

Rivaroxaban en prophylaxie d'un thrombus ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde antérieur avec élévation du segment ST

Laurie Carrier^{*1-3}, Pharm.D., M.Sc., Catherine Hébert^{*1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Annabelle Roy^{*1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Marie-Frédérique Noël^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôpital du Centre-de-la-Mauricie, Shawinigan (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada

*Laurie Carrier, Catherine Hébert, Annabelle Roy et Marie-Frédérique Noël ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 25 août 2022; Accepté après révision par les pairs le 9 février 2023

Titre de l'article : *Prophylactic rivaroxaban therapy for left ventricular thrombus after anterior ST-segment elevation myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol Intv 2022;15:861–72¹.

Auteurs : Zhang Z, Si D, Zhang Q, Jin L, Zheng H, Qu M et coll.

Commanditaires : Cette étude a été subventionnée par le *Science and Technology Project of Jilin Provincial Department of Education* et *Science and Technology Department of Jilin Province*.

Cadre de l'étude : Le thrombus ventriculaire gauche est une complication d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) antérieur qui survient chez 4 à 26 % des patients. L'incidence est plus élevée dans le premier mois suivant l'infarctus²⁻⁴. Malgré l'amélioration des techniques de reperfusion réduisant l'incidence de thrombus ventriculaires gauches après un IAMEST, cette complication reste un enjeu qui assombrit le pronostic des patients⁴. Bien qu'il existe des études sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en traitement des thrombus ventriculaires gauches, peu d'études se sont penchées sur leur place en prophylaxie⁵. La warfarine en association avec une double thérapie antiplaquettaire (DTAP) constitue une combinaison thérapeutique pouvant être considérée chez les patients présentant un risque élevé de thrombus, mais dont le risque de saignement est faible^{6,7}. Dans l'étude COMPASS, le rivaroxaban à faible dose associé à l'acide acétylsalicylique (AAS) a réduit le risque d'événement cardiovasculaire majeur comparativement à l'AAS seul chez les patients atteints d'une maladie vasculaire athérosclérotique stable, mais a accru le risque de saignement majeur⁸. L'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 a quant à elle comparé le rivaroxaban (2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour) au placebo chez des patients dont l'état a été stabilisé après un syndrome coronarien aigu. Le rivaroxaban a entraîné une diminution du composite de mortalité de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais a provoqué une hausse du risque de saignement majeur et d'hémorragie intracrânienne sans augmentation du risque de saignement mortel⁹. L'étude actuelle a pour sa part évalué l'efficacité du rivaroxaban à faible dose en prophylaxie d'un thrombus ventriculaire gauche à la suite d'un IAMEST antérieur.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude ouverte prospective de supériorité à répartition aléatoire menée dans un seul centre, le China-Japan Union Hospital of Jilin University, en Chine. Les patients étaient répartis aléatoirement dans un ratio 1:1 dans les 48 heures suivant leur admission. La séquence de répartition était produite par un statisticien à l'aide d'un ordinateur. Un suivi était prévu après 30 et 180 jours. Le statisticien était à l'aveugle pour l'analyse des variables du critère d'évaluation principal. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter et *per protocole*. Aucune analyse intérimaire ou de sous-groupe n'était prévue et n'a été effectuée. La taille de l'échantillon estimée pour avoir une puissance de 80 % avec un seuil alpha à 0,05 était de 280 patients.

Patients : La population à l'étude comprenait des patients de 18 à 75 ans ayant fait un IAMEST antérieur et subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire. Les patients ne devaient pas avoir un thrombus ventriculaire gauche

Pour toute correspondance : Catherine Hébert, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, 143, rue Wolfe, Lévis (Québec) G6V 3Z1, CANADA, Téléphone : 418 835-7121; Courriel : catherine.hebert.cisssca@ssss.gouv.qc.ca

à l'échographie initiale. Les critères définissant l'IAMEST antérieur incluaient un inconfort thoracique ischémique ou d'autres symptômes évoquant une ischémie pendant au moins 30 minutes et un sus-décalage du segment ST d'au moins 1 mm (0,1 mV) dans au moins deux dérivations précordiales contiguës sur un électrocardiogramme standard à 12 dérivations.

