

ODYSSEY Cardiovascular Outcomes :

Alirocumab in patients after acute coronary syndrome

L'étude ODYSSEY Cardiovascular Outcomes était sans doute l'étude la plus attendue lors du congrès de l'American College of Cardiology.

II Contexte et hypothèse

Ils s'agit de l'étude pivot évaluant l'intérêt de l'alirocumab, un anticorps monoclonal humain antagoniste de PCSK9, chez des patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu récent.

L'hypothèse de l'essai était qu'un traitement par alicumab, en plus d'un traitement par une statine à dose maximale tolérée améliorerait le pronostic des patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu, en réduisant très fortement le niveau de LDL-cholestérol.

II Critères d'inclusion et exclusion

- Patients âgés d'au moins 40 ans
- Ayant présenté un syndrome coronaire aigu (infarctus ou angor instable) un à 12 mois avant la randomisation
- Recevant une statine à forte dose (atorvastatine 40 ou 80 mg ; rosuvastatine 20 ou 40 mg) ou la dose maximale tolérée de l'un de ces 2 médicaments
- Avec un contrôle des lipides sous traitement non optimal :
 - ▶ LDL-c \geq 0,70 g/l ou
 - ▶ Non HDL-c \geq 1,00 g/L ou
 - ▶ Apolipoprotéine B \geq 0,80 g/L

Les principaux critères d'exclusion sont classiques : HTA incontrôlée ; insuffisance cardiaque classe III ou IV ; FEVG <25 % ; antécédent d'AVC hémorragique ; triglycérides > 4,00 g/L ; utilisation de fibrates autres que le fénofibrate ; récurrence de SCA moins de 2 semaines avant la randomisation ; revascularisation coronaire moins de 2 semaines avant, ou planifiée après la randomisation ; transaminases hépatiques > 3 fois la limite supérieure ; hépatite B ou C ; CPK >3 fois la limite supérieure ; eGFR <30mL/min/1,73 m² ; test de grossesse positif.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude en double aveugle contre placebo.

Période de run-in de 2 à 16 semaines sous statine à dose

maximale tolérée, avec critère lipidique rempli au terme de la phase de run-in

Randomisation entre alicumab ou placebo (injection sous-cutanée toutes les 2 semaines)

Adaptation du dosage d'alirocumab (75 à 150 mg) pour obtenir un LDL entre 0,25 et 0,50 g/L

II Critères de jugement

- CRITÈRE PRINCIPAL
décès coronaire, infarctus non fatal, AVC ischémique, angor instable nécessitant un geste de revascularisation
- CRITÈRES SECONDAIRES
(testés selon une séquence hiérarchique) :
 - ▶ décès coronaire, infarctus, angor instable nécessitant revascularisation,
 - ▶ revascularisation pour ischémie
 - ▶ décès coronaire ou infarctus non fatal
 - ▶ décès cardiovasculaire, événement coronaire non fatal, AVC non fatal
 - ▶ décès toute cause, infarctus non fatal, AVC non fatal
 - ▶ décès coronaire
 - ▶ décès cardiovasculaire
 - ▶ décès toute cause

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Hypothèse de 11,4 % d'événements du critère principal à 48 mois, avec une réduction de 15 % sous traitement actif.

Poursuite du suivi jusqu'à obtention de 1613 patients ayant un critère principal atteint et follow-up minimal de 2 ans pour les patients en vie.

II Population

Recrutement de 18 924 patients dans 57 pays et 1315 centres entre novembre 2012 et novembre 2017.

CARACTERISTIQUES

	Alirocumab (n=9462)	Placebo (n=9462)
Age moyen (années)	58	58
Femmes (%)	25	25
HTA (%)	66	64
Diabète (%)	28,5	29
Tabagisme actif (%)	24	24
ATCD infarctus (%)	19	19,5
Délai médian depuis le SCA (mois)	2,6	2,6
NSTEMI (%)	48	49
STEMI (%)	35	34
Revascularisation lors du SCA (%)	72	73
LDL-c à l'entrée (médiane ; g/l)	0,87	0,87
Non-HDL-c (médiane ; g/l)	1,15	1,15
Apo-B (médiane ; g/l)	0,79	0,80
Triglycérides (médiane ; g/l)	1,29	1,29
Statine haute dose (%)	89	89
Statine dose faible/moyenne (%)	9	8
Ezetimibe (%)	3	3
Aspirine (%)	96	95,5
Inhibiteur P2Y12 (%)	88	87
IEC/ARA2 (%)	78	78

II Résultats

Suivi médian de 2,8 ans, avec 8242 patients (44 %) ayant un suivi potentiel \geq 3 ans.

