

## VALIDATE-SWEDEHEART

Bivalirudin versus Héparin in ST- Segment and Non -ST Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in the Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies Registry Trial

### II Contexte et hypothèse

Trois études ont déjà évalué la bivalirudine contre l'héparine non fractionnée, sans association avec les anti-GP2B3A, dans les infarctus du myocarde et les résultats sont contradictoires. En outre, une méta-analyse a retrouvé dans le groupe bivalirudine, une diminution des saignements et de la mortalité à 30 jours, mais une élévation des thromboses intra-stent.

L'efficacité du traitement anticoagulant, qui permet de limiter les complications thrombotiques, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde traité par angioplastie n'est pas clairement étudiée, surtout avec l'utilisation des nouveaux anti-P2Y12.

L'étude VALIDATE fait partie des études randomisées nichées au sein du registre suédois SWEDEHEART, et a l'avantage de mieux refléter les conditions d'utilisation en routine clinique que la plupart des études randomisées traditionnelles.

### II Critères d'inclusion

- Patients de sexe masculin ou féminin de plus de 18 ans.
- Infarctus du myocarde avec (STEMI) ou sans (NSTEMI) sus-décalage du segment ST, traités par angioplastie.
- Traitement par Ticagrelor, Prasugrel, ou Cangrelor, en plus de l'aspirine.

### II Critères d'exclusion

- Utilisation d'un anti-GP2B3A,
- Saignement actif ou thrombopénie,
- HTA non contrôlée,
- Endocardite bactérienne,
- Insuffisance rénale sévère (DFG<30mL/min) ou hépatique,
- Administration > 5000UI d'héparine avant l'arrivée en salle de coronarographie ou > 3000UI durant l'angioplastie.

### II Plan d'étude et traitements étudiés

Cette étude est interventionnelle, multicentrique, phase 4, basée sur registre, randomisée, ouverte, et contrôlée. Les patients, inclus sans critère d'exclusion, sont randomisés pour recevoir juste avant l'angioplastie :

- soit de la bivalirudine (bolus 0,75mg/kg puis 1,75mg/kg/h),
- soit de l'héparine non fractionnée (70-100UI/kg).

### II Critères de jugement

- **Critères primaires** composites à 30 et 180 jours :

- ✓ décès toutes causes,
- ✓ infarctus du myocarde,
- ✓ saignement majeur selon la classification BARC (Bleeding Academic Research Consortium):
  - type 2 : saignement identifié,
  - type 3 : perte > 3g/dL d'hémoglobine, transfusion, tamponnade, saignement intracrânien ou oculaire,
  - type 5 : hémorragie fatale.

- **Critères secondaires** :

- ✓ Chacun des éléments constituant le critère primaire,
- ✓ Critère primaire dans la population STEMI,
- ✓ Critère primaire dans la population NSTEMI
- ✓ Accident vasculaire cérébral,
- ✓ Thrombose de stent.

### II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Les investigateurs ont estimé à 15,8%, le nombre d'évènements primaires à 180 jours. Le nombre de sujets nécessaires est estimé à 6000 patients pour fournir une puissance de 97,5% pour détecter un risque de 0,75.

Le risque alpha est de 0,05 et l'analyse est en intention de traiter.

## II Population

Recrutement de 6006 patients de Juin 2014 à Septembre 2016, dans 25 des 29 centres d'angioplastie primaire de Suède.

3004 patients ont été inclus dans le groupe bivalirudine et 3002 dans le groupe héparine.

## II Résultats

|                               | Bivalirudine<br>(n=3004) | Héparine<br>(n=3002) | p  |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------|----|
| Âge moyen (années)            | 68.0                     | 68.0                 | NS |
| Hommes (%)                    | 74.3                     | 72.5                 | NS |
| Tabagisme actif (%)           | 23.8                     | 23.7                 | NS |
| Diabète (%)                   | 16.3                     | 16.9                 | NS |
| HTA (%)                       | 51.8                     | 51.6                 | NS |
| IMC médian                    | 26.8                     | 26.9                 | NS |
| STEMI (%)                     | 50.0                     | 50.1                 | NS |
| Killip >= 2 (%)               | 3.6                      | 2.9                  | NS |
| Arrêt cardio-respiratoire (%) | 0.9                      | 0.7                  | NS |

| Critères primaires à J30     |     |     |      |
|------------------------------|-----|-----|------|
| - Décès toutes causes (%)    | 1.9 | 1.7 | 0.63 |
| - Infarctus du myocarde (%)  | 0.8 | 1.1 | 0.18 |
| - Saignement majeur (%)      | 5.1 | 5.6 | 0.32 |
| Critères secondaires         |     |     |      |
| Thrombose de stent J30 (%)   | 1.7 | 1.8 | 0.77 |
| AVC J30 (%)                  | 0.7 | 0.8 | 1.00 |
| - dont AVC Hémorragiques (%) | 0.2 | 0   | NS   |

| Critères primaires J180 (%) |     |     |      |
|-----------------------------|-----|-----|------|
| - Décès toutes causes (%)   | 2.9 | 2.8 | 0.76 |
| - Infarctus du myocarde (%) | 2.0 | 2.4 | 0.33 |
| - Saignement majeur (%)     | 8.6 | 8.6 | 0.98 |
| Critères secondaires        |     |     |      |
| Thrombose de stent J180(%)  | 1.9 | 2.0 | 0.78 |
| AVC J180 (%)                | 0.8 | 0.8 | 1.00 |
| - AVC Hémorragiques (%)     | 0.2 | 0   | NS   |

Le critère primaire n'est pas différent entre la bivalirudine et l'héparine à 30 jours (216 versus 241, HR = 0.89 (0.74-1.07), p= 0.21) ou à 180 jours (369 versus 383, HR = 0.96 (0.83-1.10), p = 0.54).

Il n'existe également pas de différence statistiquement significative entre les deux bras en termes de thrombose de stent, d'accident vasculaire cérébral ou sur chacun des composants du critère primaire à J30 ou J180.

Tous les résultats sont comparables entre les STEMI et NSTEMI.

## II Conclusion

Chez les patients qui présentent un infarctus du myocarde traité par angioplastie la bivalirudine ne diminue pas le risque de mort, la récurrence d'infarctus ou les saignements majeurs par rapport à l'héparine non fractionnée.

**Thomas Levasseur CHU Reims**



Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, et al. Bivalirudin versus Heparin monotherapy in Myocardial Infarction N.Engl J Med 2017 September 21