

Étude EPCAT II : l'aspirine est-elle aussi efficace et sécuritaire que le rivaroxaban lorsqu'elle est utilisée en thromboprophylaxie pour les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou ?

Akram Nadir Bakhti^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Stéphanie Corbeil^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc.,
Alexandra Simard-Pouliot^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Alix Vaillancourt^{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, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, site Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre intégré de santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue, site Hôpital de Val-d'Or, Val-d'Or (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, site Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Côte-Nord, Centre de santé et de services sociaux de Sept-Îles, Sept-Îles (Québec) Canada

Reçu le 14 septembre 2018; Accepté après révision par les pairs le 4 juin 2019

Titre de l'article : *Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty.* N Engl J Med 2018; 378:699-707¹.

Auteurs : Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M et coll. pour le groupe d'étude EPCAT II.

Commanditaires : Le financement de l'étude a été réalisé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Cette institution n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, dans son déroulement ou dans l'analyse des données.

Cadre de l'étude : Le risque de complications thromboemboliques, dont la thrombose veineuse profonde proximale (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est élevé après une chirurgie orthopédique, mais il a diminué dans les dernières années². Selon la littérature scientifique, l'utilisation d'une thromboprophylaxie, dont les héparines de faible poids moléculaire (HFPM), abaisse ce risque de 2,8 % à 1,15 % dans les 14 premiers jours qui suivent l'opération et de 1,5 % à 0,65 % dans les 15 à 35 jours². Par conséquent, les lignes directrices américaines publiées en 2008 conseillent de prioriser l'utilisation des HFPM pour la thromboprophylaxie pendant un minimum de 10 jours après une chirurgie orthopédique et jusqu'à 35 jours dans le cas d'un remplacement total de la hanche³. Les études RECORD ont ensuite démontré la supériorité d'un anticoagulant oral, le rivaroxaban, pour réduire le risque d'évènements thromboemboliques symptomatiques et non symptomatiques à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou⁴. Toutefois, les données sur la sécurité sont inconsistantes d'après les auteurs. Ces résultats ont tout de même permis d'envisager le rivaroxaban comme solution de remplacement plus efficace et moins invasive que l'énoxaparine, moyennant un coût plus élevé². Jusqu'à très récemment, les lignes directrices américaines recommandaient peu l'aspirine en raison d'un manque de données probantes fiables et de l'absence de données comparatives avec les anticoagulants oraux directs².

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique multicentrique mené dans 15 centres hospitaliers universitaires (CHU) canadiens. L'objectif vise à comparer l'efficacité et la sécurité de l'aspirine et du rivaroxaban en prophylaxie thromboembolique prolongée administrée à des patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou et ayant déjà reçu une prophylaxie de cinq jours de rivaroxaban. EPCAT II est une étude de non-infériorité à répartition aléatoire stratifiée, contrôlée et menée en double insu. La nature de l'arthroplastie, le centre hospitalier choisi et la prise chronique d'aspirine constituent les strates de la répartition aléatoire des sujets de l'étude.

Patients : Les patients admissibles devaient subir une arthroplastie élective unilatérale de la hanche ou du genou ou la révision d'une arthroplastie préexistante au sein de l'un des 15 CHU canadiens participant à l'étude. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine à une dose inférieure à 100 mg par jour était tolérée. Les patients exclus de l'étude étaient tous ceux ayant présenté une fracture de la hanche ou d'un membre inférieur dans les trois mois précédant la répartition aléatoire, en plus des patients atteints d'un cancer métastatique, ayant moins de six mois d'espérance de vie ou présentant une allergie à l'aspirine. Les patients étaient également exclus s'ils présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, une numération plaquettaire inférieure à 100×10^9 /L, un ulcère peptique actif ou une gastrite contre-indiquant l'utilisation de l'aspirine au regard du chercheur, un antécédent de saignement majeur, de maladie hépatique

