

## 2<sup>ème</sup> Newsletter 2020, le 28 octobre 2020

---

Chers amis, après une longue interruption cette année 2020 en raison de la COVID19, nous reprenons les newsletters. Bien que la plupart des congrès aient été annulés, celui de l'ESC a été maintenu sous un format en ligne uniquement.

Nous vous proposons un résumé de trois études particulièrement importantes pour notre groupe aorte vaisseaux périphériques :

- [l'étude LoDoCo2, évaluant la colchicine en prévention des événements cardiovasculaire,](#)
- [l'étude VOYAGER PAD poursuivant l'étude COMPASS chez le patient avec AOMI revascularisée](#)
- [et enfin l'étude THALES, évaluant le traitement par ticagrelor + aspirine après infarctus cérébral mineur.](#)

Bonne lecture !

### 1. Etude LoDoCo2 : évaluation de la colchicine dans la réduction des évènements ischémiques chez le patient coronarien

*Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med 2020;NEJMoa2021372. doi:10.1056/nejmoa2021372. [1]*

**Lien :** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021372>

#### **Introduction :**

L'utilisation de thérapeutiques immunomodulatrices ou anti-inflammatoires en prévention des complications de l'athérosclérose est particulièrement mise en avant ces dernières années depuis l'étude **CANTOS** ayant évalué l'intérêt du Canakinumab, anticorps anti-IL1 $\beta$  [2], bien qu'aucun traitement ne soit à ce jour disponible dans cette indication. Parmi les traitements possibles, l'utilisation d'une faible dose de colchicine semble prometteuse en raison de 2 études déjà publiées : la première, **COLCOT** (2366 patients traités par colchicine), ayant retrouvé un bénéfice de la colchicine après un infarctus du myocarde récent [3], et ensuite **LoDoCo** (282 patients traités par colchicine) pour les patients avec un syndrome coronarien chronique [4]. Ces deux études retrouvent une réduction modeste des événements cardiovasculaires liés à la colchicine. L'objectif de l'étude LoDoCo2 est de confirmer ce résultat au sein d'un plus large essai multicentrique.

#### **Méthodes :**

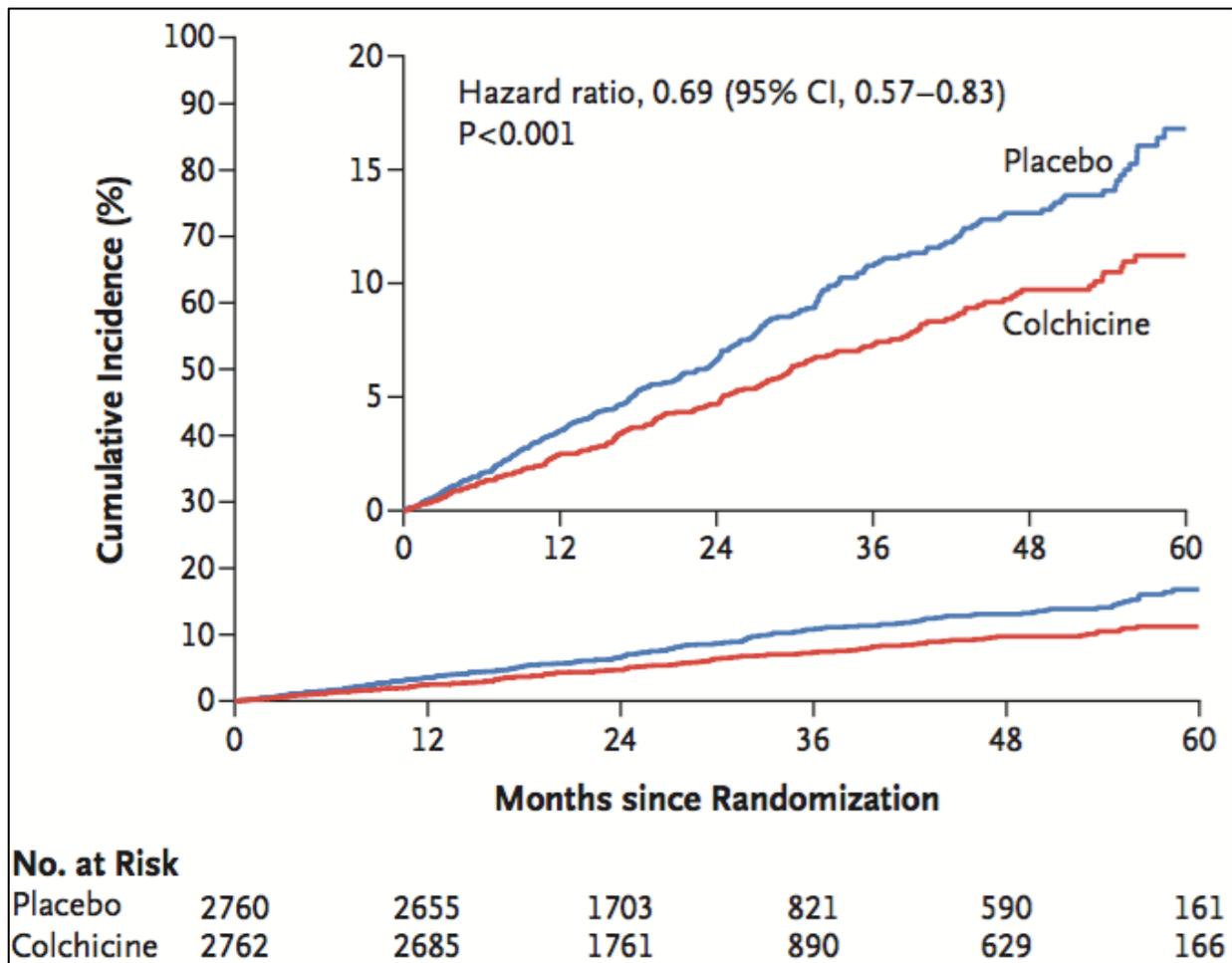
Essai thérapeutique en double aveugle, avec soit **colchicine 0,5 mg par jour** (2762 patients), soit **placebo** (2760) chez des patients avec syndrome coronarien chronique. Le critère principal d'efficacité est composite, incluant **la mortalité cardiovasculaire, les syndromes coronariens aigus, les infarctus cérébraux, ainsi que toute revascularisation myocardique** avec preuve d'ischémie.

