

TROPICAL - ACS

Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndroms

II Contexte et hypothèse

TROPICAL-ACS est une étude multicentrique randomisée en ouvert dont l'objectif est d'évaluer une stratégie de désescalade de la double anti-agrégation plaquettaire (DAP) guidée par la mesure de la réactivité plaquettaire, et cela 2 semaines après un infarctus du myocarde. La problématique est celle posée par la prescription d'une DAP avec des puissants inhibiteurs du P2Y12 pendant toute une année : les récurrences ischémiques surviennent préférentiellement dans les premières semaines après un infarctus du myocarde, alors que le risque hémorragique augmente avec le temps. Après les résultats négatifs des études françaises ARCTIC et ANTARCTIC le monitoring de la fonction plaquettaire dans les suites d'un infarctus du myocarde était formellement non recommandé (recommandation ESC 2014 et 2017 classe III, Niveau A).

Les investigateurs allemands de l'étude TROPICAL ACS relevaient ainsi un double défi : montrer un bénéfice de la thérapie personnalisée par monitoring plaquettaire, et réintroduire le clopidogrel dans les suites d'un infarctus du myocarde.

L'objectif primaire de TROPICAL-ACS est de démontrer que la désescalade guidée et précoce du prasugrel vers le clopidogrel dans les suites d'un infarctus du myocarde n'est pas inférieure à la stratégie standard.

II Critères d'inclusion

Les patients éligibles pour l'étude devaient réunir les conditions suivantes :

- Admission pour un syndrome coronarien aigu avec élévation de troponine
- Angioplastie réalisée avec succès
- Planification d'une DAP de 12 mois possible

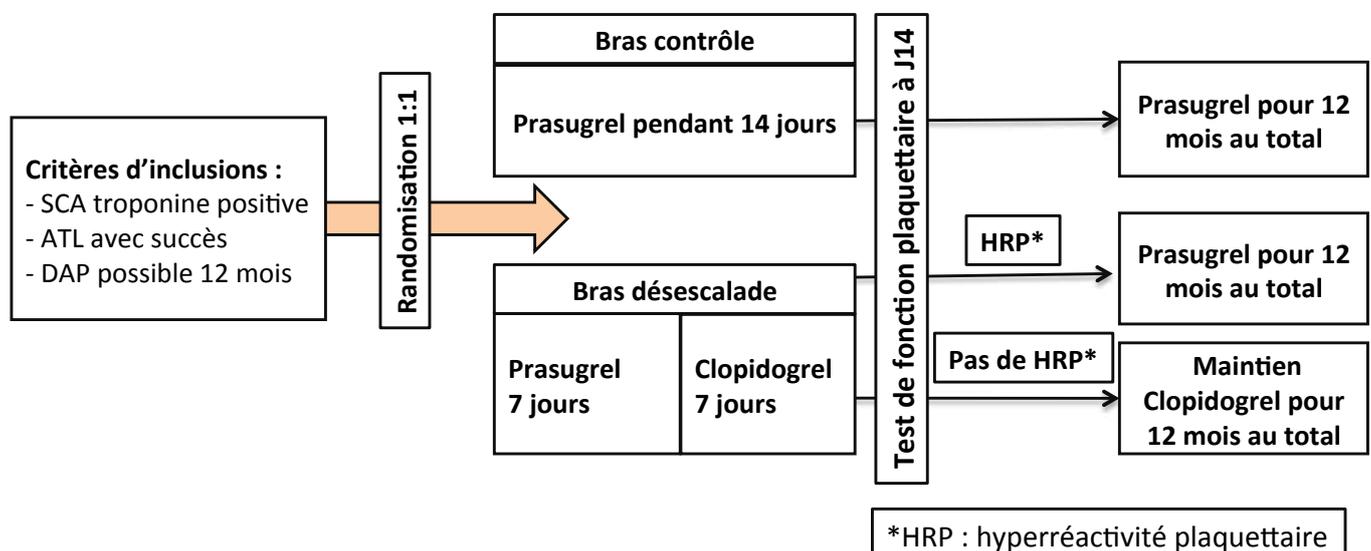
II Critères d'exclusion

Contre-indication au prasugrel, traitement anticoagulant, chirurgie prévue, choc cardiogénique.

