

## Effacité et innocuité du rivaroxaban dans le syndrome coronarien aigu

Jean-Philippe Boucher<sup>1,2</sup>, B.Pharm., M.Sc., Pierre Lemieux<sup>2,3</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacien, Centre de santé et services sociaux Drummond, Drummondville (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Candidat au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

<sup>3</sup>Pharmacien, Centre de santé et services sociaux Desjardins, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada

Reçu le 20 juillet 2012; Accepté après révision par les pairs le 6 novembre 2012

**Titre de l'article :** Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et coll.

**Cadre de l'étude :** Un total de 15 526 patients ont été répartis aléatoirement dans 766 centres de 44 pays. La plupart des patients provenaient d'Europe de l'Est (39,1 %) et d'Asie (20,6 %), tandis que seuls 5,6 % des patients provenaient d'Amérique du Nord. Les patients ont été recrutés entre novembre 2008 et septembre 2011 dans les sept jours suivant leur admission à l'hôpital pour un syndrome coronarien aigu (SCA).

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude clinique à répartition aléatoire de phase 3, multicentrique, à répartition aléatoire 1:1:1, à double insu, contrôlée par placebo, comparant l'ajout de rivaroxaban dosé à 2,5 mg deux fois par jour ou de rivaroxaban à 5 mg deux fois par jour ou d'un placebo au traitement médical standard pour la thérapie de maintien après un SCA.

**Patients :** Les patients âgés de 18 ans ou plus, qui présentaient les symptômes d'un SCA et qui ont reçu un diagnostic d'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), d'infarctus aigu du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) ou d'angine instable ont été inclus. Les patients âgés de 18 à 54 ans devaient, en plus d'être admis pour un SCA, être atteints de diabète ou avoir déjà présenté un infarctus du myocarde (IM) pour être inclus dans l'étude. Les principaux critères d'exclusion étaient un saignement actif; un décompte plaquettaire inférieur à 90 000 plaquettes/ml de sang; un taux d'hémoglobine inférieur à 100 g/L; une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml par minute; un saignement gastro-intestinal cliniquement significatif dans les 12 mois précédant la répartition aléatoire et un antécédent d'hémorragie intracrânienne; un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) chez des patients traités avec de l'aspirine et une thiénypyridine (clopidogrel ou ticlopidine).

**Interventions :** Une fois la stratégie initiale de revascularisation achevée, les patients étaient recrutés le plus tôt possible après l'événement index, mais au moins 24 h et au plus tard sept jours après leur admission à l'hôpital. L'anticoagulation parentérale devait avoir été interrompue. Les patients étaient ensuite répartis selon l'intention de l'investigateur local de prescrire ou non une thiénypyridine (clopidogrel ou ticlopidine), selon les lignes directrices locales ou nationales. Les patients étaient répartis aléatoirement dans chaque groupe selon un schéma 1:1:1 pour le rivaroxaban à 2,5 mg ou à 5 mg deux fois par jour ou pour le placebo. Tous les patients devaient recevoir de l'aspirine à faible dose (75-100 mg/jour) durant la durée de l'étude. Le suivi était effectué aux semaines 4 et 12, puis toutes les 12 semaines. La durée maximale de l'étude était de 31 mois.

**Points évalués :** L'objectif primaire servant à évaluer l'efficacité de l'étude consistait en un indice composé de la mortalité de cause cardiovasculaire, de cas d'IM ou d'AVC (ischémique, hémorragique ou de cause incertaine). L'un des objectifs secondaires d'efficacité comportait la mortalité toutes causes confondues, des cas d'IM ou d'AVC. Un autre objectif secondaire d'efficacité évaluait la thrombose des tuteurs. L'objectif primaire d'innocuité concernait l'incidence de saignements majeurs TIMI qui n'étaient pas liés à un pontage aorto-coronarien. Étaient considérés comme saignements majeurs TIMI tout saignement intracrânien ou tout saignement associé à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 50 g/L ou d'au moins 15 % de l'hématocrite. Un saignement associé à une perte d'hémoglobine de plus de 30 g/L mais de moins de 50 g/L est considéré comme un saignement mineur TIMI. Les objectifs secondaires de sécurité regroupaient les saignements autres que les saignements majeurs TIMI et la survenue d'effets indésirables sérieux. Un comité clinique était responsable d'examiner à l'aveugle les événements d'efficacité et d'innocuité survenus.

