que les décès de cause inconnue où une EP ne pouvait être exclue. Les objectifs secondaires d'efficacité comprenaient la survenue

Pour toute correspondance : Emily Auger-Edwards, CHU de Québec-Université Laval, site Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec (Québec) G1V 4G2, CANADA; Téléphone : 418 525-4444; Télécopieur : 418 621-7121; Courriel : emily.auger-edwards@chudequebec.ca

d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ischémique, d'une embolie systémique, d'une thrombose veineuse ailleurs que dans les veines profondes des membres inférieurs et le décès, toutes causes confondues.

L'objectif primaire d'innocuité était la survenue d'un saignement majeur. Ce dernier correspond à une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L, à une nécessité de transfusion d'au moins deux culots de globules rouges, à un saignement dans un site critique (intracrânien, pulmonaire, intramusculaire, etc.) ou ayant contribué à la mort du patient. Les objectifs secondaires d'innocuité comportaient la survenue d'un saignement mineur cliniquement significatif, la combinaison d'un saignement majeur et d'un saignement cliniquement significatif et, finalement, un saignement mineur ayant précipité l'interruption du traitement pendant plus de 14 jours.

Résultats : Au total, 3396 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement dans les différents groupes entre mars 2014 et mars 2016 dans 244 sites et 31 pays. Parmi ces patients, 3365 ont été inclus dans l'analyse statistique alors que 31 patients qui n'ont pas reçu de traitement en ont été exclus (figure 1). Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population des trois différents groupes étaient comparables entre elles (tableau I).

Pour ce qui est de l'objectif primaire d'efficacité, les deux doses de rivaroxaban étaient supérieures à la prise d'aspirine. En effet, parmi les 1107 patients du groupe rivaroxaban 20 mg, 17 (1,5 %) ont présenté une récurrence d'événements indésirables alors que parmi les 1131 patients du groupe aspirine, 50 (4,4 %) ont présenté ce type de récurrence (tableau II). Le rivaroxaban à 20 mg a donc diminué de 66 % le risque d'événements indésirables comparativement à l'aspirine (rapport de risque instantané [RRI] : 0,34; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,20-0,59, $p < 0,001$). Dans le groupe rivaroxaban 10 mg, 13 des 1127 patients (1,2 %) ont subi des événements indésirables, ce qui représente une diminution de 74 % du risque

