

# 1<sup>ère</sup> Newsletter 2020, le 18 février 2020

---

Chers amis, nous débutons l'année 2020 en nous intéressant plus particulièrement à la prévention neurovasculaire. Nous présentons [une première étude publiée en janvier dans le New England Journal of Médecine par l'équipe de neurologie de l'hôpital Bichat](#) puis [une sous-étude de l'essai désormais bien connu COMPASS concernant la prévention secondaire post-infarctus cérébral](#). Nous terminerons cette newsletter par [une étude pharmacologique de phase II sur un traitement inhibiteur de la lipoprotéine a \(Lpa\)](#). Bonne lecture !

1. Etude « Treat Stroke to Target » : intérêt d'un taux de LDLc à 0,7 g/L vs. 1 g/L en cas d'infarctus cérébral avec athérosclérose démontrée

*Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020;382:9. doi:10.1056/NEJMoa1910355.[1]*

**Lien :** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910355>

## **Objectif :**

Si l'utilisation de statines a été démontrée à de nombreuses reprises comme diminuant le risque de récurrence d'un infarctus cérébral d'origine athéromateuse, la question de l'objectif cible de LDL cholestérol (LDLc) reste discutée. L'objectif est ici **de comparer 2 cibles de LDLc : inférieur à 0,7 g/L (1,8 mmol/L) ou dans une fourchette entre 0,9 g/L (2,3 mmol/L) et 1,1 g/L (2,8 mmol/L)**, en utilisant des statines et, si besoin, de l'ézetimibe.

