

# Étude VOYAGER-PAD : le rivaroxaban en ajout à l'acide acétylsalicylique est-il efficace pour prévenir les événements périphériques et cardiovasculaires après la revascularisation d'un membre inférieur?

Andréane Bouchard<sup>\*1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Ariane Du Sault<sup>\*1,2,4</sup>, Pharm.D., M.Sc., Mèryem Labidi<sup>\*1,2,5</sup>, Pharm.D., M.Sc., Andréanne Rompré<sup>\*1,2,6</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie, au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie–et–du–Centre–du–Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de- Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie–et–du–Centre–du–Québec, Centre Cloutier-du-Rivage, Trois-Rivières (Québec) Canada

*\*Tous les auteurs ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article*

Reçu le 20 août 2020; Accepté après révision par les pairs le 26 novembre 2020

**Titre de l'article :** *Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization*. N Engl J Med 2020;382:1994-2004<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR et coll.

**Commanditaires :** L'étude a été financée par les compagnies pharmaceutiques Bayer et Janssen, fabricants du rivaroxaban. La compagnie Bayer a également participé à la conception de l'étude, au choix des sites, à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

**Cadre de l'étude :** La maladie artérielle périphérique (MAP) touche jusqu'à 20 % des adultes de plus de 60 ans, particulièrement ceux présentant des facteurs de risque tels que le tabagisme, le diabète et l'insuffisance rénale<sup>2</sup>. La thérapie standard de la MAP repose actuellement sur l'utilisation d'un antiplaquettaire, d'une statine à forte intensité, et sur la maîtrise des facteurs de risque<sup>3-5</sup>. Les patients qui subiront une revascularisation ont, à long terme, un risque augmenté de présenter un événement cardiovasculaire ou un événement périphérique grave. En effet, ils ont un risque cumulatif de présenter un infarctus du myocarde (IM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) de 9,8 %, et un risque d'amputation ou de nouvelle revascularisation périphérique de 41,9 % dans les deux à trois années suivant l'intervention<sup>6</sup>. Les données sur le traitement médical de la MAP symptomatique, notamment en période postrevascularisation, sont limitées et surtout axées sur les antiplaquettaires<sup>7</sup>. L'utilisation d'anticoagulants oraux directs pour prévenir les événements cardiovasculaires et périphériques chez les patients atteints de MAP est une pratique nouvelle<sup>4</sup>. Le rivaroxaban, administré à la dose de 2,5 mg deux fois par jour, a déjà été évalué dans l'étude COMPASS chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique stable<sup>8</sup>. Le rivaroxaban, en ajout à l'acide acétylsalicylique (AAS), avait démontré une plus grande réduction des événements cardiovasculaires que l'AAS seule<sup>8</sup>. Environ 27 % des patients inclus dans l'étude présentaient une MAP, un sous-groupe chez qui les bénéfices associés au rivaroxaban étaient maintenus<sup>8</sup>. Les paramètres combinés étudiés dans COMPASS en tant qu'objectifs secondaires comprenaient la survenue d'une ischémie aiguë au niveau des membres inférieurs et supérieurs, une des principales complications associées à la MAP<sup>8</sup>. Ces résultats ont servi de prémisse à l'étude VOYAGER-PAD qui a porté sur le rivaroxaban, en postrevascularisation, chez les patients atteints de MAP symptomatique.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'un essai clinique multicentrique visant à démontrer la supériorité du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg, en ajout au traitement standard composé d'AAS 100 mg, chez les patients atteints de MAP symptomatique subissant la revascularisation d'un membre inférieur pour réduire la survenue d'événements périphériques et cardiovasculaires. La sécurité du traitement est évaluée en lien avec le risque de saignements majeurs. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée avec placebo et menée à double insu.