#### **Résultats :**

L'âge moyen est de 65,8 ans avec 15% de femmes. L'utilisation d'un traitement hypolipémiant était largement utilisé (96,7 % des patients) ainsi qu'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant (seulement 5 patients sans traitement antithrombotique dans l'étude). L'inclusion de patients avec une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs n'est pas mentionnée dans l'article. Avec une durée de suivi médiane de **28,6 mois**, le critère principal d'efficacité est significativement plus

faible sous colchicine (**187 évènements vs. 264 avec placebo,  $p < 0,001$** ). Le critère secondaire d'efficacité incluant les mêmes évènements que le critère principal à l'exception des revascularisations myocardiques est également significativement plus faible sous colchicine (115 évènements vs. 157,  $p = 0,007$ ). Parmi les composantes du critère composite outre les revascularisations coronaires c'est l'incidence d'un nouvel infarctus du myocarde qui était significativement réduite. A noter que la mortalité non cardiovasculaire était légèrement supérieure sous colchicine, bien que non significativement, **avec un taux similaire d'incidence des cancers**.

Figure 1. Critère principal d'efficacité de l'étude LoDoCo2. D'après Nidorf SM et al. [1].



#### Conclusion :

Les résultats de cet essai restent dans la continuité des études précédentes (COLCOT et LoDoCo), retrouvant un bénéfice d'un traitement par colchicine sur la réduction des évènements cardiovasculaires chez le patient coronarien stable. Bien qu'il s'agisse d'une étude centrée sur le patient avec cardiopathie ischémique, nous avons choisi cet article pour la newsletter de notre groupe en raison des conséquences potentiellement importantes chez nos patients polyvasculaires avec de nombreuses lésions d'athérosclérose inflammatoire. L'intérêt de la colchicine dans cette population à très haut à risque coronaire doit toutefois être démontré.

## 2. Etude VOYAGER PAD : poursuite de l'étude COMPASS (faible dose de rivaroxaban et aspirine) en cas d'AOMI avec revascularisation

*Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med 2020;382:1994–2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052. [5]*

**Lien :** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2000052>

### **Objectif :**

Les patients artéritiques présentent un risque élevé de complications vasculaires après revascularisation artérielle périphérique, en particulier d'ischémie aiguë de membre. Dans un premier temps, l'étude COMPASS a montré l'efficacité d'une faible dose de **rivaroxaban (2,5mg deux fois par jour) en plus de l'aspirine 100mg/j** en prévention secondaire cardiovasculaire. L'objectif ici est de démontrer que **le même schéma thérapeutique, diminue le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez des patients avec une AOMI symptomatique revascularisée.**