L'étude comptait plusieurs critères d'exclusion : saignement intracrânien, gastro-intestinal ou urogénital dans les trois derniers mois, allergie à un des médicaments à l'étude, néphropathie grave, insuffisance rénale chronique, créatinine sérique supérieure à 265 µmol/L, maladie hépatique grave ou transaminases dépassant plus de trois fois la valeur de référence, risque de saignement élevé selon le score CRUSADE, maladies hématologiques confirmées ou soupçonnées (à l'exception d'une anémie légère ou modérée), thrombocytopénie (plaquettes < 100 000/mL), grossesse, tumeurs malignes et problème cardiaque grave (p. ex. : arythmie ventriculaire réfractaire avant la répartition aléatoire ou choc cardiogénique). Les patients prenant actuellement du rivaroxaban ou nécessitant une anticoagulation à long terme étaient exclus.

Interventions : Après l'ICP, les patients répartis aléatoirement dans le groupe intervention recevaient une triple thérapie, soit la DTAP (acide acétylsalicylique [AAS] 100 mg une fois par jour + clopidogrel 75 mg une fois par jour ou ticagrélol 90 mg deux fois par jour), à laquelle était ajouté le rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour). Après 30 jours de triple thérapie, seule la DTAP était poursuivie. Les patients du groupe témoin recevaient le traitement standard, soit la DTAP seule.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche dans les 30 jours suivant l'IAMEST. Le premier critère d'évaluation secondaire était la survenue à 30 jours d'un composite d'événements indésirables regroupant la mortalité toutes causes confondues, les thrombus ventriculaires gauches, les réhospitalisations pour des événements cardiovasculaires, les saignements et les embolies systémiques. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient le composite d'événements indésirables ainsi que la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche au suivi à 180 jours. Chacun des événements indésirables a aussi été évalué individuellement. Enfin, le critère d'évaluation de l'innocuité tenait compte d'un composite de saignement majeur, de saignement non majeur cliniquement significatif ou de saignement mineur selon l'*International Society on Thrombosis and Hemostasis* à 30 et 180 jours. Les critères d'évaluation ont été analysés en intention de traiter et *per protocole*.

Résultats : Au total, 325 patients ont été évalués aux fins d'inclusion dans l'étude. Parmi eux, 279 patients ont été répartis aléatoirement et inclus dans l'analyse en intention de traiter, soit 139 patients dans le groupe rivaroxaban et 140 patients dans le groupe DTAP seule. Pour l'analyse *per protocole*, 228 patients ont été inclus dans l'étude, soit 112 patients dans le groupe rivaroxaban et 116 patients dans le groupe DTAP seule. Le seul patient ayant cessé le traitement en raison d'un saignement majeur était dans le groupe rivaroxaban. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes, tant dans l'analyse en intention de traiter que dans celle *per protocole*. Le tableau I présente les caractéristiques des patients dans l'analyse en intention de traiter.

Le tableau II présente les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude dans l'analyse en intention de traiter.

La prise de rivaroxaban a diminué significativement la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche. Dans l'analyse en intention de traiter, à 30 jours, un patient (0,7 %) du groupe rivaroxaban a développé un thrombus ventriculaire gauche contre 12 patients (8,6 %) dans le groupe DTAP seule (risque relatif [RR] 0,08; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,01–0,62; valeur de $p = 0,015$; valeur de p pour supériorité < 0,001). Dans les 30 jours suivant la répartition aléatoire, l'ajout de rivaroxaban à la DTAP a été associé à une diminution significative de la survenue du composite d'effets indésirables (6,5 % *vs* 16,4 %; RR : 0,37; IC 95 % : 0,17–0,80; valeur de $p = 0,011$). Les taux de saignements étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, le seul saignement majeur s'est produit dans le groupe rivaroxaban. Dans l'analyse en intention de traiter, le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) pour éviter un thrombus ventriculaire gauche sur une période de 30 jours était de 13.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients dans l'analyse en intention de traiter^a