**Patients :** Les patients inclus dans l'étude devaient avoir plus de 50 ans et présenter une MAP aux membres inférieurs documentée, c'est-à-dire une maladie symptomatique limitant les activités quotidiennes, une confirmation par imagerie de la maladie et un indice tibio-brachial inférieur ou égal à 0,80, ou un indice brachial à l'orteil inférieur ou égal à 0,60. Ils devaient avoir subi la

Pour toute correspondance : Andréane Bouchard, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, 10, rue de l'Espinau, Québec (Québec) G1L 3L5, CANADA; Téléphone : 418 525-4444; Courriel : andreane.bouchard.2@ulaval.ca

revascularisation endovasculaire ou chirurgicale d'une artère périphérique, réalisée avec succès dans les 10 derniers jours. Les patients étaient exclus si leur maladie était asymptomatique, si leur état clinique était instable avant l'intervention, s'ils avaient un antécédent d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT), s'ils étaient à haut risque de saignements ou si la prise de clopidogrel pour plus de six mois ou de tout autre antiplaquettaire, peu importe la durée, était envisagée.

**Interventions :** Les patients admissibles étaient recrutés dans les 10 jours suivant la chirurgie et répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 dans les groupes rivaroxaban et placebo. Les patients du groupe rivaroxaban ont reçu 2,5 mg par voie orale deux fois par jour et tous les patients répartis aléatoirement ont reçu de l'AAS 100 mg par voie orale une fois par jour durant l'étude. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction du type d'intervention (traitement endovasculaire ou intervention chirurgicale) et de la prise concomitante ou non de clopidogrel chez ceux ayant eu un traitement endovasculaire. Les suivis ont eu lieu au premier, troisième et sixième mois postintervention, puis tous les six mois par la suite, avec un suivi à la fin de l'étude et 30 jours après la fin de l'étude.

**Points évalués :** L'objectif primaire d'efficacité pour déterminer la supériorité du rivaroxaban en ajout au traitement standard portait sur la survenue d'un événement périphérique ou cardiovasculaire, soit l'ischémie critique ou l'amputation causée par un événement vasculaire, un AVC ischémique, un IM ou le décès d'origine cardiovasculaire. Pour les objectifs secondaires d'efficacité, différents éléments composés d'événements périphériques et cardiovasculaires ont été évalués selon un modèle hiérarchique. L'objectif primaire de sécurité évalué était le risque de saignements majeurs selon la définition du Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Les risques de saignements majeurs selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) et du Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ont été évalués comme objectifs secondaires de sécurité.

**Résultats :** D'août 2015 à janvier 2018, 6564 patients ont été inclus dans l'étude. Le tableau I décrit les principales caractéristiques des patients, celles-ci étant similaires entre les deux groupes. La présence de comorbidités était élevée dans les deux groupes, l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète étant chacun présents chez plus de 40 % des patients. Le tiers des patients a été traité chirurgicalement, alors que les deux tiers ont reçu un traitement endovasculaire.

**Tableau I.** Caractéristiques des patients inclus dans l'étude VOYAGER-PAD<sup>a</sup>

Caractéristiques	Rivaroxaban (n = 3286)	Placebo (n = 3278)
Âge médian, années (EI)	67,0 (61,0-73,0)	67,0 (61,0-73,0)
Femmes, n (%)	847 (26)	857 (26)
Indice de masse corporelle, médiane (EI)	26,0 (23,3-29,1)	26,0 (23,2-29,1)
Facteurs de risque et problèmes de santé préexistants, n (%)		
Hypertension	2684 (82)	2658 (81)
Dyslipidémie	1971 (60)	1968 (60)
Tabagisme actif	1147 (35)	1132 (35)
Diabète mellitus	1313 (40)	1316 (40)
DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	661 (20)	666 (20)
Maladie coronarienne symptomatique	1052 (32)	1015 (31)
Infarctus du myocarde	365 (11)	349 (11)
Maladie artérielle carotidienne connue	282 (9)	293 (9)
Antécédents de MAP		
Indice tibio-brachial médian (EI)	0,56 (0,42-0,67)	0,56 (0,42-0,67)
Amputation antérieure, n (%)	194 (6)	196 (6)
Antécédent de claudication, n (%)	3132 (95)	3137 (96)
Antécédent d'ischémie critique du membre, n (%)	999 (30)	969 (30)
Revascularisation périphérique antérieure, n (%)	1181 (36)	1155 (35)
Admissibilité à la revascularisation, n (%)		
Claudication	2521 (77)	2504 (76)
Ischémie critique d'un membre inférieur	762 (23)	771 (24)
Revascularisation endovasculaire	2153 (66)	2140 (65)
Revascularisation chirurgicale	1133 (35)	1138 (35)
Médication, n (%)		
Statines	2608 (79)	2641 (81)
IECA ou ARA	2096 (64)	2063 (63)
AAS au moment de la répartition aléatoire	3256 (99)	3248 (99)
Clopidogrel au moment de la répartition aléatoire	1658 (51)	1655 (51)