Pour toute correspondance : Akram Nadir Bakhti, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue, site Hôpital de Val-d'Or, 725, 6^e Rue, Val d'Or (Québec) J9P 3Y1, CANADA; Téléphone : 819 825-5858; Courriel : akramnadirbakhti@outlook.com

significative ou toute autre condition contre-indiquant l'utilisation du rivaroxaban au regard du chercheur. Les patients étaient également exclus de l'étude s'ils devaient recevoir une anticoagulation chronique en raison d'une comorbidité ou d'un événement thromboembolique survenu entre la fin de la chirurgie et la répartition aléatoire ou si l'administration de rivaroxaban après la chirurgie orthopédique avait été omise. Par ailleurs, le fait d'avoir subi une intervention chirurgicale majeure dans les trois mois précédant la répartition aléatoire ou qu'une intervention chirurgicale majeure soit prévue dans les 90 jours suivant l'arthroplastie constituaient des facteurs d'exclusion. De plus, tous les patients âgés de moins de 18 ans ou prenant au moins un médicament inhibiteur ou un inducteur de la glycoprotéine P ou du cytochrome P450 3A4, qui suivaient un traitement d'aspirine à long terme à une dose supérieure à 100 mg par jour et qui avaient déjà achevé leur participation à l'étude EPCAT II étaient exclus de l'étude. Enfin, les femmes en âge de procréer, actives sexuellement et n'utilisant pas de moyen de contraception efficace ou ayant l'intention d'allaiter pendant la période à l'étude et les participants réticents ou n'ayant pas la capacité de consentir en étaient aussi exclus.

Interventions : Pendant les cinq premiers jours postopératoires, les patients admissibles ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou ont reçu du rivaroxaban par voie orale à une dose quotidienne de 10 mg. Ensuite, ils ont été recrutés entre le jour deux et le jour six afin d'être répartis aléatoirement pour recevoir une dose journalière d'aspirine de 81 mg ou de rivaroxaban à 10 mg dans les jours subséquents selon un ratio 1:1. La durée totale de la prophylaxie thromboembolique a été de 35 jours pour l'arthroplastie totale de la hanche et de 14 jours pour l'arthroplastie totale du genou. Le traitement chronique d'aspirine, à une dose quotidienne inférieure à 100 mg précédant la répartition aléatoire, était poursuivi chez tous les patients, et ce, peu importe le groupe de traitement auquel ils avaient été répartis aléatoirement.

Points évalués : EPCAT II est une étude de non-infériorité comportant un objectif primaire d'efficacité, soit la survenue d'un événement thromboembolique veineux symptomatique, tel que la TVP et l'EP, dans les 90 jours après la répartition aléatoire des sujets. La survenue de saignements, qu'ils soient majeurs ou non majeurs, mais cliniquement significatifs, constitue l'objectif primaire de sécurité de l'étude. Les décès, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ainsi que les infections de plaies représentent les objectifs secondaires.

Résultats : De janvier 2013 à avril 2016, 3 427 patients ont été inclus dans l'étude et répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement. Les caractéristiques de base des sujets étaient similaires entre les deux bras de l'étude (voir tableau I). L'âge moyen des sujets inclus dans l'étude était de 62,8 ans. Concernant le type d'arthroplastie, 52,7 % des patients ont subi une arthroplastie totale de la hanche. Environ 25 % des sujets à l'étude prenaient de l'aspirine de façon chronique à une dose orale journalière inférieure à 100 mg.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude^a

Caractéristiques	Toutes arthroplasties confondues	
	Rivaroxaban (n = 1717)	Aspirine (n = 1707)
Âge moyen (années), M (ÉT)	62,7 ± 10,1	62,9 ± 10,1
Hommes, n (%)	833 (48,5)	804 (47,1)
Indice de masse corporelle moyen (kg), M (ÉT)	31,0 ± 6,6	31,1 ± 6,8
Facteurs de risque, n (%)		
Antécédent d'événements thromboemboliques	44 (2,6)	37 (2,2)
Antécédent de chirurgie	46 (2,7)	58 (3,4)
Cancer	38 (2,2)	42 (2,5)
Tabagisme actif	157 (9,1)	162 (9,5)
Taux sérique moyen d'hémoglobine (g/L), M (ÉT)	139,4 ± 12,7	139,2 ± 12,9
Décompte plaquettaire moyen (par mm ³)	240,900	241,200
Type de chirurgie, n (%)		
Primaire	1572 (91,6)	1569 (91,9)
Révision	108 (6,3)	94 (5,5)
Utilisation d'acide tranexamique, n/N (%)	934/1710 (54,6)	925/1703 (54,3)
Durée moyenne de séjour à l'hôpital (jours), M (ÉT)	3,4 ± 1,6	3,5 ± 1,8
Compression mécanique postopératoire, n/N (%)		
Compression pneumatique	143/274 (52,2)	138/276 (50,0)
Bas à compression graduelle	107/274 (39,1)	118/276 (42,8)

