

## ANTARCTIC

### Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel after stenting in patients Aged $\geq 75$ years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis and Ischemic Complications

Etude du groupe ACTION, Gilles Montalescot, la Pitié, Lancet 2016.

## II Contexte et hypothèse

Les patients âgés sont à haut risque ischémique et hémorragique. Le monitoring de la fonction plaquettaire offre la possibilité d'individualiser l'inhibition plaquettaire pour améliorer la balance bénéfice risque du traitement antiagrégant plaquettaire. Le but de l'étude et de tester si l'évaluation de la fonction plaquettaire par le VERIFY NOW avec ajustement du traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients âgés traités pour un SCA permet d'améliorer leur pronostic. L'étude ARTIC en 2012 n'avait pas montré de bénéfice du monitoring de la fonction plaquettaire mais les critiques étaient que les patients étaient à faible risque (angioplastie programmée, peu de personnes âgées).

ANTARTIC est une étude ouverte contrôlée randomisée multicentrique, de supériorité, menée dans 35 centres français incluant des patients de plus de 75 ans traités par angioplastie avec pose de stent (nu ou actif) dans le cadre d'un SCA ST+, non ST+ ou d'un angor instable. Les patients ont été randomisés pour recevoir après l'angioplastie soit 5 mg de prasugrel tous les jours sans monitoring de la fonction plaquettaire (bras standard), soit 5mg de prasugrel avec mesure du PRU 14 jours et 28 jours après l'initiation du traitement et adaptation thérapeutique à 2 reprises en fonction du résultat :

- poursuite du même traitement
- ou augmentation de dose à 10 mg de prasugrel si inhibition plaquettaire insuffisante
- ou arrêt du prasugrel et switch par du clopidogrel en cas d'inhibition trop importante des plaquettes.

## II Critères de jugement

- **Le critère de jugement principal** était un score composite d'évènements cardiovasculaires comprenant : décès, infarctus du myocarde, AVC, thrombose de stent, revascularisation urgente ou saignement 12 mois après randomisation.
- **Le critère de jugement secondaire** était un score composite de complications ischémiques (AVC, IDM, thrombose de stent) à 12 mois.
- **Déroulement de l'essai** : 877 patients ont été randomisés entre le 27 mars 2012 et le 19 mai 2015 pour permettre une puissance statistique de 80% et pour détecter une différence de risque relatif de 60%. Les calculs ont été basés sur un score d'évènements de 20% pour le critère primaire et de 10% pour le critère secondaire à 12 mois.

## II Population

Les 2 populations étaient superposables en termes d'âge (âge médian 80 ans), de facteurs de risque, de fonction rénale (avec un DFG à l'admission de 55 mL/min dans les 2 groupes). Trente cinq pourcent des patients avaient un SCA avec ST+, presque la moitié un SCA sans sus décalage et 20% d'angor instable, sans différence significative entre les 2 groupes.

La sévérité de l'atteinte coronaire était superposable dans les 2 groupes avec environ 20% de patients tritronculaires dans chacun des groupes.

	Groupe contrôle (n=442)	Groupe monitoring
Age médian (années)	81	80
Femmes (%)	22,9	26,3
Diabète (%)	28	28
Hypertension (%)	72	72
Antécédent d'infarctus	15	19
Antécédent d'insuffisance	3	6
Antécédent d'angioplastie	26	24
Artériopathie périphérique	9	10
STEMI (%)	34	35
NSTEMI (%)	50	46
Killip III/IV	6	6

## II Résultats

Dans le bras monitoré, 42 % des patients avaient une inhibition plaquettaire adéquate. Au total, le traitement a été adapté chez 45% des patients avec

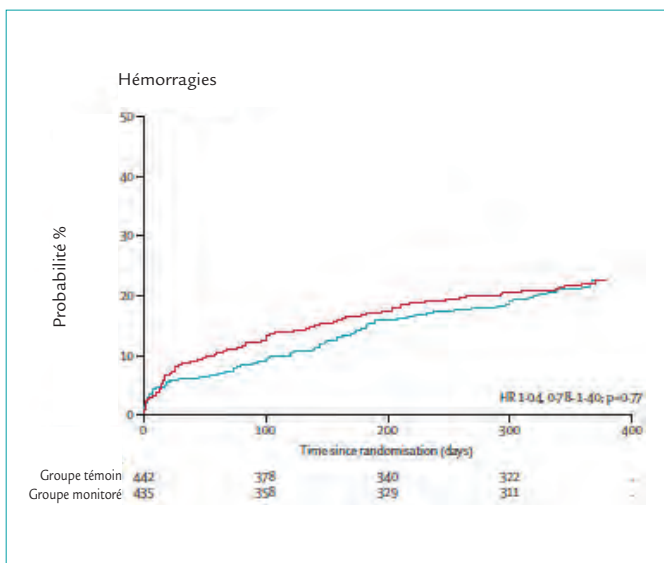
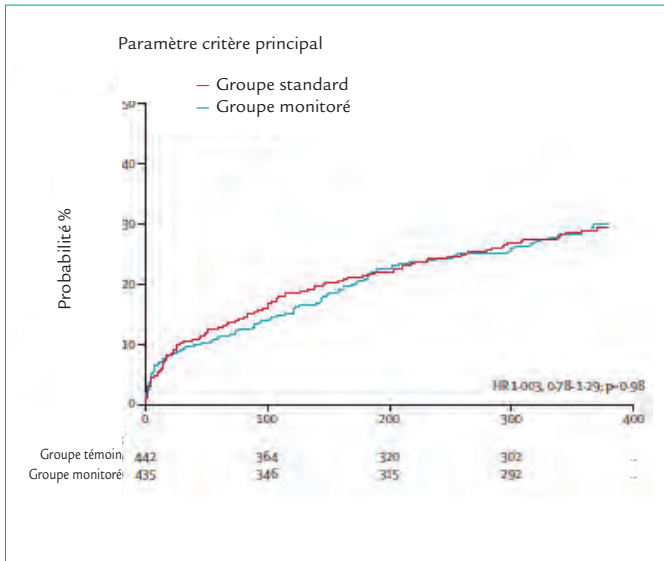
- 55% des patients qui sont restés à la dose de 5 mg par jour.
- 4% de patients chez qui le prasugrel a été augmenté à 10mg.
- 39% des patients mis sous plavix,