**Résultats :** Un total de 15 526 patients ont été répartis aléatoirement. Les caractéristiques de base des patients étaient similaires dans les trois groupes et sont présentées dans le tableau I. La répartition aléatoire s'est effectuée environ 5 jours (médiane de 4,7 jours) après l'admission à l'hôpital. La durée moyenne du traitement à l'étude était d'environ 13 mois. Le quart des patients de chaque groupe ont arrêté prématurément le traitement par choix ou en raison d'effets indésirables. Les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude sont présentés dans le tableau II.

**Résultats d'efficacité :** Globalement, le rivaroxaban a significativement réduit l'indice composé de mortalité de cause cardiovasculaire, des IM ou des AVC comparativement au placebo (Rapport de risques ou *Rapport de risque* [RR] : 0,84; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,74-0,96,  $p = 0,008$ ). Plus précisément, le rivaroxaban a diminué significativement la mortalité cardiovasculaire (RR:0,80; IC 95 %:0,65-0,99,  $p = 0,04$ ) et les IM (RR:0,85; IC 95 %:0,72-1,00,  $p = 0,047$ ) mais pas les AVC (RR:1,24; IC 95 %:0,86-1,78,  $p = 0,25$ ). Les autres paramètres d'efficacité évalués ont également été réduits de façon statistiquement significative (tableau II).

Sur le plan de l'efficacité des deux doses de rivaroxaban, chacune des doses a diminué significativement l'objectif primaire combiné (RR:0,84; IC 95 %:0,72-0,97,  $p = 0,02$  pour la dose de 2,5 mg ; RR:0,85; IC 95 %:0,73-0,98,  $p = 0,03$  pour la dose de 5 mg). En revanche, seule la dose de 2,5 mg de rivaroxaban a diminué à la fois la mortalité de cause cardiovasculaire (RR:0,66; IC 95 %:0,51-0,86,  $p = 0,002$ ) et la mortalité toutes causes confondues (RR:0,68; IC 95 %:0,53-0,87,  $p = 0,002$ ), alors que la dose de 5 mg n'a pas réduit significativement la mortalité cardiovasculaire (RR:0,94; IC 95 %:0,75-1,2,  $p = 0,63$ ) ni la mortalité toutes causes confondues (RR:0,95; IC 95 %:0,76-1,19,  $p = 0,66$ ).

**Résultats d'innocuité :** Les deux groupes traités avec le rivaroxaban ont vu une augmentation significative du risque de saignement majeur TIMI non lié à un pontage aorto-coronarien (RR:3,96; IC 95 %:2,46-6,38,  $p < 0,001$ ). Une augmentation du risque de saignement mineur TIMI et d'hémorragie intracrânienne a été notée, alors qu'avec le rivaroxaban le risque de saignement fatal n'était pas différent du placebo (tableau II). La dose de 2,5 mg de rivaroxaban était associée à un nombre plus faible de saignements majeurs TIMI non liés à un ( $p = 0,12$ ), de saignements mineurs TIMI ( $p = 0,046$ ) et de saignements fatals ( $p = 0,04$ ) que la dose de 5 mg. Bien que la tendance aux saignements majeurs TIMI non liés à un pontage aorto-coronarien semble moindre avec la dose de 2,5 mg comparativement à la dose de 5 mg, le résultat demeure toutefois non significatif. Outre les saignements, aucune différence significative n'a été mise en lumière entre le rivaroxaban et le placebo concernant d'autres effets indésirables.