Abréviation : ÉT : écart-type; M : moyenne; n : nombre; N : nombre total

^aAdaptation du tableau 1 d'Anderson et coll., permission obtenue du N Engl J Med

Le tableau II expose les principaux résultats de l'étude et le tableau III présente les résultats en fonction du type d'arthroplastie effectuée. Concernant l'objectif primaire d'efficacité, 12 patients (0,70 %) du groupe rivaroxaban et 11 patients (0,64 %) du groupe aspirine ont subi un événement thromboembolique veineux (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : -0,55-0,66, $p < 0,001$ pour la non-infériorité, $p = 0,84$ pour la supériorité). Concernant les composites des objectifs primaires, un nombre similaire de patients des deux groupes de traitement a présenté une EP ou une TVP. Au cours de l'étude, un seul patient du groupe aspirine ayant subi une arthroplastie totale du genou est décédé d'une EP 31 jours après la répartition aléatoire, soit 16 jours après la fin de la prophylaxie.

Concernant la sécurité, 17 patients (0,99 %) du groupe rivaroxaban et 22 (1,29 %) du groupe aspirine (IC 95 % : -1,07-0,47, $p = 0,43$) ont eu un saignement majeur ou non majeur, mais cliniquement significatif. La majorité des patients a subi ces événements au site chirurgical dans les 10 jours qui ont suivi la répartition aléatoire.

La sous-analyse effectuée en fonction de l'usage chronique d'aspirine n'a démontré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les objectifs primaires d'efficacité et de sécurité.

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude^{a,b}

Objectifs	Rivaroxaban (n = 1717)	Aspirine (n = 1707)	Valeur de p ^c
Objectifs primaires :			
Survenue d'un événement thromboembolique veineux	12 (0,70 %)	11 (0,64 %)	0,84 pour la supériorité ($< 0,001$ pour la non-infériorité)
Saignements (majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs)	17 (0,99 %)	22 (1,29 %)	0,43
Composantes des objectifs primaires :			
Embolie pulmonaire	6 (0,35 %)	5 (0,29 %)	-
Thrombose veineuse profonde proximale	4 (0,23 %)	4 (0,23 %)	-
Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde proximale	2 (0,12 %)	2 (0,12 %)	-
Saignement majeur	5 (0,29 %)	8 (0,47 %)	0,42

^aAdaptation du tableau 2 d'Anderson et coll., permission obtenue du N Engl J Med^d

^bLes données sont présentées sous le format n (%)

^cValeur p calculée pour la différence absolue des taux d'évènements

Tableau III. Principaux résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude en fonction du type d'arthroplastie totale^a

Objectifs primaires	Arthroplastie totale de la hanche			Arthroplastie totale du genou		
	Rivaroxaban (n = 1717)	Aspirine (n = 1707)	Valeur de p ^b	Rivaroxaban (n = 1717)	Aspirine (n = 1707)	Valeur de p ^b
Survenue d'un événement thromboembolique veineux	5 (0,55 %)	4 (0,44 %)	1,00 (0,001) ^c	7 (0,86 %)	7 (0,87 %)	1,00 (0,03) ^c
Saignements (majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs)	7 (0,78 %)	11 (1,22 %)	0,48	10 (1,23 %)	11 (1,37 %)	0,83

^aAdaptation du tableau 3 d'Anderson et coll., permission obtenue du N Engl J Med^d

^bValeur p calculée pour la différence absolue des taux d'évènements

^cValeur p pour le test de non-infériorité

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement ? OUI. Une répartition aléatoire stratifiée a été réalisée entre le deuxième et le sixième jour après l'intervention en utilisant des nombres générés aléatoirement et permutés en blocs de quatre ou de six. La répartition aléatoire a tenu compte du type de chirurgie, du centre hospitalier où le patient avait été opéré et de la prise régulière d'aspirine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Les objectifs primaires et secondaires sont évalués selon une analyse en intention de traiter.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Le suivi a été réalisé pendant les 90 jours suivant la répartition aléatoire des sujets. Seuls trois sujets ont retiré leur consentement après la répartition aléatoire et un seul patient n'a pas effectué le suivi au complet, mais il a quand même été inclus dans l'analyse primaire en intention de traiter.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Tous les patients répartis aléatoirement ont été inclus dans l'analyse des objectifs primaires et secondaires.