| Caractéristiques | Rivaroxaban + DTAP <i>n</i> = 139 | DTAP seule <i>n</i> = 140 |
|--|--------------------------------------|------------------------------|
| Hommes, <i>n</i> (%) | 115 (82,7) | 108 (77,1) |
| Âge (années), médiane (EIQ) | 56 (49-64) | 59 (52-66) |
| Hypertension, <i>n</i> (%) | 45 (32,4) | 55 (39,3) |
| Hyperlipidémie, <i>n</i> (%) | 66 (47,5) | 68 (48,6) |
| Diabète, <i>n</i> (%) | 22 (15,8) | 31 (22,1) |
| Fumeur actif, <i>n</i> (%) | 78 (56,1) | 65 (46,4) |
| Antécédents d'embolie systémique, <i>n</i> (%) | 13 (9,4) | 15 (10,7) |
| IMC (kg/m ²), médiane (EIQ) | 23,9 (20,8-26,3) | 24,0 (21,4-26,9) |
| Clairance de la créatinine (mL/min), médiane (EIQ) | 93,7 (79,5-109,6) | 93,9 (73,0-118,3) |

Tableau I. Suite

| Caractéristiques | Rivaroxaban + DTAP n = 139 | DTAP seule n = 140 |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| Globules blancs (x10 ⁹), médiane (EIQ) | 10,6 (8,3-13,1) | 9,8 (7,8-11,5) |
| Hémoglobine (g/L), médiane (EIQ) | 157,0 (142,5-167,5) | 152,0 (140,0-165,0) |
| Fibrinogène (mg/dL), médiane (EIQ) | 3,2 (2,8-4,0) | 3,7 (2,7-6,1) |
| Classification Killip ≥ 2, n (%) | 40 (28,8) | 40 (28,6) |
| Échographie cardiaque | | |
| FEVG (%), médiane (EIQ) | 55,0 (46,8-60,0) | 53,0 (44,0-60,0) |
| Dimension télédiastolique du ventricule gauche (mm), médiane (EIQ) | 44,0 (42,4-48,9) | 46,0 (42,7-49,6) |
| Caractéristiques de l'intervention | | |
| Temps entre symptômes et ballon ≥ 12 h, n (%) | 21 (15,1) | 20 (14,3) |
| Maladie multivasculaire, n (%) | 60 (43,2) | 59 (42,1) |
| Score TIMI post-ICP ≤ 2, n (%) | 9 (6,5) | 10 (7,1) |
| Aspiration du thrombus, n (%) | 13 (9,4) | 13 (9,3) |
| Utilisation d'inhibiteurs de la GpIIb/IIIa, n (%) | 54 (38,8) | 43 (31,2) |
| Médicaments au congé de l'hôpital | | |
| AAS + clopidogrel, n (%) | 54 (38,8) | 51 (36,4) |
| AAS + ticagrélor, n (%) | 85 (61,2) | 89 (63,6) |
| IECA, n (%) | 57 (41,0) | 57 (41,0) |
| ARA, n (%) | 15 (10,8) | 13 (9,4) |
| Bêta-bloquants, n (%) | 103 (74,1) | 96 (69,1) |

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; DTAP : double thérapie antiplaquettaire; EIQ : écart interquartile; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; GpIIb/IIIa : glycoprotéine IIb/IIIa; ICP : intervention coronarienne percutanée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; TIMI : thrombolyse lors d'infarctus du myocarde