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; DFG : débit de filtration glomérulaire; EI : écart interquartile; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; MAP : maladie artérielle périphérique

<sup>a</sup> Adaptation du tableau 1 de Bonaca et coll., avec permission<sup>7</sup>

Les résultats de l'étude sur l'efficacité du rivaroxaban sont présentés dans le tableau II. Pour l'objectif primaire d'efficacité, dans le groupe rivaroxaban, 15,5 % des patients ont présenté un événement, comparativement à 17,8 % dans le groupe placebo. De plus, les courbes d'incidence cumulative d'événements de l'objectif primaire d'efficacité tendent à se séparer dès les trois premiers mois de traitement par le rivaroxaban. L'effet semble se maintenir dans le temps et la différence entre les groupes semble s'accroître vers la fin de l'étude. Le nombre nécessaire à traiter (NNT) était de 44 patients traités pendant 28 mois pour prévenir un événement. L'analyse Kaplan-Meier à trois ans est aussi en faveur du groupe rivaroxaban (rapport de risque [RR] : 0,85; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]: 0,76-0,96,  $p = 0,009$ ). Ce bénéfice est principalement attribuable à la diminution des ischémies aiguës des membres inférieurs. Les décès de cause cardiovasculaire étaient quant à eux numériquement plus élevés dans le groupe rivaroxaban. Concernant les objectifs secondaires d'efficacité, les cinq premiers éléments constitutifs étaient tous statistiquement plus faibles dans le groupe rivaroxaban. La mortalité toutes causes confondues n'a pas été réduite dans le groupe rivaroxaban.

Concernant l'objectif primaire de sécurité présenté dans le tableau III, évalué selon la classification TIMI, 62 patients (1,9 %) ont subi un saignement majeur dans le groupe rivaroxaban, comparativement à 44 patients (1,35 %) dans le groupe placebo. Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (RR : 1,43; IC 95 % : 0,97-2,10,  $p = 0,07$ ). Les résultats selon la définition de l'échelle BARC sont similaires à ceux évalués par l'échelle TIMI. Par contre, selon la définition de l'ISHT, il y a eu significativement plus de saignements majeurs dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo (RR : 1,42; IC 95 % : 1,10-1,84,  $p = 0,007$ ). Le nombre nécessaire pour nuire est de 82 patients traités durant 28 mois pour entraîner un saignement majeur.

**Tableau II.** Principaux résultats d'efficacité de l'étude VOYAGER-PAD<sup>a</sup>

Objectifs	Rivaroxaban (n = 3286)		Placebo (n = 3278)		Rapport de risque (IC 95 %)	p
	n (%)	K-M (%)	n (%)	K-M (%)		
<b>Objectif primaire d'efficacité</b>						
Ischémie aiguë d'un membre, amputation causée par un événement vasculaire, IM, AVC ischémique ou décès d'origine cardiovasculaire	508 (16)	17,3	584 (18)	19,9	0,85 (0,76-0,96)	0,009
Ischémie aiguë d'un membre	155 (5)	5,2	227 (7)	7,8	0,67 (0,55-0,82)	
Amputation causée par un événement vasculaire	103 (3)	3,4	115 (4)	3,9	0,89 (0,68-1,16)	
IM	131 (4)	4,6	148 (5)	5,2	0,88 (0,70-1,12)	
AVC ischémique	71 (2)	2,7	82 (3)	3,0	0,87 (0,63-1,19)	
Décès d'origine cardiovasculaire	199 (6)	7,1	174 (5)	6,4	1,14 (0,93-1,40)	
<b>Objectifs secondaires d'efficacité</b>						
Ischémie aiguë d'un membre, amputation causée par un événement vasculaire, IM, AVC ischémique ou décès d'une maladie coronarienne	433 (13)	14,7	528 (16)	18,2	0,80 (0,71-0,91)	< 0,001
Revascularisation imprévue pour une récurrence d'ischémie aiguë d'un membre	584 (18)	20,0	655 (20)	22,5	0,88 (0,79-0,99)	0,03
Hospitalisation pour un événement coronarien ou périphérique de nature thrombotique	262 (8)	8,7	356 (11)	12,1	0,72 (0,62-0,85)	< 0,001
Ischémie aiguë d'un membre, amputation causée par un événement vasculaire, IM, AVC ischémique ou décès de toutes causes	614 (19)	20,6	679 (21)	23,2	0,89 (0,79-0,99)	0,03
Ischémie aiguë d'un membre, amputation causée par un événement vasculaire, IM, AVC ou décès de toutes causes	514 (16)	17,5	588 (18)	20,1	0,86 (0,76-0,96)	0,01
Décès de toutes causes	321 (10)	11,1	297 (9)	10,9	1,08 (0,92-1,27)	0,34
Thromboembolie veineuse	25 (1)	0,8	41 (1)	1,7	0,61 (0,37-1,00)	