**Conclusion des auteurs :** L'ajout de rivaroxaban au traitement médical standard des patients souffrant d'un SCA a diminué significativement l'indice composé de mortalité provenant de problèmes cardiovasculaires, d'IM et d'AVC mais a augmenté le risque de saignements majeurs et d'hémorragie intracrânienne, sans affecter le risque de saignement fatal.

**Tableau I.** Caractéristiques de base des patients de l'étude ATLAS ACS 2 – TIMI 51<sup>1</sup>

CARACTÉRISTIQUES	RIVAROXABAN 2,5 MG DEUX FOIS PAR JOUR (N = 5174)	RIVAROXABAN 5 MG DEUX FOIS PAR JOUR (N = 5176)	PLACEBO (N = 5176)
Âge moyen (années) ± écart-type	61,8 ± 9,2	61,9 ± 9,0	61,5 ± 9,4
Homme (%)	74,9	74,2	75,0
Race blanche (%)	73,4	73,7	73,3
Infarctus du myocarde ancien (%)	26,3	27,1	27,3
Hypertension (%)	67,1	67,6	67,5
Dyslipidémie (%)	48,3	49,1	48,2
Diabète (%)	32,3	31,8	31,8
STEMI (%)	50,3	49,9	50,9
Intervention coronarienne percutanée ou pontage aorto-coronarien (%) (liés à l'événement index)	60,6	60,3	60,4
ASA (%)	98,7	98,5	98,7
Thiénopyridine (%) (clopidogrel ou ticlopidine)	92,6	93,0	92,9
Statine (%)	83,2	83,9	83,5
Bêta-bloqueur (%)	66,2	65,6	66,5
IECA ou ARA (%)	39,1	38,2	39,6

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ASA : acide acétylsalicylique; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

**Tableau II.** Résumé des résultats de l'étude ATLAS ACS 2 – TIMI 51<sup>1</sup>

	RIVAROXABAN 2,5 MG DEUX FOIS PAR JOUR (N = 5114)	RIVAROXABAN 5 MG DEUX FOIS PAR JOUR (N = 5115)	PLACEBO (N = 5113)	RAPPORT DE RISQUE (IC 95 %) <sup>†</sup>	VALEUR DE <i>p</i> <sup>‡</sup>
<b>OBJECTIF D'EFFICACITÉ PRIMAIRE</b>					
<b>Composite de la mortalité de cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux (%)<sup>*</sup></b>	9,1	8,8	10,7	0,84 (0,74 – 0,96)	0,008
<b>OBJECTIFS D'EFFICACITÉ SECONDAIRES</b>					
<b>Mortalité toutes causes confondues : infarctus du myocarde ou accidents vasculaires cérébraux (%)</b>	9,3	9,1	11,0	0,84 (0,74 – 0,95)	0,006
<b>Thrombose de tuteurs (%)</b>	2,2	2,3	2,9	0,69 (0,51 – 0,93)	0,02
<b>OBJECTIF PRIMAIRE D'INNOCUITÉ</b>					
<b>Saignement majeur TIMI non lié à un pontage aorto-coronarien (%)</b>	1,8	2,4	0,6	3,96 (2,46 – 6,38)	< 0,001
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES D'INNOCUITÉ</b>					
<b>Saignement mineur TIMI (%)</b>	0,9	1,6	0,5	2,07 (1,27 – 3,37)	0,003
<b>Hémorragie intracrânienne (%)</b>	0,4	0,7	0,2	3,28 (1,28 – 8,42)	0,009
<b>Saignement fatal (%)</b>	0,1	0,4	0,2	1,19 (0,54 – 2,59)	0,66

IC 95 : intervalle de confiance à 95 %; TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

<sup>\*</sup>Les taux d'événements sont rapportés ici selon des estimations portant sur 24 mois obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et ne sont donc pas des pourcentages numériques