II Plan d'étude et traitements étudiés

L'étude TROPICAL-ACS a réuni 33 sites européens pour inclure les patients admis pour SCA avec élévation de troponine, traités par angioplastie avec succès. Les patients ont été randomisés en 1:1 (un bras contrôle sous prasugrel pour 12 mois, et un bras désescalade avec 7 jours de prasugrel suivi de 7 jours de clopidogrel) au bout desquels un monitoring de la fonction plaquettaire était effectué par Multiplate à J14.

Dans ce bras, le résultat du Multiplate guidait la stratégie : une activité plaquettaire correctement inhibée entraînait le maintien du clopidogrel pendant 1 an, alors qu'une hyperréactivité plaquettaire guidait la réintroduction du prasugrel.



II Critères de jugement

- Le critère de jugement principal était un critère composite associant, décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ischémique ou saignement BARC2 ou plus – après 1 an de suivi.
- Le critère de jugement secondaire clé était la survenue de saignement stade BARC 2 ou plus, et les événements ischémiques du critère composite.

III Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

L'étude TROPICAL-ACS a été dessinée pour montrer une non-infériorité de la stratégie de désescalade par rapport à la stratégie standard.

Les investigateurs ont prédit une incidence du critère de jugement de 10 % en se basant sur l'étude **TRITONTIMI 38**.

Une marge de non infériorité de 30 % a été choisie. Le nombre de sujets nécessaire calculé avant l'étude en prenant en compte les perdus de vue et une puissance suffisante était de 1300 patients par groupe.

III Population

De décembre 2013 à mai 2016, TROPICAL ACS a inclus 2610 patients, répartis entre le groupe contrôle (n=1306) et le groupe désescalade monitorée (n=1304). A l'issue du suivi de 12 mois, 53 et 57 patients ont été perdus de vue respectivement dans le groupe désescalade et le groupe contrôle.

A l'inclusion, l'âge moyen de la cohorte était de 59 ans, avec 20 % de femmes.

Le SCA ST+ était le mode de présentation dans la moitié des admissions. La voie radiale a été utilisée chez 57 % des patients, qui ont reçu en majorité des stents actifs (77%).

L'analyse par Multiplate a dépisté une hyperréactivité plaquettaire sous clopidogrel chez 511 (39%) patients du groupe désescalade monitorée et chez 188 patients (14%) du groupe contrôle sous prasugrel.

II Résultats

• Critère de jugement principal

Après 12 mois de suivi, il n'existe pas de différence sur le critère de jugement composite avec 7 % dans le groupe désescalade contre 9 % dans le groupe contrôle (HR 0,81 [95% CI 0,62-1,06], p non-infériorité=0,0004, p supériorité =0,12).

• Critères secondaires

Le taux d'hémorragie stade BARC2 ou supérieur était comparable dans les groupes contrôles et le groupe désescalade (5 % vs 6 % (HR 0,82 [95% CI 0,59-1,13]; p=0,23).

Quand on regarde uniquement les événements ischémiques – décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC – la désescalade thérapeutique n'a pas entraîné plus d'évènements que le groupe contrôle (3% vs 3% (HR 0,77 [95% CI 0,48-1,21]; p=0,25).

III Conclusion

L'étude Tropical-ACS a montré que le monitoring personnalisé de la fonction plaquettaire pour guider la désescalade précoce du traitement antiagrégant plaquettaire après un infarctus du myocarde était sûr et faisable. Bien qu'elle n'ait pas entraîné de sur-risque ischémique, cette stratégie n'a pas permis de réduire le nombre d'hémorragies, qui est la problématique principale posée par la bithérapie anti-thrombotique. Après **ARCTIC** et **ANTARCTIC**, il s'agit de la 3ème étude randomisée qui ne montre pas de bénéfice clinique du monitoring de la fonction plaquettaire, dont la mise en place peut-être par ailleurs coûteuse et compliquée. Ces résultats ont entraîné le maintien d'une indication de classe III avec un niveau de preuve A dans les recommandations ESC d'août 2017 pour les tests plaquettaires en routine.

Michel Zeitouni *CHU Pitié Salpêtrière*

Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al Lancet, 2017 Aug 25