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; K-M : Estimation à trois ans selon analyse Kaplan-Meier

<sup>a</sup> Adaptation du tableau 2 de Bonaca et coll., avec permission<sup>1</sup>

**Tableau III.** Principaux résultats de sécurité de l'étude VOYAGER-PAD<sup>a</sup>

Objectifs	Rivaroxaban (n = 3256)		Placebo (n = 3248)		Rapport de risque (IC 95 %)	p
	n (%)	K-M (%)	n (%)	K-M (%)		
<b>Objectif primaire de sécurité</b>						
Saignement majeur selon définition TIMI	62 (2)	2,65	44 (1)	1,87	1,43 (0,97-2,10)	0,07
Hémorragie intracrânienne	13 (0)	0,60	17 (1)	0,90	0,78 (0,38-1,61)	
Saignement fatal	6 (0)	0,21	6 (0)	0,21	1,02 (0,33-3,15)	
Saignement fatal ou intracrânien	17 (1)	0,74	19 (1)	0,97	0,91 (0,47-1,76)	
<b>Objectif secondaire de sécurité</b>						
Saignement majeur selon définition ISTH	140 (4)	5,94	100 (3)	4,06	1,42 (1,10-1,84)	0,007
Saignement majeur selon définition BARC	93 (3)	3,86	73 (2)	2,92	1,29 (0,95-1,76)	0,10

Abréviations: BARC : Bleeding Academic Research Consortium; IC : intervalle de confiance; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis; K-M : kaplan-Meier estimé à trois ans; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

<sup>a</sup> Adaptation du tableau 3 de Bonaca et coll., avec permission<sup>†</sup>