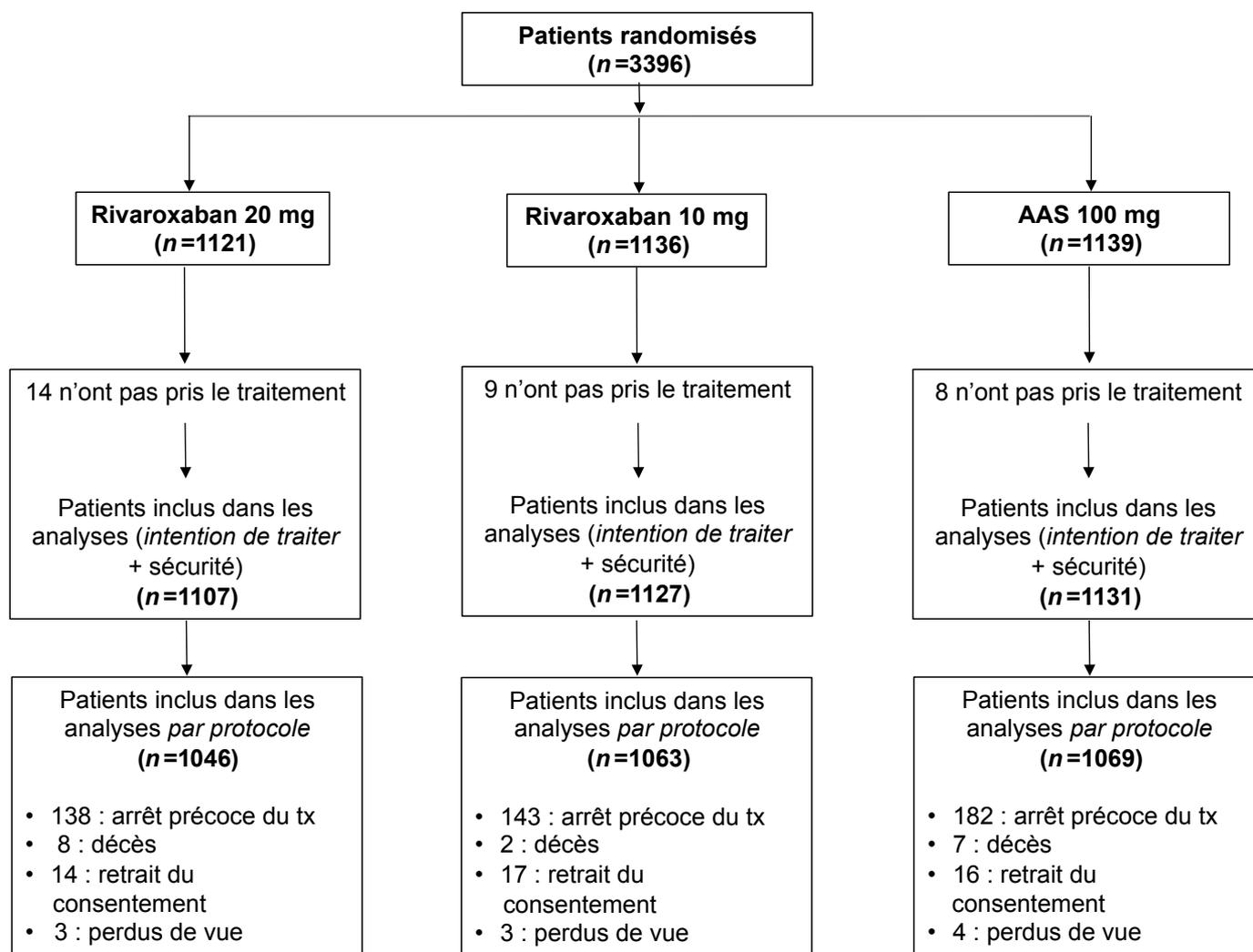


Figure 1. Répartition des sujets dans l'étude et nombre de patients inclus dans les analyses^a

Abréviations : tx : traitement

^aAdapté de la figure 1 de Weitz et coll.¹, avec leur autorisation

relatif si on le compare à l'aspirine (RRI : 0,26; IC 95%: 0,14-0,47, $p < 0,001$). Finalement, la comparaison des deux doses de rivaroxaban entre elles n'a pas montré de différence pour l'objectif primaire (RRI : 1,34; IC 95%: 0,65-2,75, $p = 0,42$).

Concernant l'objectif primaire d'innocuité, six patients (0,5 %) du groupe rivaroxaban 20 mg ont présenté un épisode de saignement majeur alors que cinq patients (0,4 %) du groupe rivaroxaban 10 mg et trois patients (0,3 %) du groupe aspirine en ont également subi. La comparaison des résultats n'aboutit pas à des différences significatives (tableau III).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude EINSTEIN CHOICE^{1a,b}

Caractéristiques	Rivaroxaban 20 mg (n = 1107)	Rivaroxaban 10 mg (n = 1127)	Aspirine 100 mg (n = 1131)
Âge (années)	57,9 ±14,7	58,8 ±14,7	58,8 ±14,7
Sexe masculin (%)	602 (54,4)	620 (55,0)	643 (56,9)
Clairance de la créatinine (%)	< 30 mL/min	1 (0,1)	2 (0,2)
	30 à < 50 mL/min	40 (3,6)	49 (4,3)
	≥ 50 mL/min	1066 (96,3)	1076 (95,5)
Classification de la TEV (%)	Provoquée	666 (60,2)	647 (57,4)
	Idiopathique	441 (39,8)	480 (42,6)
Antécédent de TEV (%)	198 (17,9)	197 (17,5)	194 (17,2)