^a Adapté du tableau 1 de Zhang et coll., avec permission¹

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité dans l'analyse en intention de traiter^a

| Critères d'évaluation principal, secondaire et de l'innocuité dans les 30 jours après la répartition aléatoire | Rivaroxaban + DTAP n = 139 | DTAP seule n = 140 | Rapport de risque (IC 95 %) | P |
|--|-------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------|
| Critère d'évaluation principal | | | | |
| Thrombus ventriculaire gauche, n (%) | 1 (0,7) | 12 (8,6) | 0,08 (0,01-0,62) | 0,015 |
| Critères d'évaluation secondaire | | | | |
| Événement clinique indésirable ^b , n (%) | 9 (6,5) | 23 (16,4) | 0,37 (0,17-0,80) | 0,011 |
| Mortalité toutes causes confondues, n (%) | 2 (1,4) | 3 (2,1) | 0,67 (0,11-3,99) | 0,657 |
| Embolie systémique, n (%) | 1 (0,7) | 4 (2,9) | 0,49 (0,09-2,69) | 0,415 |
| Réhospitalisation pour un événement cardiovasculaire, n (%) | 2 (1,4) | 1 (0,7) | 2,01 (0,18-22,11) | 0,570 |
| Critère d'évaluation de l'innocuité | | | | |
| Saignements, n (%) | 4 (2,9) | 2 (1,4) | 2,02 (0,37-11,01) | 0,418 |
| Saignement majeur, n (%) | 1 (0,7) | 0 (0) | - | - |
| Saignement mineur, n (%) | 3 (2,2) | 2 (1,4) | 1,51 (0,25-9,04) | 0,651 |

Abréviations : DTAP : double thérapie antiplaquettaire, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a Adapté du tableau 3 de Zhang et coll. avec permission¹

^b Composite des événements cliniques indésirables suivants : mortalité toutes causes confondues, thrombus ventriculaire gauche, embolie systémique, réhospitalisation pour un événement cardiovasculaire ou un saignement