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été assignés selon un ratio 1:1 dans les groupes rivaroxaban et placebo. La répartition aléatoire a été réalisée par un système informatique centralisé.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Les 6564 patients initialement répartis aléatoirement ont été inclus dans les analyses d'efficacité primaire en intention de traiter. Au total, 6504 patients ont été inclus dans les analyses de sécurité primaires, 30 patients dans chaque groupe n'ayant jamais reçu le médicament étudié.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI et NON. Les patients ont été suivis sur une période médiane de 28 mois (allant de 22 à 34 mois.) La période initialement prévue dans le protocole était de 30 mois. Les raisons pour lesquelles les sujets ont cessé le traitement ou quitté l'étude ont été recensées. Il y a eu trois pertes au suivi dans les deux groupes. Huit et douze sujets, respectivement dans les groupes traitement et placebo, ont quitté l'étude sans aucune donnée sur la survie à la fin de l'étude.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. Les objectifs d'efficacité ont été évalués en intention de traiter chez tous les patients initialement répartis aléatoirement ainsi que selon une analyse <i>per protocole</i> . Une analyse de sécurité en intention de traiter modifiée a été effectuée, car seuls les patients ayant reçu au moins une dose ont été inclus.
<b>Les traitements ont-ils été réalisés à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> OUI. L'étude a été réalisée en double aveugle. La survenue des événements a également été évaluée à l'aveugle par un comité indépendant.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Les caractéristiques de base des patients à l'étude étaient comparables entre les deux groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> OUI. On retrouvait dans les deux groupes étudiés des proportions similaires de patients ayant subi une revascularisation de type endovasculaire ou de type chirurgical. Les traitements pharmacologiques reçus par les patients étaient également comparables entre les deux groupes. Les proportions de patients déjà sous AAS ou clopidogrel au moment de la répartition aléatoire étaient identiques dans les deux groupes. Par contre, la prise concomitante de clopidogrel ou non après la revascularisation était laissée au choix du médecin traitant et le traitement de l'hypertension et du diabète était inconnu.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> L'association rivaroxaban et AAS est supérieure à l'AAS seule pour la réduction des événements cardiovasculaires et des événements critiques des membres inférieurs, avec une réduction du risque relatif de 15 % et un NNT de 44 patients sur 28 mois. La différence par rapport au risque de saignements majeurs entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative selon l'échelle TIMI.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les résultats reposent sur des intervalles de confiance à 95 %. L'intervalle est étroit pour l'objectif primaire d'efficacité (0,76-0,96), démontrant une bonne précision.
<b>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?</b>
<b>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?</b> OUI. Les caractéristiques de la population à l'étude permettent une généralisation des résultats, les critères d'exclusion étant peu restrictifs, et l'étude incluant des patients avec différents niveaux de la maladie. Parmi les facteurs restreignant la validité externe de l'étude : les patients avec ulcération, risque élevé d'amputation ou ischémie aiguë sévère des membres inférieurs dans les deux dernières semaines étaient exclus, de même que les patients ayant subi une revascularisation d'urgence ou ayant un antécédent d'AVC ou d'ICT.
<b>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ?</b> OUI. Les objectifs primaires et secondaires évalués comportent les événements cliniques cardiaques et périphériques principaux, secondaires à la MAP. Le risque de saignements majeurs a été évalué selon trois échelles différentes. Une analyse des objectifs primaires d'efficacité et de sécurité a été effectuée selon les différents sous-groupes de stratification (prise concomitante de clopidogrel, indication de revascularisation, type de revascularisation).
<b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ?</b> OUI. Le rivaroxaban en ajout à l'AAS est supérieur au traitement standard recommandé en postrevascularisation pour réduire les événements critiques des membres inférieurs et les événements cardiovasculaires, sans toutefois augmenter le risque de saignements majeurs selon l'échelle TIMI. Cliniquement, cela offre une nouvelle approche de traitement permettant de réduire la morbidité des patients atteints de MAP symptomatique.

## Discussion

L'étude VOYAGER-PAD a démontré que le rivaroxaban en ajout à l'AAS était supérieur à l'AAS seule pour la prévention des événements critiques des membres et des événements cardiovasculaires à la suite d'une revascularisation, et ce, sans augmentation significative des saignements majeurs selon l'échelle TIMI. Les résultats obtenus concordent avec ceux observés dans l'étude COMPASS, étude qui a comparé l'ajout du rivaroxaban à faible dose à l'aspirine seule et qui a démontré une réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec une maladie cardiovasculaire stable<sup>8</sup>. Plusieurs options de traitement ont été étudiées dans les dernières années pour diminuer les événements périphériques chez les patients avec une MAP, mais les données sont peu concluantes<sup>7,9,10</sup>. Dans l'étude CASPAR, l'ajout de clopidogrel à l'aspirine seule n'a pas démontré une réduction des événements vasculaires périphériques ou systémiques chez les patients avec une MAP ayant subi un pontage au membre inférieur<sup>9</sup>.

Dans l'étude Dutch BOA, qui a comparé la warfarine à l'aspirine après un pontage au membre inférieur, la warfarine n'a pas démontré de bénéfice cardiovasculaire chez ces patients, tout en causant plus de saignements<sup>10</sup>.

