

## MATRIX Antithrombin et MATRIX treatment duration

### Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox

## II Contexte et hypothèse

Les études comparant la bivalirudine et l'héparine dans le syndrome coronaire aigu sont discordantes et leur méthodologie a varié selon que l'héparine était associée ou non à des antiGPIIb/IIIa à titre systématique.

## II Critères d'inclusion

Patients présentant un infarctus avec sus-décalage de ST dans les 12 premières heures ou entre 12 et 24 heures en cas d'ischémie persistante ou après fibrinolyse, ou un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST, dans les 7 jours précédant l'inclusion, et pour lesquels une angioplastie était prévue.

Au moins deux critères de haut risque : âge  $\geq 60$  ans ; augmentation des marqueurs cardiaques ; anomalies ECG compatibles avec une ischémie myocardique.

Randomisation après la coronarographie diagnostique.

## II Plan d'étude et traitements étudiés

MATRIX est un programme de 3 études randomisées, ouvertes et multicentriques chez des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu. Le premier essai a montré la supériorité de l'approche radiale par rapport à l'approche fémorale.

Les deux essais rapportés ici comparent

- La bivalirudine à l'héparine non fractionnée (HNF) avec possibilité d'utilisation d'antiGPIIb/IIIa : **MATRIX Antithrombin**
- Un traitement par bivalirudine classique sans prolongation après l'angioplastie à un traitement par bivalirudine prolongé quelques heures **après l'angioplastie** : MATRIX treatment duration

## II Critères de jugement

- critère principal MATRIX antithrombin:
  - décès, infarctus, AVC
  - bénéfice clinique net : décès, infarctus, AVC et saignement majeur
- critère principal MATRIX treatment duration :
  - revascularisation vaisseau cible en urgence, thrombose de stent et bénéfice clinique net

## II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

- MATRIX antithrombin : essai de supériorité sur les événements des deux critères principaux à 30 jours avec une hypothèse de 30 % de réduction des événements. Inclusion de 3400 par groupe nécessaire.
- MATRIX treatment duration : essai de supériorité avec réduction attendue de 30 % du critère principal (de 10 % à 7 %). Inclusion de 1700 patients par groupe nécessaire.

## II Population

Recrutement de 7213 patients dans 4 pays européens et 78 centres entre octobre 2011 et novembre 2014.

3603 traités par héparine, 1799 avec bivalirudine et perfusion prolongée et 1811 avec bivalirudine pendant l'angioplastie.

Caractéristiques	Bivalirudine (n=3610)	Héparine (n=3603)
Age moyen (années)	65 ± 12	65 ± 12
Femmes (%)	24	23
<b>Facteurs de risque</b>		
Diabète	23	22
Tabagisme actif	36	36
Hypercholestérolémie	44	43
Hypertension	63	62
<b>Antécédents</b>		
Infarctus	15	14
Angioplastie	15	14
AVC/AIT	5	5
Insuffisance rénale	1	1
<b>Traitements en salle ou après</b>		
Anti GPIIb/IIIa	5	26
AntiGPIIb/IIIa planifié	0	22
<b>Intervention</b>		
TIMI avant intervention		
- 0/1	39	37
- 2	13	12
- 3	48	51
Echec d'angioplastie	5	5
Plus d'un vaisseau traité	14	14
<b>Nombre de lésions traitées</b>		
- 1 lésion	78	79
- 2 lésions	18	17
- 3 lésions	4	4

## II Résultats

### CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

• MATRIX antithrombin :		
- Décès, infarctus, AVC :	10.3% vs 10.9%	RR 0.94 (0.81-1.09)
- Bénéfice net :	11.2% vs 12.4%	RR 0.89 (0.78-1.03)
• MATRIX treatment duration :		
- Décès, infarctus, AVC :	10.2% vs 10.5%	RR 0.96 (0.77-1.18)
- Bénéfice net :	10.7% vs 11.7%	RR 0.90 (0.73-1.10)

### CRITÈRES SECONDAIRES :

• Thrombose de stent :		
- MATRIX antithrombin	1.0% vs 0.6%	RR 1.71 (1.00-2.93)
- MATRIX treatment duration	1.3% vs 0.7%	RR 1.78 (0.90-3.53)
• Mortalité cardiaque :		
- MATRIX antithrombin	1.5% vs 2.0%	RR 0.68 (0.48-0.97)
- MATRIX treatment duration	1.2% vs 1.7%	RR 0.74 (0.43-1.28)
• Infarctus :		
- MATRIX antithrombin	8.6% vs 8.5%	RR 1.01 (0.85-1.19)
- MATRIX treatment duration	8.6% vs 8.6%	RR 1.00 (0.79-1.26)
• Saignement		
- MATRIX antithrombin	11.0% vs 13.6%	RR 0.79 (0.69-0.91)
- MATRIX treatment duration	11.3% vs 10.7%	RR 1.05 (0.86-1.29)
• Saignement BARC type 3 ou 5		
- MATRIX antithrombin	1.4% vs 2.5%	RR 0.55 (0.39-0.78)
- MATRIX treatment duration	1.0% vs 1.8%	RR 0.53 (0.30-0.96)