<sup>†</sup>Le rapport de risque (RR) correspond au rapport des taux d'incidence combinés avec les deux doses de rivaroxaban comparativement au placebo

<sup>‡</sup>La valeur de *p* indiquée concerne l'analyse modifiée en intention de traiter

## Discussion

Les patients ayant eu un SCA courent toujours un risque élevé d'événements cardiovasculaires. Différentes stratégies ont été évaluées afin de limiter la morbidité et la mortalité associées à ces événements. L'ajout d'un anticoagulant à la thérapie standard fait partie des interventions qui ont été étudiées, étant donné la présence d'un excès de thrombine durant la période immédiatement postérieure à un SCA. Une méta-analyse a d'ailleurs démontré que l'utilisation de la warfarine lors d'un SCA entraînait une diminution du risque d'infarctus, d'AVC ischémique et de revascularisation<sup>2</sup>. Son emploi est toutefois limité, entre autres, par l'augmentation significative des saignements majeurs. L'arrivée de nouveaux anticoagulants oraux soulève la question de savoir s'il est possible d'optimiser la thérapie pharmacologique à la suite d'un SCA tout en maintenant son innocuité. À ce jour, les lignes directrices pertinentes ne recommandent pas l'ajout d'un anticoagulant à la double thérapie antiplaquettaire<sup>3-6</sup>.

La présente étude a démontré une diminution de 16 % du risque relatif de décès de cause cardiovasculaires, de cas d'IM ou d'AVC avec l'ajout de rivaroxaban à la thérapie standard à la suite d'un SCA. Cependant, cette diminution du risque cardiovasculaire s'accompagne d'un risque de saignements majeurs presque quatre fois plus élevé. Par contre, un saignement majeur est provoqué lorsque 67 patients

sont traités avec le rivaroxaban durant la même période de temps. La différence entre le nombre de patients à traiter pour obtenir un bienfait et celui associé à une complication importante est donc minime. À cela s'ajoute le coût additionnel de la thérapie, qui s'élève actuellement à 8,86 \$ par comprimé de 10 mg<sup>7</sup>.

Le ximélagatran a été le premier anticoagulant oral autre que la warfarine à démontrer une diminution des événements cardiovasculaires à la suite d'un SCA. Dans l'étude ESTEEM, cet inhibiteur direct de la thrombine a en effet réduit de 24 % le risque relatif de décès, d'IM et d'ischémies récurrentes comparativement au placebo<sup>8</sup>. Bien que les taux de saignements majeurs n'aient pas été différents entre les groupes, le ximélagatran a tout de même été associé à une fréquence accrue de saignements majeurs et mineurs (HR ximélagatran combiné vs placebo : 1,76; IC 95 % : 1,38-2,25). Il est à noter que le ximélagatran n'est plus disponible sur le marché en raison de son hépatotoxicité.

L'étude RE-DEEM est une étude de phase deux qui visait à évaluer l'innocuité du dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine, après un SCA<sup>9</sup>. Le dabigatran a, sans surprise, lui aussi été associé à une augmentation des saignements majeurs et mineurs qui sont cliniquement significatifs à des doses de 75, 110 et 150 mg deux fois par jour. Bien que l'efficacité ait représenté un objectif secondaire par

rapport au risque d'événements cardiovasculaires, la faible incidence de ces derniers rend impossible l'établissement de conclusions à cet effet.

L'utilité de l'apixaban, un inhibiteur du facteur Xa comme le rivaroxaban, lors de SCA a également été évaluée dans les études APPRAISE et APPRAISE-2<sup>10,11</sup>. La première étude était de phase deux et évaluait quatre doses différentes d'apixaban alors que la seconde portait uniquement sur une dose de 5 mg deux fois par jour. Encore une fois, l'utilisation d'un anticoagulant oral a provoqué une augmentation significative des saignements répertoriés dans ces deux études. L'étude APPRAISE-2 a même été interrompue prématurément en raison d'une augmentation majeure des saignements (RR apixaban *vs* placebo = 2,59 ; *p* = 0,001) sans qu'il y ait eu de bienfaits portant sur l'objectif primaire touchant le nombre d'IM, d'AVC ischémiques et de décès d'origine cardiovasculaire (RR apixaban *vs* placebo = 0,95 ; *p* = 0,51).