<p>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. L'étude a été menée en double aveugle. La façon de conserver l'aveugle est décrite succinctement dans l'étude, par exemple en distribuant des comprimés d'aspirine et de rivaroxaban dont l'apparence était identique. L'évaluation des événements cliniques était effectuée à l'aveugle par un groupe indépendant.</p>
<p>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les caractéristiques de base des patients des deux groupes étaient similaires (voir le tableau I).</p>
<p>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI/NON. Selon le protocole de recherche, les patients ont été répartis aléatoirement après l'intervention selon les caractéristiques liées à la chirurgie. Ils ont donc été traités de manière similaire avant la répartition aléatoire (utilisation d'acide tranexamique, compression mécanique). Pour ce qui est de la médication concomitante, dont les AINS, ainsi que de l'observance, ils elles ne sont pas mentionnées dans l'étude. Il est donc impossible de savoir si ces points étaient similaires dans les deux groupes.</p>
<p>QUELS SONT LES RÉSULTATS ?</p>
<p>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Selon l'étude EPCAT II, l'aspirine n'est pas inférieure au rivaroxaban pour la réduction d'événements thromboemboliques. De plus, les résultats relatifs aux deux médicaments n'ont pas révélé de différence statistiquement significative quant au risque de saignements (1,29 % contre 0,99 %, $p = 0,43$).</p>
<p>Quelle est la précision de l'effet évalué ? Les intervalles de confiance à 95 % de la différence de risque absolu pour les objectifs primaires sont larges, soit entre -0,55 et 0,66 pour l'objectif primaire d'efficacité et entre -1,07 et 0,47 pour l'objectif primaire de sécurité. De plus, les auteurs acceptent, comme marge de non-infériorité, que le risque thromboembolique soit doublé en présence d'aspirine. L'effet évalué est donc moyennement précis pour l'objectif primaire d'efficacité et l'est encore moins pour l'objectif primaire de sécurité, l'intervalle de confiance étant plus large pour ce dernier.</p>
<p>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGE ?</p>
<p>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? OUI et NON. Certes, l'étude semble généralisable puisqu'elle a été réalisée au sein de 15 CHU canadiens, dont le CHU de Québec – Université Laval, et profite d'une bonne puissance statistique (estimée à 90 % pour l'objectif primaire d'efficacité) ainsi que d'un faible taux de pertes au suivi. De plus, la population à l'étude est bien définie, soit les patients ayant subi une arthroplastie complète unilatérale de la hanche ou du genou ou une révision de cette dernière et ne présentant pas de contre-indications à l'utilisation de l'aspirine. Cela dit, il y avait plusieurs critères d'exclusions, sélectionnant par conséquent des patients à plus faible risque thrombotique. De plus, la moins bonne précision de l'effet évalué au niveau de l'objectif primaire de sécurité peut nuire à la validité externe de l'étude. Enfin, en pratique ou dans une étude ouverte, un clinicien aurait pu être influencé par la prise chronique d'aspirine quant au choix de la thromboprophylaxie à privilégier, ce qui n'était pas possible dans l'étude. Par exemple, dans le cas d'un patient sous aspirine, le clinicien aurait pu être plus enclin à privilégier l'utilisation du rivaroxaban pour une durée de cinq jours uniquement, sachant que le patient utiliserait l'aspirine seule par la suite. En somme, ces résultats sont applicables dans une certaine mesure à des patients dont le risque thromboembolique est plutôt faible.</p>
<p>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ? OUI. Certes, au contraire des études RECORD, seuls les événements thromboemboliques symptomatiques sont inclus dans l'objectif primaire d'efficacité, ce qui favorise l'hypothèse de non-infériorité et rend difficile la comparaison de l'impact clinique des résultats de cette étude avec celui d'autres études similaires⁴. Cela dit, en pratique, une recherche systématique d'événements thromboemboliques n'est pas effectuée.</p>
<p>Les résultats obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? OUI. L'étude n'a pas démontré de différence cliniquement significative entre l'aspirine et le rivaroxaban en termes d'efficacité (événement thromboembolique symptomatique) ou de sécurité (saignements). En effet, les résultats obtenus permettent de démontrer la non-infériorité de l'aspirine par rapport au rivaroxaban au niveau de l'objectif primaire d'efficacité, sans toutefois établir sa supériorité. Par contre, tous les patients sont exposés à cinq jours de traitement avec le rivaroxaban, ce qui ne permet donc pas d'établir une non-infériorité clinique de l'aspirine en comparaison avec le rivaroxaban dans la prévention d'événements thromboemboliques symptomatiques postopératoires immédiats.</p>

Discussion

L'étude EPCAT II démontre la non-infériorité de l'aspirine par rapport au rivaroxaban pour prévenir des événements thromboemboliques symptomatiques après une arthroplastie du genou ou de la hanche, avec une absence de différence statistiquement significative au niveau des événements hémorragiques suivant une prophylaxie initiale au rivaroxaban de cinq jours.