Abréviations : TEV : thromboembolie veineuse

^aDonnées présentées sous le format N (%) ou moyenne ± écart-type

^bAdapté du tableau I de Weitz et coll., avec leur autorisation¹

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité dans l'étude EINSTEIN CHOICE^{1a}

Objectifs	R20 mg (n = 1107)	R10 mg (n = 1127)	Aspirine 100 mg (n = 1131)	R20 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R10 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R20 vs R10 RRI (IC 95 %)
Objectif primaire d'efficacité	n (%)	n (%)	n (%)			
Récidive de TEV (TVP, EP)	17 (1,5)	13 (1,2)	50 (4,4)	0,34 (0,20-0,59) $p < 0,001$	0,26 (0,14-0,47) $p < 0,001$	1,34 (0,65-2,75) $p = 0,42$
Objectif secondaire d'efficacité	n (%)	n (%)	n (%)			
Récidive de TEV, infarctus du myocarde, AVC ischémique ou embolie systémique	19 (1,7)	18 (1,6)	56 (5,0)	0,34 (0,20-0,57) $p < 0,001$	0,32 (0,19-0,54) $p < 0,001$	1,08 (0,57-2,06) $p = 0,80$
Décès toutes causes confondues	8 (0,7)	2 (0,2)	7 (0,6)			

Abréviations : AVC : Accident vasculaire cérébral; EP : embolie pulmonaire; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risque instantané; R20 : rivaroxaban à 20 mg; R10 : rivaroxaban à 10 mg;

TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

^aAdapté du tableau II de Weitz et coll.¹, avec leur autorisation

Tableau III. Principaux résultats d'innocuité de l'étude EINSTEIN CHOICE^a

Objectifs	R20 mg (n = 1107)	R10 mg (n = 1127)	Aspirine 100 mg (n = 1131)	R20 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R10 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R20 vs R10 RRI (IC 95 %)
Objectif primaire	n (%)	n (%)	n (%)			
Saignement majeur	6 (0,5)	5 (0,4)	3 (0,3)	2,01 (0,50-8,04) $p = 0,32$	1,64 (0,39-6,84) $p = 0,50$	1,23 (0,37-4,03) $p = 0,74$
Objectif secondaire	n (%)	n (%)	n (%)			
Saignement majeur ou mineur cliniquement significatif	36 (3,3)	27 (2,4)	23 (2,0)	1,59 (0,94-2,69) $p = 0,08$	1,16 (0,67-2,03) $p = 0,60$	1,37 (0,83-2,26) $p = 0,21$

Abréviations : AVC : Accident vasculaire cérébral; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risque instantané; R20 : rivaroxaban à 20 mg; R10 : rivaroxaban à 10 mg