Evolution du LDL-c :

- ▶ sous placebo : 0,93 g/L à 4 mois ; 1,03 g/l à 48 mois
- ▶ sous alirocumab : 0,40 g/L à 4 mois ; 0,66 g/l à 48 mois

• CRITÈRE PRINCIPAL :

Baisse de risque absolu 1,6 % ; baisse de risque relatif de 15 %.

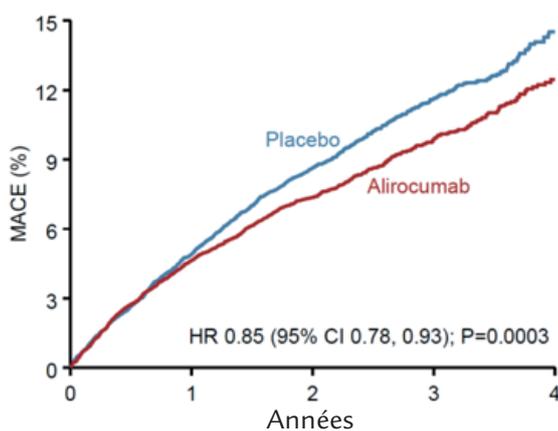
• CRITÈRE SECONDAIRE PRINCIPAL

- ▶ Mortalité coronaire 0,92 (0,76-1,11) P=0,38
- ▶ Infarctus non fatal 0,86 (0,77-0,96) P=0,006
- ▶ AVC ischémique 0,73 (0,57-0,93) P=0,01
- ▶ Angor instable 0,61 (0,41-0,92) P=0,02
- ▶ Mortalité CV 0,88 (0,74-1,05) P=0,15

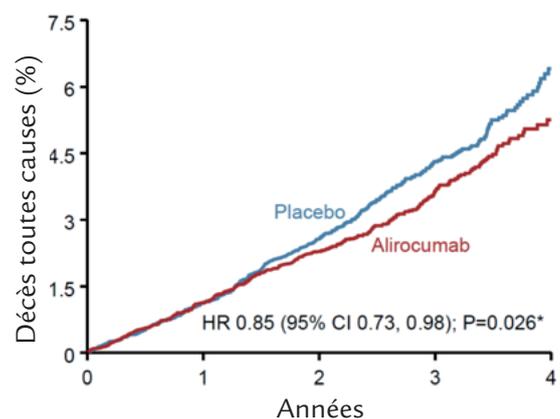
• MORTALITÉ TOTALE

- ▶ 0,85 (0,73-0,98) P=0,026

ÈVÈNEMENTS CARDIAQUES MAJEURS INDÉSIRABLES



DÈCÈS TOUTES CAUSES



• ANALYSES DE SOUS-GROUPES

L'efficacité est comparable dans la plupart des sous-groupes (pas d'interaction statistiquement significative entre les différents sous-groupes testés).

Toutefois, les résultats les meilleurs sont constatés chez les patients randomisés moins de 2 mois après le SCA (HR 0,83, versus HR 0,90 chez les patients randomisés entre 6 et 12 mois) et surtout chez les patients dont le LDL-c lors de la randomisation restait > 1,00 g/L (HR 0,76, IC 95 % 0,65-0,87).

Chez ces derniers, la mortalité toute cause est réduite de 1,7 % en risque absolu avec un HR à 0,71 (IC 95 % : 0,56-0,90).

• ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET TOLÉRANCE

Les événements indésirables graves sont également fréquents dans le groupe alirocumab (23 %) et dans le groupe placebo (25 %). Ceci vaut notamment pour les troubles neuro cognitifs (1,3 % et 1,4 %, respectivement).

II Conclusion

Après un syndrome coronaire aigu, le traitement par alirocumab (75 ou 150 mg toutes les 2 semaines, avec pour cible un LDL-c entre 0,25 et 0,50 g/L) diminue le risque d'événements ischémiques cardiaques et cérébraux et s'accompagne d'une baisse de la mortalité globale. La tolérance du traitement a été bonne pendant toute la durée de l'essai.