La puissance de l'étude ATLAS ACS 2 – TIMI 51, générée par la répartition aléatoire de 15 526 sujets, constitue l'une des principales forces de cet essai. Il est également à noter que les groupes à l'étude étaient comparables en tout point et que les analyses statistiques ont été réalisées par une approche en intention de traiter modifiée. Cette approche consistait à inclure tous les événements qui sont survenus chez tous les patients qui ont été répartis aléatoirement depuis la répartition jusqu'au moment le plus hâtif fixé par le protocole (trois moments étaient définis : la date de la fin de l'étude, 30 jours après une cessation prématurée du traitement, ou 30 jours après la répartition aléatoire des patients qui n'ont pas reçu de traitement). En somme, les patients sont suivis au moins pendant trente jours avant d'être censurés si le traitement n'est plus en cours. De plus, les auteurs ont procédé à leurs analyses non seulement selon une méthode en intention de traiter modifiée mais également selon une méthode en intention de traiter. Les valeurs *p* obtenues avec les deux méthodes sont par ailleurs très similaires.

Un point faible important de l'étude, comme le montre le tableau I, réside dans le fait que seuls 60 % des patients inclus dans cette étude ont été revascularisés, soit par intervention coronarienne percutanée (ICP), soit par pontage aorto-coronarien. Cela contraste avec la pratique québécoise actuelle, qui privilégie la stratégie de revascularisation lorsque cela est possible. D'autre part, la proportion d'utilisation des différents anticoagulants (héparine IV, énoxaparine, fondaparinux, par exemple) n'est pas mentionnée dans cette étude. Lorsqu'on regarde les courbes représentant l'incidence de l'atteinte de l'objectif primaire entre le rivaroxaban et le placebo, on constate que les courbes se séparent rapidement au début de l'étude, qu'elles deviennent parallèles ensuite, pour finalement se séparer à nouveau à la fin de l'étude lorsque le nombre de patients devient nettement insuffisant pour en tirer des conclusions. Cela indique donc que l'effet bénéfique du rivaroxaban s'est manifesté principalement dans les premiers jours de traitement. Il est aussi important de savoir quelle a été la place des anticoagulants parentéraux. Ainsi, il est primordial de connaître l'efficacité du rivaroxaban dans certains sous-groupes, par exemple parmi les patients ayant subi ou non une revascularisation, ou ceux ayant reçu ou non un anticoagulant parentéral.

Un autre point faible de l'étude touche la validité externe de l'étude. En effet, bien qu'il s'agisse d'une étude internationale et multicentrique, seuls 5 % des sujets à l'étude étaient d'origine nord-américaine. Ceci rend discutable la généralisation des résultats aux patients des hôpitaux québécois, d'autant plus qu'il existe d'importantes variantes génétiques entre la population occidentale et la population majoritairement retrouvée dans cette étude. Un autre point faible concerne la durée du suivi. Celle-ci soulève des questions, la médiane étant de 13,3 mois dans la présente étude. Il est raisonnable de supposer que les bienfaits d'un anticoagulant sont plus importants durant la période immédiatement postérieure à un SCA, comme nous l'avons démontré précédemment. Il serait probablement intéressant que des études futures évaluent la durée de traitement optimale par un anticoagulant.