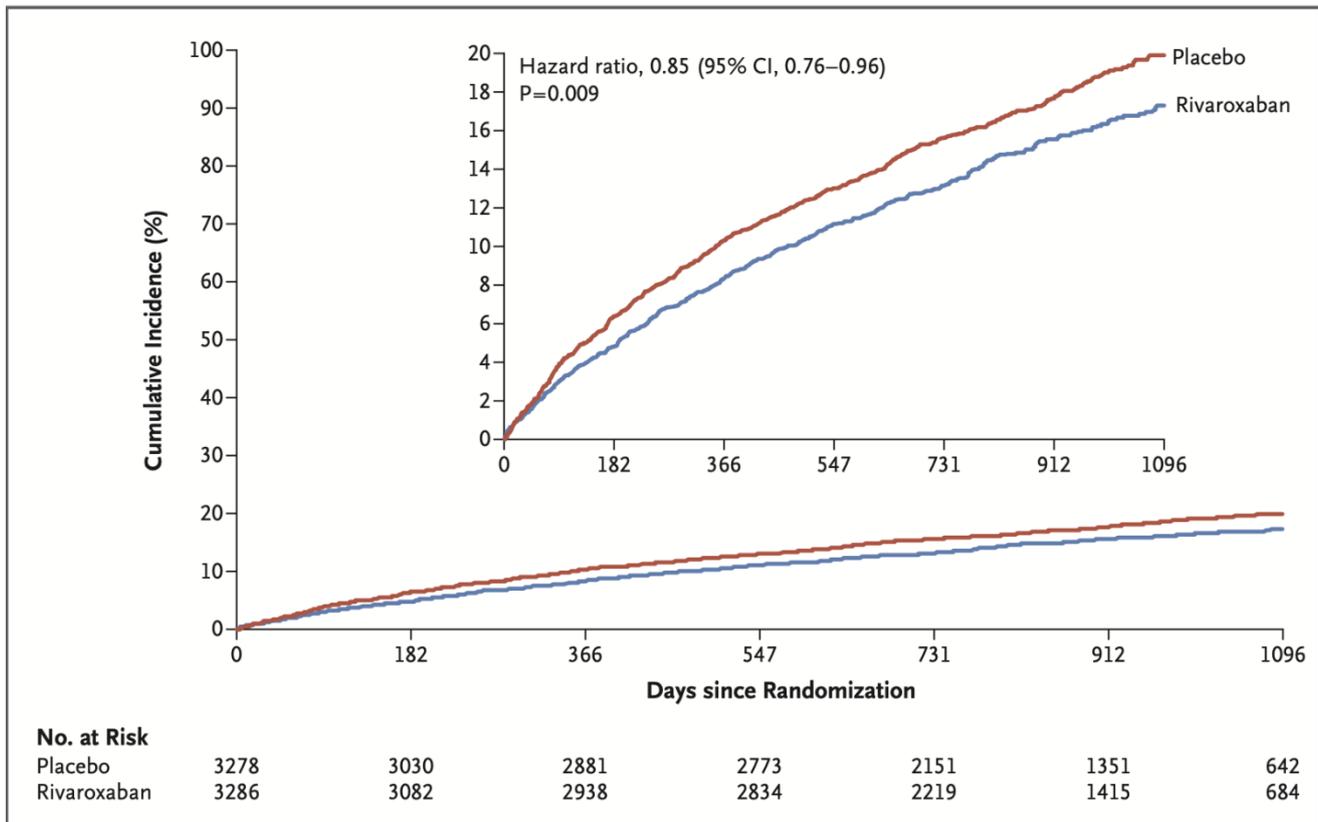
### **Méthodes :**

Il s'agit d'un **essai randomisé multicentrique**, incluant 542 sites dans 34 pays, **en double aveugle**. Le rivaroxaban à la dose de 2,5mg matin et soir était testé **contre un placebo, associés à de l'aspirine 100 mg une fois par jour**. Les patients éligibles avaient au moins 50 ans, avec une AOMI documentée (symptômes, preuves anatomiques et hémodynamique). En outre pour être éligibles, ces patients devaient avoir eu une revascularisation des membres inférieurs avec succès dans les 10 jours précédents. Les patients étaient exclus s'ils étaient cliniquement instables, s'ils présentaient un risque accru de saignement ou s'ils prenaient ou commençaient des traitements concomitants interdits, comme par exemple un traitement par clopidogrel prolongé plus de 6 mois. **Le critère de jugement principal d'efficacité est un critère composite, qui incluait la survenue d'ischémie aiguë de membre, d'amputation majeure vasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou de décès d'origine cardiovasculaire.** Le critère de jugement principal de sécurité était l'hémorragie majeure définie selon la classification de la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde (TIMI). Les hémorragies majeures selon la société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) faisaient partie des critères secondaires.