Nicolas Danchin (liens d'intérêts page 3)

JOURNÉES NATIONALES

**GROUPE
EXERCICE
RÉADAPTATION
SPORT
PREVENTION**



DU G.E.R.S.-Prévention

COMITÉ LOCAL D'ORGANISATION

Jean-Louis BUSSIÈRE, Puteaux
Jean-Marie VAILLOUD, Marseille
Pierre-Jean SCALA, Marseille



**APPEL
À ABSTRACTS**
Du 2 avril
au 30 juin
2018

**MARSEILLE
CHANOT**
PALAIS DES CONGRÈS & DES EXPOSITIONS

13-14 SEPTEMBRE MARSEILLE 2018

www.congres-gers.fr

PHARMCLO : étude prospective randomisée multicentrique d'une approche pharmacogénomique de la sélection des antiagrégants plaquettaires dans le syndrome coronaire aigu.

Contexte et hypothèse

Le clopidogrel est une pro-drogue, qui nécessite une double métabolisation pour devenir actif. Différents éléments contribuent aux étapes métaboliques : au niveau pré-hépatique, la glycoprotéine P est un transporteur transmembranaire dont le gène ABCB1 gouverne l'absorption du clopidogrel, et au niveau hépatique, le CYP2C19 contribue à sa métabolisation. L'étude randomisée PHARMCLO a eu pour but d'évaluer l'intérêt d'une prise en charge reposant sur l'étude du profil génétique des patients, comparée à une prise en charge traditionnelle, chez des patients hospitalisés pour infarctus.

Critères d'inclusion et exclusion

- Patients âgés hospitalisés pour un infarctus avec ou sans sus-décalage de ST.
- Les principaux critères d'exclusion sont attendus : contreindication aux inhibiteurs de P2Y12, fibrinolyse < 24 heures, espérance de vie < 1 an, participation à une autre étude (essai randomisé ou registre), profil génétique des patients connus, absence de consentement informé.

Plan d'étude et traitements étudiés

Etude randomisée multicentrique italienne, comparant 2 stratégies de prise en charge.

- Stratégie pharmacogénomique : prasugrel et ticagrelor

utilisés en cas de profil génétique laissant supposer une efficacité diminuée du clopidogrel,

- Stratégie conventionnelle : choix de l'inhibiteur du P2Y12 laissé à la discrétion du clinicien.

Critères de jugement

- Critère principal à 12 mois : décès cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal, saignement 3 à 5 de la classification BARC.
- Analyses secondaires
 - ▶ Critère principal dans la population traitée par clopidogrel de chacun des groupes,
 - ▶ Éléments individuels du critère principal.

Taille de l'échantillon, hypothèses statistiques et méthodologie

Population nécessaire estimée à 3612 patients, pour pouvoir démontrer une réduction de 20 % du critère principal. Événements adjudiqués par un Comité indépendant, ne connaissant pas le bras de tirage au sort des patients.

Résultats

Etude interrompue prématurément pour des raisons administratives (défaut de certification de l'appareil utilisé pour les tests génétiques) après recrutement de 888 patients.

	Stratégie pharmacogénomique (n=448)	Stratégie conventionnelle (n=440)
Age moyen (années)	71 ± 12	71 ± 12
Femmes (%)	34	30
Antécédent d'infarctus (%)	21	22
Antécédent d'angioplastie (%)	18	20
Insuffisance rénale chronique (%)	8	9
STEMI	25,5	29,5
Coronarographie (%)	97	96
Angioplastie (%)	62	63
Pontage coronaire (%)	11	10
Aspirine (%)	98	96
Hypolipémiant (%)	86	85
Traitement inhibiteur de P2Y12 (%)		
- aucun	6,5	8
- clopidogrel	43	51
- ticagrelor	43	33
- prasugrel	8	8

II Évolution clinique

• CRITÈRE PRINCIPAL

15,9 % vs 25,9 % Hazard ratio 0,58 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,43-0,78, P<0.001

• CRITÈRES SECONDAIRES

- ▶ Événements ischémiques :
13 % vs 21,4 % HR 0,57 (0,41-0,80) P<0,001
- ▶ Hémorragies :
4,2 % vs 6,8 % HR 0,62 (0,35-1,10) P=0,10
- ▶ Critère principal chez les patients traités par clopidogrel :
24,7 % vs 35,4 % HR 0,68 (0,47-0,97) P=0,03