Par ailleurs, au moment de commencer l'étude, la combinaison aspirine et clopidogrel représentait la combinaison antiplaquettaire standard dans la thérapie de maintien après un SCA<sup>4</sup>. Toutefois, certaines recommandations récentes prônent l'usage du prasugrel ou du ticagrelor en combinaison avec l'aspirine comme traitement antiplaquettaire de premier recours<sup>3,5</sup>. La combinaison aspirine et prasugrel est toutefois associée à un risque accru de saignements en comparaison avec l'aspirine associée au clopidogrel<sup>12</sup>. Il est donc raisonnable de se questionner sur l'innocuité de l'ajout du rivaroxaban à ces nouveaux antiplaquettaires, une innocuité qui n'a pas été évaluée ici.

En dernier lieu, il faut souligner que l'objectif primaire de sécurité portait sur les saignements majeurs non liés à un pontage aorto-coronarien. Il aurait donc été pertinent de connaître le nombre de patients ayant subi un pontage aorto-coronarien ainsi que la proportion de saignements associée à cette intervention dans chacun des groupes.

En somme, l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 a démontré une diminution de l'indice composé de la mortalité de cause cardiovasculaire, de cas d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux (ischémique, hémorragique ou de cause incertaine). Étant donné les limites de cette étude et l'insuffisance des avantages par rapport aux complications possibles, nous soutenons que cette étude ne devrait pas inciter à modifier la pratique actuelle. En d'autres termes, pour le moment, l'ajout du rivaroxaban à la thérapie d'un patient qui a eu un SCA n'est pas une option à envisager d'emblée pour tous les patients. Néanmoins, certains patients pourraient probablement bénéficier d'un traitement anticoagulant prolongé. D'autres études permettront peut-être de déterminer quels types de patients seraient concernés.