Grille d'évaluation critique

| |
|--|
| LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ? |
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Les patients ont été assignés aléatoirement dans un ratio 1:1 dans l'un des deux groupes par séquence d'allocation produite par ordinateur. |
| Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Les 279 patients assignés et répartis aléatoirement ont été inclus dans les analyses en intention de traiter. |
| Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Les patients avaient des visites de suivi et des examens d'imagerie à 30 et 180 jours. Trente-deux patients n'ont pas fait tous les suivis prévus, mais les résultats des analyses en intention de traiter et <i>per protocole</i> sont similaires, ce qui illustre une influence moindre des patients perdus de vue sur les résultats. |
| 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 évalués en intention de traiter dans leur groupe respectif. |
| Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON. L'étude était ouverte pour les patients et les médecins après la répartition aléatoire. Le statisticien, par contre, ne connaissait pas la répartition des patients dans les groupes pour l'analyse des résultats du critère d'évaluation principal. Le comité évaluant les objectifs cliniques ignorait aussi le traitement reçu. |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. La plupart des caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes. |
| Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? Cette information n'est pas connue. Peu d'informations sont disponibles à ce sujet. Le devis ouvert de l'étude a pu introduire un biais d'information, puisque les cliniciens pourraient avoir donné certains traitements à un groupe plus qu'à l'autre. Par exemple, une cytoprotection aurait pu être utilisée dans une proportion différente dans les deux groupes, ce qui aurait pu avoir un effet sur les taux de saignements obtenus. |
| QUELS SONT LES RÉSULTATS? |
| Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? L'ajout du rivaroxaban à faible dose à la DTAP comparativement à la DTAP seule a réduit la formation d'un thrombus ventriculaire gauche de manière statistiquement significative à 30 jours (RR : 0,08 ; IC 95 % : 0,01–0,62, valeur de $p = 0,015$; valeur de $p < 0,001$ pour la supériorité). Le NNT pour prévenir la formation d'un thrombus ventriculaire gauche sur 30 jours est de 13. L'ajout du rivaroxaban a diminué le nombre d'événements cliniques indésirables de manière statistiquement significative à 30 jours (RR : 0,37 ; IC 95 % : 0,17–0,80, valeur de $p = 0,011$). Le NNT pour prévenir un de ces événements est de 10. On observe également une diminution des embolies systémiques, mais elle n'est pas statistiquement significative. Concernant le risque de saignement, la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative, mais le seul saignement majeur est survenu dans le groupe rivaroxaban. |
| Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance à 95 % pour la formation d'un thrombus ventriculaire gauche et les événements cliniques indésirables combinés sont assez larges, ce qui nous laisse croire à des résultats moins précis. L'étendue de l'IC à 95 % pour les saignements était encore plus grande et dénote des résultats encore moins précis. Le faible nombre de patients inclus dans l'étude pourrait expliquer cette précision moins importante des résultats. |
| LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE? |
| Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? NON. La population à l'étude présente peu de comorbidités et de facteurs de risque de saignement. En effet, comparativement aux patients du Québec, ceux de cette étude sont jeunes, leur clairance de la créatinine moyenne est élevée et leur hémoglobine moyenne est aussi élevée. De plus, aucune précision sur la prise d'autres médicaments pouvant faire varier le risque de saignement n'est mentionnée. En outre, dans cette étude, plus du tiers des patients se sont vu administrer un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa pendant l'intervention, une molécule rarement utilisée au Canada. Pour ce qui est de la DTAP, seuls le clopidogrel et le ticagrélor ont été employés dans cette étude alors que le prasugrel est également utilisé dans la pratique actuelle. Enfin, la faible taille de l'échantillon, soit 279 patients, et le fait qu'un seul centre hospitalier fasse partie de l'étude limitent la généralisation des résultats. |
| Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? NON. Certains résultats cliniques pouvant influencer la valeur des résultats n'ont pas été abordés par les auteurs. D'abord, il serait d'intérêt de savoir si les patients concernés avaient une cytoprotection adéquate puisque certains des saignements à 30 jours chez les patients du groupe rivaroxaban étaient de nature gastro-intestinale. Par ailleurs, la Société cardiovasculaire du Canada recommande actuellement de privilégier une DTAP à base de ticagrélor ou de prasugrel en cas de risque élevé de thrombus ventriculaire gauche ¹⁰ . Dans l'étude, seuls le ticagrélor et le clopidogrel ont été utilisés en combinaison avec l'AAS. Comme le ticagrélor est un inhibiteur du récepteur P2Y12 plus puissant, il serait intéressant de savoir si les patients ayant présenté un thrombus ventriculaire gauche et/ou une embolie systémique étaient traités par le clopidogrel ou le ticagrélor. |
| Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? NON. Comme les embolies systémiques constituent la principale complication du thrombus ventriculaire gauche, elles doivent être prises en compte dans la pertinence clinique. Étant donné que la diminution du nombre de thrombus ventriculaires gauches s'accompagne d'une diminution du nombre d'embolies systémiques, les résultats pourraient être cliniquement significatifs. Toutefois, la différence dans le nombre d'embolies systémiques n'étant pas statistiquement significative, le principal bénéfice n'a pu être établi. Il faut aussi souligner qu'il n'y a pas de diminution de la mortalité toutes causes confondues. Enfin, la survenue d'un saignement intracrânien dans le groupe rivaroxaban représente un risque non négligeable. |

Discussion

Les résultats de cette étude indiquent que l'ajout de rivaroxaban à la DTAP pendant 30 jours pour les patients ayant subi un IAMEST antérieur et eu une ICP primaire mène à une diminution de la formation d'un thrombus ventriculaire gauche dans les 30 jours comparativement à la DTAP seule.

Cette étude est d'intérêt puisqu'il n'existe à ce jour aucune donnée sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en prévention d'un thrombus ventriculaire gauche. L'étude a plusieurs autres points forts, notamment sur le plan méthodologique. Tout d'abord, l'assignation des patients à leur groupe a été faite par le statisticien à l'aide d'un ordinateur, et les deux groupes de traitement étaient comparables au début de l'étude. Également, tous les critères d'évaluation cliniques étaient jugés par un comité indépendant utilisant des définitions standardisées. Le statisticien responsable de l'analyse ne connaissait pas la répartition des patients dans les groupes pour l'analyse du critère d'évaluation principal, ce qui limite le risque d'un biais d'information. De plus, les analyses ont été effectuées en intention de traiter et *per protocole*, ce qui reflète l'efficacité réelle et théorique, respectivement. Les résultats provenant de ces deux types d'analyses concordent. Par ailleurs, les résultats du critère d'évaluation principal sont positifs et significatifs malgré la faible incidence de facteurs de risque de formation d'un thrombus ventriculaire gauche dans la population étudiée. En effet, peu de patients présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée. En outre, un faible taux d'akinésie ou de dyskinésie antérieure apicale a été observé. Également, près des deux tiers des patients ont reçu une DTAP combinant le ticagrélor et l'AAS, ce qui correspond à l'association recommandée par les lignes directrices canadiennes pour les patients ayant un risque élevé de thrombus ventriculaire gauche bien que son utilisation ne soit pas recommandée en association avec un anticoagulant à dose thérapeutique¹⁰. Enfin, l'étude a été financée par des bourses de recherche, ce qui permet d'éviter un conflit d'intérêts lié au financement.