Cette étude comporte plusieurs forces. D'abord, les patients ont été répartis aléatoirement de façon stratifiée dans les différents groupes de traitement, ce qui a permis de limiter les biais de confusion. En outre, l'analyse en intention de traiter permet de conserver les bienfaits de cette répartition aléatoire. Par ailleurs, l'étude menée en double aveugle profitait de la présence d'un comité examinateur qui revoyait les cas à l'aveugle pour déterminer la catégorisation finale, ce qui limite les biais d'information. De plus, la faible perte des patients au suivi limite les biais de sélection. Ensuite, l'utilisation d'algorithmes standardisés évaluant la présence d'un événement thromboembolique parmi les patients symptomatiques permet d'uniformiser les pratiques par rapport aux examens diagnostiques entre les différents centres. En outre, les objectifs étaient pertinents à la pratique actuelle. Finalement, l'analyse de sous-groupes qui porte sur la prise chronique d'aspirine permet une meilleure évaluation des résultats de l'étude en tenant compte de ce facteur de risque confondant.

Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites. Tout d'abord, il est possible qu'une surestimation des saignements liés à l'aspirine ait eu lieu. En effet, la majorité des saignements se sont produits rapidement après la chirurgie, ce qui complexifie l'établissement de leur cause exacte. De plus, aucune stratégie n'avait été déterminée pour gérer le cas des patients prenant déjà de l'aspirine à faible dose. Ainsi, certains patients ont reçu une double dose d'aspirine, ce qui influence les résultats en augmentant le risque de saignement. En effet, selon les résultats exposés dans l'analyse de sous-groupes des patients recevant une faible dose d'aspirine de façon chronique, on a observé quatre saignements majeurs de plus dans le sous-groupe de patients prenant une double dose d'aspirine alors qu'il y avait un seul saignement majeur dans le sous-groupe de patients prenant une faible dose d'aspirine et du rivaroxaban, ce qui semble montrer une tendance à un plus haut risque de saignement lié à la double prise d'aspirine. Ensuite, l'évaluation des événements thromboemboliques a été faite uniquement pour les patients symptomatiques, alors que l'inclusion des événements thromboemboliques non symptomatiques aurait permis de mieux évaluer les résultats de cette étude comparativement à ceux de l'étude RECORD⁴. Cependant, comme mentionné précédemment, une recherche systématique d'événements thromboemboliques n'est pas effectuée en pratique. Par ailleurs, les auteurs ne mentionnent pas avoir réalisé d'ajustements pour la multiplicité des tests, ce qui expose les résultats de l'étude à une potentielle erreur de type 1. Cela pourrait induire

l'investigateur à conclure faussement à la non-infériorité de l'aspirine pour l'objectif primaire. Toutefois, la valeur p étant inférieure à 0,001, il est quand même possible de déduire avec certitude la non-infériorité de l'aspirine. De plus, la marge de non-infériorité jugée acceptable par les auteurs est de 1 %, soit un risque thromboembolique doublé. Ce pourcentage, qui provient d'un groupe d'experts composé d'internistes et d'orthopédistes canadiens, justifie le choix d'une telle marge et octroie une bonne puissance statistique à l'objectif primaire d'efficacité. En revanche, il aurait été nécessaire d'avoir une plus grande cohorte de patients afin de conserver la même puissance statistique pour l'objectif primaire de sécurité. En effet, le calcul de la puissance statistique a seulement tenu compte de l'objectif primaire d'efficacité, ce qui explique un intervalle de confiance plus large observé pour l'objectif primaire de sécurité, révélant ainsi une faiblesse de cette étude. Enfin, les résultats ne peuvent être généralisés à tous les patients ayant besoin d'une arthroplastie. Certains critères d'exclusion, comme un poids faible, une fonction rénale diminuée, un antécédent thromboembolique, une fracture récente ou encore des prothèses bilatérales ont fait que la sélection privilégiait les patients exposés à un faible risque thromboembolique. Or, dans la pratique, la population exclue représente une proportion non négligeable de patients.