### **Résultats :**

Au cours d'un suivi médian de 28 mois, 3286 patients ont été inclus dans le groupe rivaroxaban et 3278 dans le groupe placebo. Une réduction moyenne de 15% des événements du critère composite **dans le groupe rivaroxaban, a été observée (508 (17,3% vs. 584 (19,9%), hazard ratio 0,85 (95% CI, 0,76-0,96) p=0,009.**

Figure 2. D'après Bonaca MP et al. Critère principal composite d'efficacité de l'étude VOYAGER PAD [5].



Parmi les composantes du critère composite, seule une réduction de 33% des ischémies aiguës dans le groupe rivaroxaban était statistiquement significative. Enfin, augmentation non significative des hémorragies majeures selon TIMI ( $p=0.07$ ) mais +42% selon ISTH ( $p=0.007$ ).

#### **Conclusion :**

**Le rivaroxaban à faible dose 2,5mg deux fois par jour associé à de l'aspirine 100mg par jour est associé à une diminution significative de l'incidence des ischémies aiguës après revascularisation au prix d'une augmentation du risque hémorragique.**

### 3. Étude Thalès: évaluation du ticagrelor en plus de l'aspirine après un infarctus cérébral non cardioembolique

Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207–17. doi:10.1056/NEJMoa1916870. [6]

**Lien :** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916870>

#### **Objectif :**

Bien qu'une double antiagrégation plaquettaire semble permettre une réduction des infarctus cérébraux liés à l'athérosclérose à la phase initiale post AVC, le ticagrelor est peu utilisé en pathologie

neurovasculaire du fait de l'étude SOCRATES, publiée en 2016, qui n'avait pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation du ticagrelor seul en comparaison à l'aspirine seule [8]. Actuellement, seul le clopidogrel est utilisé en double antiagrégation plaquettaire post-AVC dans les cas spécifiques d'infarctus avec plaque emboligène ou en cas d'infarctus mineur (études CHANCE puis POINT [9,10]). L'objectif est donc d'évaluer cette fois **l'association du ticagrelor à l'aspirine après un infarctus cérébral mineur**.

#### **Méthodes :**

Dans cet essai multicentrique randomisé en double aveugle, les patients étaient inclus dans la phase initiale **(dans les 24h) post-infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire (AIT)**, en ayant préalablement exclu les causes cardioemboliques. L'infarctus devait être considéré comme peu invalidant, défini par un score NIHSS  $\leq 5$ . Les patients recevaient de manière aléatoire soit **ticagrelor 90 mg matin et soir soit placebo en plus de l'aspirine 75 ou 100 mg** (après une dose de charge). Le **critère principal d'efficacité était la récurrence d'un infarctus cérébral ou le décès du patient dans les 30 jours**.

#### **Résultats :**

5523 patients ont reçu le ticagrelor + aspirine et 5493 l'aspirine + placebo. Le critère principal d'efficacité est survenu chez **303 (5,5%) patients sous ticagrelor vs. 362 (6,6%) sous aspirine (HR 0,83 [0,71–0,96] p=0.02)**. Les AVC ischémiques étaient les plus réduits sous double antiplaquettaire (-21%, p= 0,004). Il n'y avait pas de modification dans la gravité des infarctus cérébraux survenus (pas de modification du score d'incapacité et absence de réduction de la mortalité à 30 jours). Enfin, 28 événements hémorragiques graves sont survenus sous ticagrelor vs. 7 sous aspirine, soit un risque hémorragique significativement plus élevé (p=0.001).

#### **Conclusion :**

**La bithérapie par ticagrelor + aspirine a montré sa supériorité sur l'aspirine seule en cas d'infarctus cérébral mineur ou AIT avec réduction des AVC à 30 jours sans bénéfice sur la mortalité.** Ce résultat est contrebalancé par l'augmentation des hémorragies graves, bien que peu nombreuses. Ce résultat ne permet cependant pas de comparer le ticagrelor au clopidogrel, largement utilisé en association à l'aspirine à la phase initiale des infarctus mineurs ou AIT. Il manque également les résultats à plus long terme.

Guillaume Goudot, Grégoire Détriché, Tristan Mirault, Lina Khidet, Emmanuel Messas, Joseph Emmerich

## Références

- [1] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021372. doi:10.1056/nejmoa2021372.
- [2] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- [3] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380:752–62. doi:10.1056/nejmoa1809798.
- [4] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
- [5] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
- [6] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052.
- [7] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207–17. doi:10.1056/NEJMoa1916870.
- [8] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35–43. doi:10.1056/NEJMoa1603060.
- [9] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11–9. doi:10.1056/NEJMoa1215340.
- [10] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215–25. doi:10.1056/NEJMoa1800410.