**A 12 mois**, le critère de jugement principal était atteint chez 28% des patients dans chaque groupe, sans différence significative. Le taux d'évènements ischémiques et hémorragiques était superposable dans les 2 groupes.

**Olivier Varenne Hôpital Cochin Paris**

La mortalité totale était de 4% dans le groupe standard, et de 5% dans le groupe monitoré (ns), les décès cardiovasculaires représentaient 2% des patients dans le groupe non monitoré versus 3% (ns).

Le taux de récurrence d'infarctus était de 7 et 8% en faveur du groupe monitoré (ns) et il y a eu 1% de thrombose de stent dans chaque groupe.



L'étude ANTARCTIC était une étude très attendue. Elle testait, une nouvelle fois, l'idée assez séduisante d'adapter à chaque patient, le traitement antiplaquettaire afin d'optimiser le risque ischémique et de saignements. Donner aux patients «résistants» à activité antiplaquettaire résiduelle trop élevée des antiplaqueurs plus puissants, ou à une plus forte posologie, mais également donner de plus faibles doses ou donner un anti plaquettaire moins puissant, à ceux des patients qui répondent trop bien aux antiplaqueurs et qui sont donc potentiellement exposés à un risque supérieur de saignement.

Cette stratégie avait déjà été testée dans l'étude ARCTIC et s'était soldée par un échec (HR 1,13; IC95% 0,98-1,29) dans une population stable de patients à faible risque et en utilisant principalement le clopidogrel.

Dans ANTARCTIC, la population des patients de plus de 75 ans était particulièrement attractive, car il s'agit d'une population à risque élevée, exposée à la fois aux complications ischémiques, et aux complications hémorragiques.

Le message le plus simple est que cette stratégie de traitement adapté à chacun n'est pas bénéfique pour les patients, ni en termes de réduction du risque ischémique, ni en termes de réduction du risque hémorragique (HR 1.003, IC95% 0,78-1.29 ; p=0,98). Une stratégie adaptée ne s'associe à aucun bénéfice en termes de réduction des thromboses de stents, aucune réduction du risque de saignement (TIMI major, GUSTO severe or moderate, ou STEEPLE major). Aucun sous-groupe de patients ne semble tirer un bénéfice potentiel de cette approche (homme vs. femme, poids < ou ≥60kg, ST+ vs ST-, clearance de la créatinine ≤ ou > 30ml/mn).

Ces résultats décevants sont plutôt un aveu de faiblesse des tests fonctionnels de fonction plaquettaire, car dans cette étude, près de la moitié (41,8%) des patients étaient identifiés comme mauvais ou trop bons répondeurs. La stratégie «adaptation» était donc une vraie stratégie ou les traitements antiplaqueurs étaient modulés en fonction de la réponse aux tests. La stratégie conventionnelle (contrôle) était, il faut le noter, une stratégie où 92,8% ont reçu du prasugrel (5mg) ce qui n'est pas le cas le plus fréquent dans cette population de patients âgés.

On peut donc conclure de cette étude, que les patients de plus de 75 ans présentant un syndrome coronaire aigu, peuvent être traités par une association aspirine et prasugrel (5mg) en dehors des contre indications habituelles. Il n'y a aucun bénéfice pour le patient, à adapter ce traitement anti P2Y12 sur les tests de fonction plaquettaire.

De plus, il n'y a à ce jour, aucune utilité des tests de fonctions plaqueurs en pratique clinique (chez des patients à risque, avant d'interrompre un des deux antiplaqueurs, avant chirurgie...).

La durée et le choix du traitement antiplaquettaire demeure l'objet de nombreux débats.

## II Conclusion

Le monitoring de la fonction plaquettaire avec adaptation du traitement antiagrégant plaquettaire ne permet pas d'améliorer le pronostic des patients de plus de 75 ans, pris en charge par angioplastie dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu.

**Héloïse Prigent, Paris**