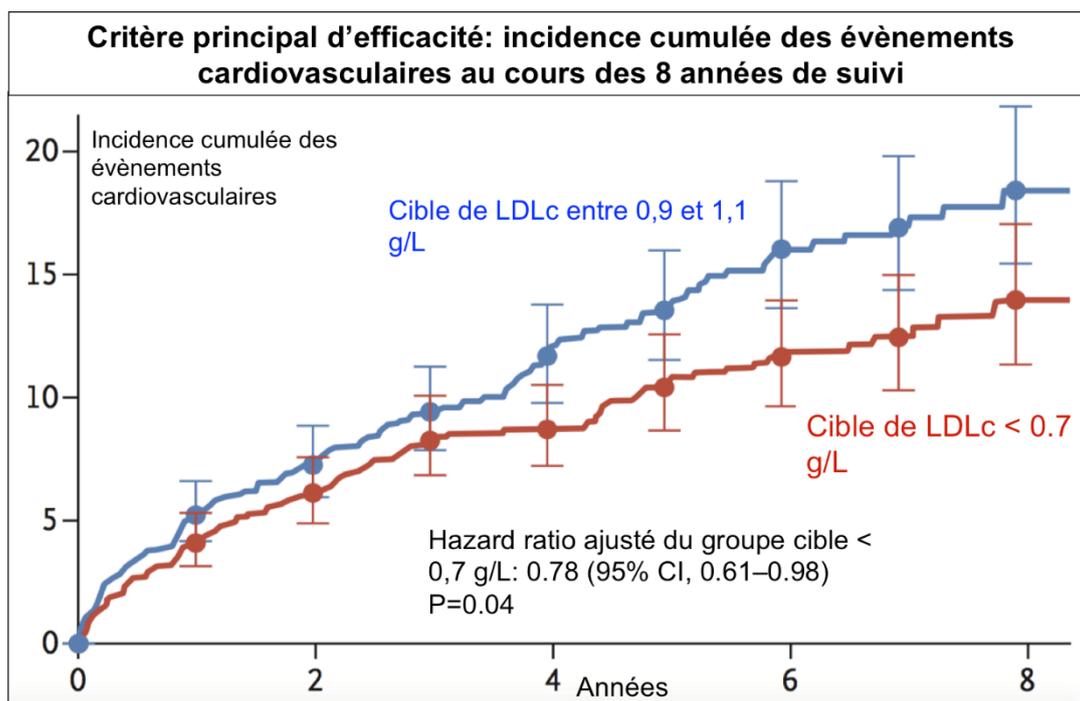
## **Méthodes :**

Il s'agit bien sûr d'un essai multicentrique randomisé, sans utilisation de placebo, incluant des patients avec infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire datant de moins de 15 jours. **Tous les patients présentaient soit des signes d'athérosclérose des axes cérébrovasculaires** (sténose carotidienne, vertébrale, intracrânienne ou plaque de la crosse aortique de plus de 4 mm) mais les patients avec **athérosclérose coronarienne seule** (antécédents de revascularisation myocardique) étaient également inclus. Afin d'atteindre la cible de LDLc souhaitée, les patients ont reçu **une statine, de l'ézetimibe, ou les deux**. Le critère d'évaluation principal, composite, incluait **l'infarctus cérébral, l'infarctus du myocarde, une revascularisation coronaire ou carotidienne urgente, et le décès d'origine cardiovasculaire**.

## **Résultats :**

Au cours d'un suivi médian de 3,5 ans, 1430 ont été affectés à chaque groupe cible de LDLc. A partir d'un taux initial de 1,35 g/L (3,5 mmol/L) dans les 2 groupes, les taux cibles ont été atteints, respectivement à 0,65 g/L et 0,96 g/L. Malheureusement, l'essai a été interrompu avant les objectifs proposés d'évènements cardiovasculaires (seulement 277 évènements sur 385 prévus). **Toutefois, 121 évènements (8,5 %) ont été constatés dans le groupe <0,7g/L vs. 156 (10,9 %) dans le groupe à 1 g/L (intervalle de confiance à 95 %, 0,61 à 0,98 ; P=0,04)** (Figure). Par ailleurs, aucune différence n'a été constatée concernant les hématomes cérébraux, particulièrement scrutée en raison d'un possible sur-risque d'hématome cérébral liée à l'abaissement du LDLc [3,4], et sur l'incidence du diabète.

Figure 2. D'après Amarenco P et al. [1]. Critère principal d'efficacité de l'étude Treat Stroke to target.



#### **Conclusion :**

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT, chez un patient présentant une athérosclérose manifeste, soit cérébrovasculaire soit coronarienne, **une cible de LDL inférieure à 0,7 g/L semble préférable à une cible plus élevée en raison d'un plus faible taux d'événements cardiovasculaires.**

#### 2. Etude COMPASS : analyse de la réduction des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sous faible dose de rivaroxaban et aspirine

Sharma, M., Hart, R. G., Connolly, S. J., Bosch, J., Shestakovska, O., Ng, K. K. H., et al. (2019). Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation* 139, 1134–1145. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864. [2].

**Lien :** <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864>

#### **Objectif :**

Les infarctus cérébraux ont constitué une part du critère composite principal d'efficacité qui a été particulièrement diminué par la prise de rivaroxaban lors de **l'étude COMPASS**, désormais bien connue pour avoir montré l'efficacité d'une **faible dose de rivaroxaban** (2,5 mg matin et soir) **en plus de l'aspirine** en prévention secondaire cardiovasculaire. Cet article reprend les détails de cet essai thérapeutique en se focalisant sur les infarctus cérébraux et leurs caractéristiques.