II Conclusion

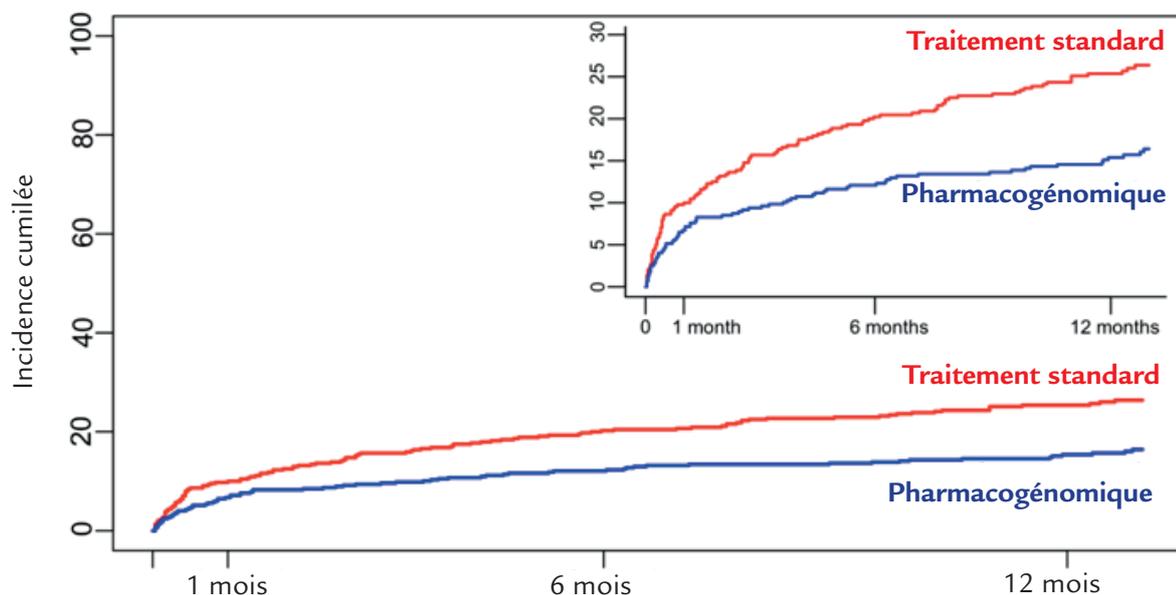
Cette étude montre qu'il est possible d'utiliser une approche pharmacogénomique pour personnaliser le traitement anti-agrégant chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu.

Bien que l'étude ait été interrompue prématurément, il semble que l'approche personnalisée permet d'améliorer le pronostic clinique des patients.

Ces résultats devront être confirmés par des études ultérieures.

Nicolas Danchin (liens d'intérêts page 3)

DÉCÈS CARDIOVASCULAIRE, INFARCTUS NON FATAL, AVC NON FATAL, SAIGNEMENTS (3-5 SCORE DE BARC)



COMMENTAIRE de Nicolas DANCHIN

L'étude PHARMCLO est probablement la première étude randomisée chez des patients présentant un infarctus du myocarde, testant une approche thérapeutique personnalisée du traitement antiagrégant plaquettaire, fondée sur le profil génétique des patients. L'étude a malheureusement été interrompue prématurément pour des raisons réglementaires et les résultats sur la population ayant participé (moins du quart de l'effectif initialement prévu) paraissent presque trop beaux pour être vrais : alors que le pourcentage de patients traités par clopidogrel ne diffère que de 7% entre les deux stratégies, on constate une réduction de près de 40 % du critère principal qui intégrait à la fois des événements ischémiques et hémorragiques, avec une amélioration de ces deux types d'événements. Une approche complémentaire et sans doute plus simple serait de comparer une stratégie reposant sur l'utilisation systématique d'un inhibiteur de P2Y12 plus puissant (par exemple le ticagrelor) démontré supérieur au clopidogrel dans une population « tout venant » et une stratégie reposant sur la pharmacogénomique, utilisant le clopidogrel lorsque le profil génétique suggère la pleine efficacité de ce traitement, et réservant l'inhibiteur de P2Y12 plus puissant aux patients « mauvais absorbeurs » et/ou « mauvais métaboliseurs » du clopidogrel en raison de leur profil génétique. Une telle approche permettrait potentiellement une équivalence en termes de réduction des événements ischémiques, et peut-être une réduction des événements hémorragiques. Sur le principe en tout cas, nul doute qu'il s'agisse là d'un premier pas bienvenu sur le chemin de la médecine personnalisée.