L'étude comportait aussi certains points faibles. D'abord, les premiers 30 jours suivant un IAMEST représentent la période pendant laquelle l'incidence d'un thrombus ventriculaire gauche est la plus élevée. La durée de la prophylaxie aurait cependant pu être plus prolongée. En effet, l'*American Heart Association* (AHA) a suggéré en 2022 une durée de prophylaxie d'un à trois mois¹². Également, l'ajout de la warfarine peut être considéré en prophylaxie pour certaines populations⁶. La comparaison du rivaroxaban à la warfarine aurait donc été intéressante. Enfin, la recherche d'un thrombus ventriculaire gauche a été faite pour tous les patients de manière plus approfondie que dans la pratique usuelle, ce qui peut affecter la généralisation de ces résultats au contexte clinique réel. Par ailleurs, aucune information concernant la prise d'autres médicaments n'est mentionnée. Il aurait été intéressant notamment de connaître la proportion de patients recevant une cytoprotection, puisque cela peut avoir un effet sur le taux de saignement. Dans l'étude actuelle, il n'y avait pas de différence dans les deux groupes quant aux saignements. Cependant, les patients n'avaient pas un risque élevé de

saignement, et le faible nombre de patients inclus doit être considéré.

Enfin, la pandémie de COVID-19 a pu contribuer au taux d'abandon de 18,3 % (51 patients), ce qui peut avoir nui à la validité interne de l'étude. Les résultats obtenus avec les analyses en intention de traiter et celle *per protocole* sont presque identiques. Par conséquent, les patients qui ont quitté l'étude n'avaient pas présenté de thrombus ni d'événements avant le désistement. Toutefois, il n'est pas possible de savoir s'ils ont subi un événement après leur départ de l'étude. Cette information manquante pourrait avoir entraîné une sous-estimation du nombre d'événements dans l'analyse en intention de traiter.

Actuellement, la place d'une anticoagulation prophylactique après un IAMEST antérieur ne fait pas consensus. La Société cardiovasculaire du Canada recommande une DTAP avec l'AAS associé au ticagrélor ou au prasugrel pendant un an pour les patients présentant un risque élevé de thrombus ventriculaire gauche et ayant eu une ICP à la suite d'un syndrome coronarien aigu. Elle recommande d'éviter l'utilisation systématique de la triple thérapie avec la warfarine étant donné le peu de données disponibles pour cette indication¹⁰. Quant aux lignes directrices de l'*European Society of Cardiology*, elles n'abordent pas la prophylaxie⁷. Les lignes directrices de l'AHA de 2013, quant à elles, suggèrent la triple thérapie avec la warfarine pendant trois mois pour les patients ayant eu un IAMEST et une akinésie ou une dyskinésie apicale antérieure⁶. Les plus récentes lignes directrices de l'AHA de 2022, cependant, ne recommandent pas le recours à une anticoagulation de façon systématique en prophylaxie, mais plutôt une évaluation individualisée des risques potentiels et des bénéfices¹². Si une prophylaxie est commencée, une durée d'anticoagulation à base de warfarine ou d'un anticoagulant oral direct d'un à trois mois est recommandée¹².