## Financement

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

## Conflit d'intérêts

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

## Grille d'évaluation

<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 de façon aléatoire dans un schéma 1:1:1 au rivaroxaban à 2,5 mg deux fois par jour, à 5 mg deux fois par jour et au placebo.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ?</b> OUI. Les analyses d'efficacité et d'innocuité ont été modifiées en intention de traitement, ce qui correspond à une population de 15 342 patients sur les 15 526 patients inclus (98,8 %). L'exclusion des 184 patients a eu lieu en raison d'une violation des bonnes pratiques cliniques.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?</b> OUI. Tous les patients répartis aléatoirement, qu'ils aient ou non subi un événement, ou qu'ils aient ou non arrêté prématurément le traitement à l'étude, ont été suivis toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le nombre prédéterminé d'événements soit atteint.
<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 analyses ont été effectuées selon une approche en intention de traiter modifiée, qui incluait tous les patients répartis aléatoirement.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?</b> OUI/NON. L'étude était réalisée à double aveugle. Par contre, étant donné les taux de saignements significativement plus élevés parmi les patients traités avec le rivaroxaban, il est possible que le double insu ait été difficile à préserver, bien que l'aspirine et la thiénopyridine présentes dans les deux groupes puissent également être incriminées, ce qui rend peu probable le bris de l'insu.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?</b> OUI. Les caractéristiques de base des patients étaient similaires dans les trois groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?</b> OUI/NON. Les patients sous rivaroxaban ou sous placebo recevaient le traitement médical standard pour un SCA. En revanche, en raison des saignements qui survenaient plus fréquemment sous rivaroxaban, le traitement à l'extérieur du cadre de recherche peut avoir été différent entre les groupes. Ainsi, les patients sous rivaroxaban étaient probablement plus susceptibles de voir leur thérapie antiplaquettaire modifiée en raison de l'augmentation du risque de saignement, ce qui pourrait en théorie augmenter le risque d'événements et donc mener à une sous-estimation des avantages du rivaroxaban. Il serait intéressant de voir a posteriori la proportion de patients de chaque groupe pour lequel le traitement antiplaquettaire a été modifié afin de juger de l'efficacité réelle du rivaroxaban.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS ?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?</b> L'ajout de rivaroxaban au traitement médical standard d'un SCA permet de réduire l'indice composé de la mortalité de cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux, avec un NNT (nombre nécessaire à traiter) de 56 pendant deux ans. Cela correspond en outre à une réduction absolue de 1,80 %. En revanche, l'ajout de rivaroxaban augmente sensiblement le risque de saignement majeur et d'hémorragie intracrânienne, sans augmenter le risque de saignement fatal, ce qui lui confère un NNH (nombre nécessaire pour nuire) de 67 sur deux ans pour le risque de saignement majeur et de 250 sur deux ans pour le risque d'hémorragie intracrânienne. Les deux doses combinées de rivaroxaban ont entraîné une augmentation absolue du risque de saignement majeur de 1,50 %.  La dose de 2,5 mg deux fois par jour de rivaroxaban permet de réduire l'objectif primaire (NNT = 63 sur deux ans) tout en causant moins de saignements majeurs et d'hémorragies intracrâniennes que la dose de 5 mg deux fois par jour de rivaroxaban (pour les saignements majeurs : NNH = 83 sur deux ans pour la dose de 2,5 mg deux fois par jour et NNH = 56 sur deux ans pour la dose de 5 mg deux fois par jour ; pour les hémorragies intracrâniennes : NNH = 500 sur deux ans pour la dose de 2,5 mg deux fois par jour et NNH = 200 sur deux ans pour la dose de 5 mg deux fois par jour).
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué ?</b> Les intervalles de confiance à 95 % sont assez précis, compte tenu du nombre de patients admis dans l'étude (IC 95 % de 0,76 à 0,94 pour l'objectif primaire).
<b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?</b>
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?</b> OUI/NON. Une des forces de l'étude est son caractère international et multicentrique. Par contre, seuls 5 % des patients étaient des Nord-Américains contre environ 40 % d'Européens de l'Est et environ 20 % d'Asiatiques. La validité externe de cette étude s'en trouve probablement affectée compte tenu des différences génétiques et du mode de vie différent de la population est-européenne et asiatique. En outre, les patients insuffisants rénaux avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min ont été exclus. Qui plus est, l'ajout du rivaroxaban n'a pas été évalué en concomitance avec le prasugrel ou le ticagrelor, réalité dont il faudra bientôt tenir compte.
<b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?</b> OUI. Les objectifs d'efficacité et d'innocuité ont bien été choisis dans cette étude et concordent avec ceux utilisés dans l'étude APPRAISE-2.
<b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ?</b> L'ajout de rivaroxaban au traitement médical standard d'un SCA permet de réduire l'indice composé de la mortalité de cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux, avec un NNT de 56 sur deux ans. L'étude démontre clairement que la fenêtre thérapeutique entre les effets bénéfiques et néfastes du rivaroxaban en ajout au traitement médical standard dans le SCA est très étroite et dose-dépendante. Bien que la thérapie confère des bienfaits cardiovasculaires, le risque hémorragique qui lui est associé rend son usage peu intéressant.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NNH : nombre nécessaire pour nuire ; NNT : nombre nécessaire pour traiter ; SCA : syndrome coronarien aigu



## Références

1. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et coll. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
2. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E et Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-50.
3. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A et coll. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian cardiovascular society guidelines executive summary. *Can J Coll* 2011;27:208-21.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et coll. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction) developed in collaboration with the American college of emergency physicians, the Society for cardiovascular angiography and interventions, and the Society of thoracic surgeons endorsed by the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation and the Society for academic emergency medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et coll. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
6. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr et coll. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2012;126:875-910.
7. Liste des médicaments. Régie de l'assurance maladie du Québec. Avril 2012 [en ligne] [https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste\\_Med/Liste\\_Med/liste\\_med\\_2012\\_04\\_20\\_fr.pdf](https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2012_04_20_fr.pdf) (site visité le 9 mai 2012).
8. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nyström P et coll. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.
9. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et coll. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
10. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M et coll. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877-85.
11. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et coll. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.