L'étude VOYAGER-PAD est l'une des premières à étudier les bénéfices de l'ajout d'un anticoagulant au traitement standard après une revascularisation chez une population composée entièrement de sujets atteints d'une MAP symptomatique. Les données sur cette population étant restreintes dans la littérature scientifique, les lignes directrices sur la MAP ne permettent pas actuellement de se positionner sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs<sup>4-6</sup>. Cette étude offre donc un ajout important à la littérature scientifique et constitue une nouvelle avenue de traitement pour une population sur laquelle il y a très peu d'études de qualité. Ainsi, la pratique actuelle pour le traitement de la MAP en sera certainement modifiée et le rôle du pharmacien pour l'évaluation de la pertinence et de la sécurité de la trithérapie sera primordial. En matière de sécurité, une attention particulière devra être accordée aux patients à risque de saignements, les patients jugés à haut risque de saignements étant exclus de l'étude. Le rivaroxaban est actuellement un médicament d'exception à la Régie de l'assurance maladie du Québec qui n'autorise pas le remboursement pour la MAP. Cela restreint donc son utilisation pour l'instant<sup>11</sup>.

Cette étude comporte plusieurs forces. Sur le plan méthodologique, le biais de confusion a été limité par la répartition aléatoire des patients, leurs caractéristiques étant similaires dans les deux groupes, et par l'analyse en intention de traiter de l'objectif primaire d'efficacité. Le biais d'information a été limité par la réalisation de l'étude en double aveugle et par la présence d'un comité externe destiné à évaluer la survenue des événements. Il y a eu peu de pertes au suivi parmi les patients initialement enrôlés dans l'étude (moins de 1 %), diminuant ainsi le biais de sélection. Ces différents éléments donnent à l'étude une bonne validité interne. La grande puissance de l'étude et

les critères d'exclusion somme toute peu restrictifs confèrent quant à eux une bonne validité externe.

Néanmoins, l'étude comporte certains points faibles, dont la participation de la compagnie pharmaceutique Bayer à son financement et à sa conception, ainsi qu'à l'analyse des données, ce qui représente un conflit d'intérêts important. Ensuite, il y a eu un nombre important d'arrêts de traitement (14 % par année), soit le double de ce qui était prévu, ce qui a pu limiter les bénéfices du traitement observés. Par contre, ce pourcentage était similaire dans les deux groupes; il était également similaire à ce qui est rapporté dans la littérature scientifique sur cette molécule<sup>8</sup>. En matière de validité externe, le fait d'exclure les patients ayant eu une ischémie aiguë d'un membre inférieur dans les deux dernières semaines limite la généralisation des résultats aux revascularisations d'urgence, ce qui est une limitation importante. Il en est de même pour l'exclusion des patients avec un antécédent d'AVC ou d'ICT. En ce qui concerne les résultats, la supériorité n'a pas été atteinte pour les décès toutes causes confondues ou décès de cause cardiovasculaire. Les saignements fatals ainsi que le risque de saignements majeurs selon l'échelle de l'ISTH étaient aussi plus nombreux dans le groupe traité par rivaroxaban. Le fait que les résultats soient non significatifs pour les deux autres échelles utilisées peut être rassurant en matière de sécurité.

## Conclusion

En conclusion, l'étude VOYAGER-PAD a démontré l'efficacité de l'ajout du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour au traitement standard composé d'AAS en prévention secondaire d'événements autant cardiovasculaires que périphériques, sans augmenter le risque de saignements de façon significative, chez les patients ayant subi une revascularisation d'un membre inférieur. Par contre, pour un traitement optimal de la maladie à la suite de la revascularisation, une approche multidisciplinaire doit aussi être mise de l'avant pour assurer la maîtrise des facteurs de risque, tels que la dyslipidémie, le tabagisme et la sédentarité.

## 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 Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable, Julie Méthot. Cette personne a donné son autorisation par écrit.

## Références

1. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR et coll. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994-2004.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et coll. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-492.
3. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et coll. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1465-508.
4. Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, Anand SS, Verma S, Bhatt DL. Antithrombotic therapy for peripheral artery disease: recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2450-67.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et coll. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
6. Hess CN, Wang TY, Weleski Fu J, Gundrum J, Allen LaPointe NM, Rogers KR et coll. Long-term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:498-508.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et coll. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
9. The Dutch bypass oral anticoagulants or aspirin study group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch bypass oral anticoagulants or aspirin [BOA] study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
10. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B et coll. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-33.
11. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments du 11 novembre 2020. [en ligne] <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-2020-11-11-fr.pdf> (site visité le 26 novembre 2020).