Tout d'abord, l'aspirine a été comparée au placebo dans le cadre de plusieurs études, dont une méta-analyse⁵. Celle-ci montre une réduction respective du risque relatif de TVP et d'EP de 26 % et de 63 %^{5,6}. Ensuite, une étude à répartition aléatoire contrôlée a été réalisée dans 148 hôpitaux entre 1992 et 1998⁷. Elle a analysé l'efficacité et la sécurité de l'aspirine, à une dose de 160 mg par jour, comparativement au placebo principalement dans le contexte d'une arthroplastie élective ou après une fracture de la hanche⁷. En somme, le nombre d'événements thromboemboliques évités avec la prise prophylactique d'aspirine était estimé à sept sur 1000 contre un nombre d'événements hémorragiques supplémentaires de trois sur 1000 et un nombre supplémentaire d'infarctus du myocarde non fatals de deux sur 1000⁷. Par ailleurs, d'autres études ont comparé l'aspirine à d'autres traitements, dont l'héparine non fractionnée, la warfarine et les HFPM⁶. Ainsi, bien que l'aspirine ne soit pas inférieure à la warfarine et à l'héparine non fractionnée, les résultats de ces études démontrent la nette supériorité des HFPM⁶. Dès lors, il est difficile de justifier l'usage de l'aspirine comme thromboprophylaxie pour ce type de chirurgies, le rapport entre les avantages et les risques n'étant pas très favorable. L'étude EPCAT I, publiée en 2013, visait à réduire le coût de la thromboprophylaxie faisant suite à l'arthroplastie de la hanche en testant à nouveau l'aspirine comme solution de remplacement des HFPM⁸. Cette étude a d'ailleurs montré la non-infériorité de l'aspirine pour la prévention d'événements thromboemboliques après le remplacement total de la hanche comparativement à la daltéparine pour les patients ayant reçu initialement une thromboprophylaxie postopératoire

de 10 jours à la daltéparine⁸. De ce fait, l'étude EPCAT II, comparant l'aspirine à un anticoagulant oral, qui fait suite à l'étude EPCAT I, a produit des résultats qui corrélaient bien avec ceux d'autres études réalisées antérieurement.

Les résultats de l'étude EPCAT II présentent l'aspirine comme une thromboprophylaxie de remplacement efficace et peu coûteuse pour l'arthroplastie du genou ou de la hanche après les cinq premiers jours de prophylaxie à base de rivaroxaban. L'utilisation d'une double dose d'aspirine est peu probable en pratique, donc les patients ne devraient pas être exposés à un risque de saignement plus élevé, comme le prétend la sous-analyse de l'étude. L'étude EPCAT II permet d'affirmer la non-infériorité de l'efficacité de l'aspirine administrée après un traitement initial de cinq jours au rivaroxaban. Une future étude pourrait permettre de vérifier l'efficacité de l'aspirine en prévention des événements thromboemboliques immédiats.

Conclusion

L'étude EPCAT II a démontré la non-infériorité de l'aspirine par rapport au rivaroxaban à partir du sixième jour postopératoire pour prévenir les événements thromboemboliques symptomatiques chez des patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou. La thromboprophylaxie initiale de cinq jours au rivaroxaban serait donc suivie de l'administration de l'aspirine sans affecter de façon statistiquement significative le risque de saignements. Cela dit, une comparaison directe de l'aspirine au rivaroxaban pris depuis le premier jour postopératoire sera nécessaire pour mieux situer la place de l'aspirine en thromboprophylaxie dans un contexte de chirurgie orthopédique. Une modification des pratiques est attendue, mais les patients admissibles devront être minutieusement sélectionnés.

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-6314 Communication scientifique en pharmacie II de l'Université Laval. Les auteurs en remercient Julie Méthot, la responsable. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M et coll. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S et coll. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133:381S-453S.
4. Russell RD, Hotchkiss WR, Knight JR, Huo MH. The efficacy and safety of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty. *Thrombosis* 2013;2013:762310.
5. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:235-46.
6. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AG, Hirsh J. Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br J Haematol* 2009;146:142-9.
7. Pulmonary embolism prevention (PEP) trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
8. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D et coll. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:800-6.