#### **Méthodes :**

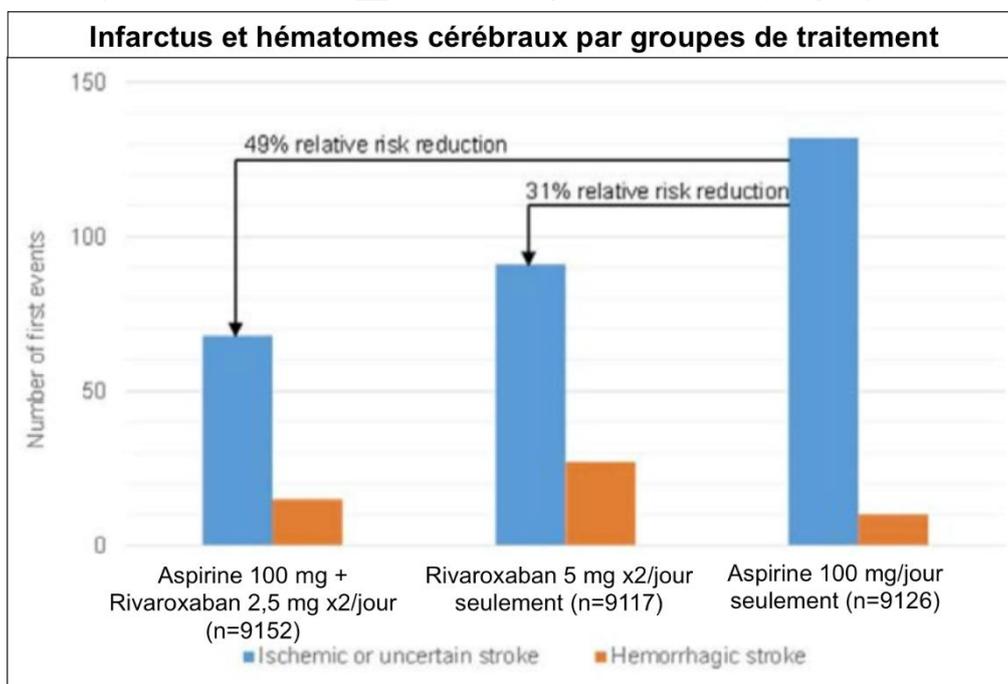
Pour rappel, les 27395 patients (âge moyen 68,2 ans) présentaient **soit une coronaropathie ou une artériopathie périphérique stable** et ont été randomisé en 3 groupes de taille équivalente : soit de l'aspirine 100 mg/jour seulement, soit de l'aspirine + rivaroxaban 5 mg x 2/jour, soit de l'aspirine + rivaroxaban 2,5 mg x 2/jour. Donnée importante concernant les AVC, les patients avec **hématome**

**cérébral, infarctus lacunaire ou infarctus de moins d'1 mois** (considéré comme à haut risque d'hémorragie intracrânienne) ont été exclus.

**Résultats :**

Avec un suivi moyen de **23 mois**, **291 infarctus cérébraux et 52 hématomes cérébraux ont été constatés**. Comme montré en figure 1, les infarctus cérébraux étaient significativement plus faibles dans le groupe rivaroxaban + aspirine vs. aspirine seule (**83 [0,9% par an] contre 142 [1,6% par an]; p<0,0001**). Parmi eux, les infarctus cryptogéniques ont été réduits de près de la moitié (68 vs. 132 ; p<0,0001) dans les groupes avec rivaroxaban. La survenue d'un AVC invalidant (échelle de Rankin entre 3 et 6) a été réduit par la combinaison aspirine + rivaroxaban (32 [0,3% par an] contre 55 [0,6% par an], p=0,01). On retrouve mes prédicteurs indépendants de l'AVC : antécédent d'accident vasculaire cérébral (le plus important), hypertension, âge, diabète et origine asiatique.

Figure 1. D'après Sharma M et al. [2]. Nombre d'infarctus cérébraux par groupe de traitement.



**Conclusion :**

**Le rivaroxaban 2,5 mg x/2 jour, associé à l'aspirine**, est une option thérapeutique importante pour la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant une d'athérosclérose symptomatique, à l'exclusion du post-AVC immédiat (patients exclus de l'étude).