^aAdapté du tableau II de Weitz et coll.¹, avec leur autorisation¹.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Une répartition aléatoire équivalente entre les groupes rivaroxaban 10 mg, 20 mg et aspirine 100 mg a été effectuée. L'étude est stratifiée selon le diagnostic et le pays d'origine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de médicament ont été suivis pendant la période prévue. Le moment et la fréquence des suivis ont été mentionnés.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Les conclusions sont basées sur des analyses en intention de traiter. Une analyse per protocole a également été réalisée. Cette population comprenait tous les sujets de la population dite en intention de traiter, à l'exception de ceux qui présentaient un taux d'observance au traitement inférieur à 80 % ou qui s'écartaient du protocole de façon importante.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. L'étude a été effectuée en double aveugle et l'apparence des comprimés était identique au placebo. Les paramètres d'efficacité et de tolérance ont été examinés par un comité indépendant qui ignorait le groupe auquel les patients appartenaient.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients des trois groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI. La fréquence et les paramètres de suivis étaient identiques pour les trois groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Les résultats confirment que l'utilisation du rivaroxaban diminue le risque de récurrence de TEV lorsqu'on le compare à l'aspirine à 100 mg. L'effet correspond à une diminution du risque de récurrence de TEV de 66 % pour le groupe rivaroxaban 20 mg et de 74 % pour le groupe rivaroxaban 10 mg. De plus, il n'y avait pas de différence quant à la survenue de saignements majeurs.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'intervalle de confiance de 95 % est étroit et assure une bonne précision aux résultats.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? L'âge moyen des sujets était de 58 ans. Les patients qui avaient une indication pour recevoir un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant étaient exclus. La plupart des patients ayant des antécédents de maladie coronarienne athérosclérotique, de maladie vasculaire athérosclérotique ou de fibrillation auriculaire l'étaient également, ce qui a pu contribuer à rajeunir la population à l'étude. De plus, les patients qui présentaient une ClCr inférieure à 30 mL/min et ceux chez qui la prise prolongée d'un anticoagulant à une dose thérapeutique était indiquée ont également été exclus de l'étude. Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE ne peuvent donc pas s'appliquer à ces patients. Les patients inclus dans l'étude étaient relativement en bonne santé. Autrement, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient larges, ce qui a permis d'inclure la plupart des patients pour qui un traitement prolongé était possible. Finalement, une proportion importante des patients inclus dans chaque groupe avait initialement présenté une TEV provoquée. Or, dans ces situations, les lignes directrices recommandent un traitement d'une durée totale de trois mois ² . Ainsi, une majorité de patients ont reçu un traitement prolongé alors qu'il n'était pas indiqué de les traiter pendant plus de trois mois.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? OUI. L'efficacité des traitements est basée sur la récurrence des TEV et sur les décès. L'étude discute de l'innocuité des thérapies et présente le risque de saignement majeur selon les caractéristiques des patients.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? Le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir une récurrence de TEV avec du rivaroxaban à 20 mg au lieu de l'aspirine à 100 mg est de 33. Ce nombre est de 30 avec la dose de 10 mg. Ces NNT s'appliquent à la durée de traitement de l'étude allant jusqu'à 12 mois. Ces résultats sont significatifs en regard des complications associées à la TEV, à la mortalité et aux dépenses en soins de santé. L'inclusion dans l'étude d'une majorité de patients ayant subi initialement une TEV provoquée, qui ne nécessite pas de traitement prolongé selon les lignes directrices en vigueur, limite la portée des résultats.

Discussion

La TEV est associée à un taux élevé de mortalité et de morbidité. Aux États-Unis, l'EP est la troisième cause de décès d'origine cardiovasculaire et la première cause de décès associée aux TEV. Des stratégies thérapeutiques ont donc été mises en place afin de diminuer le risque de récurrence de TEV tout en réduisant les saignements³. Dans les dernières années, quelques études ont évalué l'utilisation du rivaroxaban et de l'aspirine comme traitement prolongé de la TEV. Jusqu'ici, aucune étude n'avait comparé directement l'utilisation de ces deux molécules pour cette indication.

En 2010, l'étude *EINSTEIN Continued Treatment Study* a comparé l'utilisation du rivaroxaban à 20 mg au placebo lors d'un traitement prolongé de la TEV de six à 12 mois à la suite d'un traitement initial de trois, six ou douze mois avec la warfarine, l'acénocoumarol ou le rivaroxaban⁴. Les patients admissibles avaient un diagnostic objectif de TVP proximale symptomatique ou d'EP idiopathique. La prise d'antiplaquettaires (aspirine et clopidogrel) était tolérée. Les résultats ont démontré que le rivaroxaban diminuait le risque de récurrence de TEV, mais était associé à davantage de saignements majeurs ou mineurs, mais cliniquement significatifs.

Deux études ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'aspirine comparativement au placebo. L'étude WARFASA comparait l'aspirine à 100 mg prise une fois par jour au placebo pendant deux ans pour des patients qui avaient fait un premier épisode de TEV idiopathique et qui avaient reçu un traitement avec un AVK pendant six à dix-huit mois. Les résultats ont démontré une réduction du risque de récurrence de TEV avec la prise d'aspirine pendant une durée médiane de 23,9 mois. La survenue de saignements était semblable entre les deux groupes⁵.