### MORTALITÉ TOTALE

- MATRIX antithrombin :	1.7% vs 2.3%	RR 0.71 (0.51-0.99)
- MATRIX treatment duration :	1.6% vs 1.8%	RR 0.85 (0.51-1.42)

### ANALYSES DE SOUS-GROUPES

- MATRIX antithrombin  
Décès, infarctus, AVC : Aucune interaction significative parmi tous les sous-groupes testés (volume des centres, type de SCA, âge, sexe, diabète, fonction rénale, artériopathie périphérique, voie d'abord), sauf en fonction de l'IMC : RR 0.83 (0.69-1.00) si IMC  $\geq$  25, RR 1.20 (0.94-1.54) si IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>.  
Bénéfice net : aucune interaction significative (tendance à un risque plus élevé pour les IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, P d'interaction 0,06)  
Mortalité toute cause : pas d'interaction significative ; tendance plus favorable si intention d'utilisation du ticagrelor ou du prasugrel (P d'interaction = 0,06).  
Saignement BARC 3 ou 5 : pas d'interaction significative.
- MATRIX treatment duration  
Pas d'interaction significative pour la durée de perfusion.

## II Conclusion

Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, l'étude MATRIX ne montre pas de supériorité de la bivalirudine par rapport à l'héparine non fractionnée (avec utilisation d'antiGPIIb/IIIa à la demande) sur le critère principal d'efficacité (décès, infarctus, AVC). On constate une diminution de la mortalité totale, et une augmentation des thromboses de stent, sans effet sur l'infarctus du myocarde (critères secondaires).

La prolongation de la perfusion après l'angioplastie ne modifie pas ces résultats.



## RÉACTION

*François Schiele, CHU, Besançon*

Les études randomisées comparant la bivalirudine et l'héparine non fractionnée, avec ou sans utilisation systématique d'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa, dans les syndromes coronariens aigus se suivent et se ressemblent sans qu'on puisse porter de conclusion définitive. « **MATRIX** » est la 14<sup>ème</sup> des études randomisées comparant bivalirudine et héparine dans l'angioplastie coronaire des syndromes coronaires aigus. Par rapport aux 13 précédentes, elle avait l'ambition d'éviter les biais qui avaient brouillé l'interprétation: celui de l'utilisation systématique d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, celui des doses d'héparine excessives, celui de la durée trop courte de la perfusion de bivalirudine et celui de la voie d'abord fémorale ou radiale. C'est donc probablement l'étude la plus satisfaisante méthodologiquement dans cette grande famille. Néanmoins, les investigateurs n'ont pas pu éviter que la plupart des patients, reçoivent de l'héparine avant la randomisation et ils n'ont pu que constater un pourcentage plus élevé d'utilisation des inhibiteurs GPIIb/IIIa dans le groupe héparine.

Les **résultats** de MATRIX sont **décevants** car après avoir inclus 7213 patients, on n'en sait toujours pas plus: d'une part MATRIX confirme ce qui était déjà établi avec la bivalirudine: la réduction des complications hémorragiques et l'augmentation de complications thrombotiques telles que la thrombose de stent. D'autre part, l'étude ne permet pas de conclure sur la durée du traitement par bivalirudine ni sur l'effet d'administration préalable d'héparine dans le bras bivalirudine.

Mais les **résultats** de MATRIX sont aussi **surprenants** comme cette réduction de la mortalité toutes causes et de la mortalité cardiovasculaire. Un tel résultat avait déjà été observé dans l'étude HORIZONS AMI mais jamais confirmé dans les autres études et la dernière méta-analyse publiée en 2015 ne montrait aucun signal dans ce sens.

En absence d'explication sur le mécanisme potentiel de cette réduction de mortalité ce bénéfice sur la mortalité est peu convaincant et, comme l'avouent les auteurs, aucune des stratégies testées n'est sortie vainqueur. Reste à savoir si, comme au cinéma, la série va continuer avec une 15<sup>ème</sup> étude; pourquoi pas « MATRIX Reloaded » ?