3. Etude AKCEA-APO(a)-LRx: évaluation d'une nouvelle cible thérapeutique dans la baisse de la lipoprotéine (a)

Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif J-C, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55. doi:10.1056/NEJMoa1905239. [5]

Lien : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1905239>

### **Objectif :**

La lipoprotéine a, Lp(a), est une part du LDLc liée à l'apolipoprotéine A. Cette lipoprotéine, possède des effets thrombogènes et athérogènes[6]. Elle serait un facteur de risque de maladies cardiovasculaires ainsi qu'un promoteur de la calcification valvulaire aortique. Actuellement, le dosage de la Lp(a) peut être utilisé comme un indicateur de risque mais il n'existe à ce jour aucun traitement permettant de diminuer son taux.

Le développement des oligonucleotides anti-sens permet désormais de cibler la synthèse de certaines protéines. Ainsi, l'**AKCEA-APO-L (APO-L)** a été créé comme induisant la destruction intracellulaire de l'ARN messager de l'apolipoprotéine A dans les hépatocytes. Il en résulte l'absence de synthèse de Lp(a). A partir des premiers travaux in-vitro et de phase I, l'étude présentée est désormais la phase II du développement pharmacologique, avec l'objectif de **déterminer l'efficacité de l'AKCEA-APO-L (APO-L) dans la réduction de la Lp(a), sans évaluer son effet dans la réduction des événements cardiovasculaires.**

### **Méthodes :**

L'essai est multicentrique, randomisé contre placebo avec comparaison de différentes doses d'APO-L chez 286 patients en prévention secondaire cardiovasculaire, et avec un taux de Lp(a) minimal de 60mg/dL (150 nmol/L). Chaque patient recevait des injections d'APO-L (20mg par mois, 40mg par mois, 60mg par mois, 20mg toutes les 2 semaines ou 20mg par semaine) ou de PLACEBO pendant 6 mois à 1 an. Le critère de jugement principal était le **pourcentage de baisse de la Lp(a) à 6 mois**, les patients poursuivaient le suivi pour un total d'1 an pour évaluer la tolérance du traitement.

### **Résultats :**

286 patients ont eu un suivi moyen de 31 mois. Le taux initial moyen de Lp(a) était de 204,5 à 246,6 nmol/L. Le pourcentage moyen de réduction de la Lp(a) à 6 mois était de **35% sous traitement de 20 mg/mois, 56% pour 40 mg/mois, 58% pour les 20mg/2 semaines, 72% pour 60mg/mois** et enfin **80% pour 20mg/semaine, vs. 6% contre placebo**, avec une différence significative pour tous les groupes contre placebo.

Le traitement a été bien toléré, sans effet indésirable significatif contre placebo. L'effet le plus observé dans les deux groupes étant les réactions au site d'injection.

### **Conclusion :**

L'AKCEA-APO-L est un traitement efficace pour réduire la Lp(a), de manière dose dépendante chez des patients avec une maladie cardiovasculaire avérée et avec une bonne tolérance. Nous attendons désormais les études évaluant l'intérêt ou non de cette nouvelle cible thérapeutique en pathologie cardiovasculaire.

Guillaume Goudot, Lina Khider, Estelle Couderc, Tristan Mirault, Emmanuel Messas, Joseph Emmerich

### **Références**

- [1] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020;382:9. doi:10.1056/NEJMoa1910355.
- [2] Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH, et al. Stroke Outcomes in the

- COMPASS Trial. *Circulation* 2019;139:1134–45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.
- [3] Teoh RJJ, Huang C-J, Chan CP, Chien L-Y, Chung C-P, Sung S-H, et al. Does statin increase the risk of intracerebral hemorrhage in stroke survivors? A meta-analysis and trial sequential analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419864830. doi:10.1177/1756286419864830.
- [4] Kim BJ, Lee S-H, Ryu W-S, Kang BS, Kim CK, Yoon B-W. Low level of low-density lipoprotein cholesterol increases hemorrhagic transformation in large artery atherothrombosis but not in cardioembolism. *Stroke* 2009;40:1627–32. doi:10.1161/STROKEAHA.108.539643.
- [5] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif J-C, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55. doi:10.1056/NEJMoa1905239.
- [6] Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953–75. doi:10.1194/jlr.R071233.