La deuxième étude, nommée ASPIRE, comparait l'aspirine à 100 mg prise une fois par jour au placebo pendant au moins deux ans et jusqu'à quatre ans. Tout comme pour l'étude WARFASA, les sujets devaient avoir subi un premier épisode de TEV, puis reçu un traitement anticoagulant (c.-à-d. héparine suivie de warfarine ou toute autre solution appropriée) pendant six à vingt-quatre mois avant la répartition aléatoire. Les résultats n'ont pas démontré de réduction significative de la récurrence de TEV avec la prise d'aspirine. Toutefois, les résultats démontrent une réduction significative du taux d'événements vasculaires indésirables majeurs. Les taux de saignement majeur et cliniquement significatif étaient semblables dans les deux groupes⁶.

Le consensus actuel concernant le traitement antithrombotique de la TEV est basé sur le CHEST 2016. Pour les patients ayant subi une TEV provoquée par un facteur de risque transitoire, on recommande un traitement anticoagulant de trois mois, peu importe le risque de saignement. Dans le cas du traitement de la TEV idiopathique, on recommande l'administration d'un anticoagulant pendant trois mois aux patients présentant un risque de saignement élevé. Lorsque ce risque est faible à modéré, on préconise un traitement à long terme. Le CHEST reconnaît que l'aspirine est moins efficace pour prévenir les récives chez les patients nécessitant une thérapie prolongée. Cependant, aux patients qui décident d'arrêter prématurément leur traitement anticoagulant, il est préférable de donner de l'aspirine plutôt que de ne donner aucun traitement².

Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE montrent la supériorité du rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg lorsqu'on le compare à l'aspirine à 100 mg pour le traitement prolongé de la TEV¹. L'utilisation du rivaroxaban à 20 mg diminue de 66 % le risque de récive d'événements indésirables (NNT : 33) alors que le groupe rivaroxaban 10 mg (NNT : 30) a vu une diminution du risque de 74 %. Le rivaroxaban s'est avéré supérieur à un comparateur qui n'est toutefois indiqué que pour une proportion limitée de patients. Les résultats n'ont pas démontré de différence dans l'apparition de saignements majeurs entre les groupes¹. Cependant, dans l'étude *EINSTEIN Continued Treatment Study*, le risque de saignement sous l'effet du rivaroxaban avait augmenté comparativement au placebo³.

Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE ne prennent pas en compte l'étiologie provoquée ou idiopathique de la TEV. Le risque de saignement chez les patients ayant subi une TEV idiopathique n'a pas non plus été pris en considération dans l'analyse des résultats. Cette étude ne devrait donc pas avoir d'impact majeur sur la conduite à adopter en cas de TEV idiopathique. Ces éléments devraient être examinés dans une étude future afin de pouvoir tirer des conclusions applicables à la pratique clinique.

L'étude EINSTEIN CHOICE est la première étude qui compare l'utilisation d'un ACOD à l'aspirine dans le traitement prolongé de la TEV. En matière de validité interne, il s'agit d'une étude à répartition aléatoire et à double insu, qui réduit le risque de biais d'information et de confusion. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Ainsi, tous les patients ayant pris au moins une dose du traitement ont été inclus dans l'analyse statistique. Par ailleurs, les caractéristiques des trois groupes de l'étude étaient similaires. De plus, la taille de l'échantillon était suffisante pour l'atteinte de résultats significatifs en fonction de l'objectif primaire d'efficacité. Toutefois, la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour qu'il soit possible de statuer sur la non-infériorité du rivaroxaban à la dose de 10 mg comparativement à celle de 20 mg.