La faible dose de rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour) a été utilisée dans l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 chez des patients stabilisés après un IAMEST⁹. Le rivaroxaban combiné à la DTAP a réduit le composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC comparativement au placebo. Cependant, le risque de saignement majeur et d'hémorragie intracrânienne était accru. Cette dose est aussi employée chez des patients ayant une maladie coronarienne ou périphérique stable. Dans l'étude COMPASS, l'association de l'AAS et du rivaroxaban à cette dose a réduit de façon significative les événements cardiovasculaires majeurs comparativement à l'AAS seul, mais a augmenté le nombre de saignements majeurs⁸.

Il est possible de comparer l'incidence d'un thrombus ventriculaire gauche dans la présente étude avec la survenue de cet événement dans l'étude d'Altıntaş et coll. menée chez des patients présentant un IAMEST antérieur traités par une ICP¹³. Les patients de cette dernière étude avaient une FEVG moyenne de 35 % et recevaient une DTAP (59 % avec le clopidogrel et 41 % avec le ticagrélor). L'incidence de thrombus ventriculaire gauche à 28 jours était de 11 %. Dans la présente étude, l'incidence de thrombus ventriculaire gauche était de 8,6 % pour une population ayant une FEVG d'environ 53 % et un faible taux de dyskinésie apicale. Le taux de thrombus ventriculaire gauche dans cette étude est

donc plus faible, mais il peut s'expliquer par une population ayant un plus faible risque. Il y a lieu de se demander si les bénéfices du rivaroxaban auraient été plus importants dans une population ayant un risque plus élevé.

L'étude de Zhang et coll. n'aura probablement pas un grand impact en pratique actuellement entre autres en raison de la petite population incluse. Néanmoins, il s'agit tout de même de la première étude qui a montré le bienfait du rivaroxaban à faible dose pour cette indication. Les patients à faible risque de saignement et à risque élevé de thrombus ventriculaire gauche pourraient bénéficier de l'ajout du rivaroxaban, mais des études de plus grande envergure seront nécessaires pour mieux identifier ces patients. De plus, le rivaroxaban à faible dose n'est pas couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec pour cette indication, ce qui en limitera la prescription dans ce contexte¹⁴.

Conclusion

Dans l'étude de Zhang et coll., l'ajout du rivaroxaban à faible dose pendant 30 jours à la DTAP à la suite d'un IAMEST antérieur a permis de diminuer la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche par rapport à la DTAP seule. Le risque

de saignement n'était pas supérieur, mais la prudence est de mise étant donné la survenue d'un saignement majeur chez un des sujets de l'étude et le faible nombre de patients inclus dans cette étude. D'autres études sur la prophylaxie d'un thrombus ventriculaire gauche seront nécessaires pour mieux cibler les patients qui en bénéficieraient davantage.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

Remerciements

Cet article a été écrit dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable.

Références

1. Zhang Z, Si D, Zhang Q, Jin L, Zheng H, Qu M et coll. Prophylactic rivaroxaban therapy for left ventricular thrombus after anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2022;15:861-72.
2. Meurin P, Brandao Carreira V, Dumaine R, Shqueir A, Milleron O, Safar B et coll. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J* 2015;170:256-62.
3. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, Yellon RL, Ho HH, Chan MY et coll. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:72.
4. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ben Assa E, Rogowski O, Topilsky Y, Roth A et coll. Frequency and correlates of early left ventricular thrombus formation following anterior wall acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:667-70.
5. Bass ME, Kiser TH, Page RL 2nd, McIlvennan CK, Allen LA, Wright G et coll. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:517-22.
6. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et coll. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:362-425.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et coll. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et coll. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
9. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P et coll. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
10. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidze M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et coll. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol* 2018;34:214-33.
11. Massucci M, Scotti A, Lip GYH, Proietti R. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:158-67.
12. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibeh C, McCarthy CP, Misra A et coll. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e205-23.
13. Altıntaş B., Altındag, R., Bilge, O., et coll. The effect of ticagrelor based dual antiplatelet therapy on development of late left ventricular thrombus after acute anterior ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;287:19-26.
14. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments : mise à jour le 1^{er} février 2023. [en ligne] https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/liste_med_2023-02-01_fr.pdf (site visité le 8 février 2023).