Quant à la validité externe, il s'agit d'une étude multicentrique, favorisant la généralisation des résultats. Bien que seulement 12 des 244 sites étaient situés au Canada, la majorité des sites étaient européens, avec une population somme toute semblable à la nôtre. Cependant, environ 60 % des patients de chaque groupe avaient initialement présenté une TEV provoquée. Or, les lignes directrices du CHEST recommandent

un traitement anticoagulant d'une durée de trois mois pour cette population, sans égard au risque de saignement. L'anticoagulation à long terme ne devrait donc pas être préconisée pour ces patients, ce qui soulève une question, à savoir la raison pour laquelle les patients de l'étude atteints d'une TEV provoquée ont subi une anticoagulation prolongée. Par ailleurs, lorsqu'une anticoagulation à long terme est nécessaire, les recommandations relatives à la poursuite du traitement sont basées sur le risque de saignement. Toutefois, l'étude n'a pas stratifié les résultats en fonction de ce risque. De plus, les critères d'exclusion étaient larges et nombreux, ce qui éliminait une proportion importante de sujets atteints de maladies cardiovasculaires. L'âge moyen des sujets était d'environ 58 ans; la généralisation des résultats à une population plus âgée et potentiellement plus malade est donc questionnable. D'autre part, les patients ayant une indication claire d'anticoagulation thérapeutique à long terme étaient exclus de l'étude. Ce critère d'exclusion écarte donc la possibilité d'évaluer l'efficacité d'une dose de 10 mg de rivaroxaban pour ce type de patient, une dose plus faible étant généralement associée à un risque moindre de saignement. Finalement, la durée de l'étude était de 12 mois; les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à une plus longue période.

Au Québec, les modalités de remboursement du Régime d'assurance maladie du Québec (RAMQ) influencent le choix du traitement. En effet, seul l'apixaban est remboursé pour le traitement à long terme dans les cas de TEV idiopathique (code d'exception CV170) à une dose de 2,5 mg deux fois par jour et pour une durée de traitement de 12 mois, cette décision faisant suite aux conclusions de l'étude AMPLIFY-EXT^{7,8}. Le rivaroxaban étudié dans l'étude EINSTEIN CHOICE ne serait donc pas remboursé actuellement pour un assuré du régime public, à moins d'une demande pour patient d'exception. Le remboursement éventuel du rivaroxaban pour cette indication ne devrait pas découler des résultats de cette étude en raison des critères d'exclusion très larges et de la grande proportion de patients ayant subi une TEV provoquée, qui ne requièrent pas d'anticoagulation prolongée.

Conclusion

Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE soutiennent l'hypothèse selon laquelle le rivaroxaban est plus efficace que l'aspirine pour le traitement prolongé de la TEV¹. En raison de l'efficacité supérieure du rivaroxaban et du risque de saignement semblable à celui que provoque l'aspirine, ces données appuient les lignes directrices du CHEST². Par contre, parmi les limites de l'étude EINSTEIN CHOICE, il faut mentionner qu'environ 60 % des patients présentaient une TEV provoquée, alors qu'on recommande généralement un traitement anticoagulant d'une durée de trois mois pour ce type de patients². De plus, les résultats n'ont pas été stratifiés selon le risque de saignement de la population à l'étude. L'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban dans le traitement de la TEV n'ont pas été étudiées pour une durée excédant le cadre de l'étude, soit une période d'un an après le traitement initial de six à douze mois. Il en est de même pour la comparaison de l'efficacité entre les doses de 10 mg et de 20 mg du rivaroxaban. D'autres études seront donc nécessaires.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *PHA-6074 Information sur les médicaments basée sur la preuve* de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et coll. Rivaroxaban or Aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017;376:1211-22.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et coll. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
3. Eldredge JB, Spyropoulos AC. Direct oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin* 2017;1-10.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et coll. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
5. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M et coll. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
6. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et coll. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
7. Régie de l'assurance maladie du Québec. Codes des médicaments d'exception. [En ligne]. http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollection/Documents/professionnels/medicaments/codes-medicaments-exception/codes_medicaments_exception.pdf (site visité le 18 décembre 2017).
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et coll. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.