

CANTOS

Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study

II Contexte et hypothèse

Depuis plusieurs années, les données expérimentales suggéraient qu'il existait une théorie inflammatoire dans la genèse de l'athérosclérose, de façon indépendante de l'état lipidique. Aujourd'hui et en pratique clinique aucun essai n'a pu proposer une stratégie thérapeutique satisfaisante.

Le Canakinumab est un anticorps thérapeutique monoclonal ciblant l'interleukine-1bêta (IL1B). Cette cytokine pro-inflammatoire est neutralisée par le Canakinumab, qui permet une réduction de la formation de l'interleukine-6 et de la C-reactive-protein (CRP).

II Critères d'inclusion

- ✓ Patients de sexe masculin ou féminin de plus de 18 ans
- ✓ Antécédent d'infarctus du myocarde de plus de 30 jours avec ou sans sus-décalage du segment ST
- ✓ Taux de CRP ultrasensible supérieur à 2mg/l
- ✓ Ayant signé un consentement éclairé.

II Critères d'exclusion

- ✓ Femme enceinte ou susceptible de le devenir,
- ✓ Pathologies ou conditions concomitantes :
 - nécessité d'une revascularisation myocardique après l'inclusion,
 - chirurgie majeure dans les 6 mois,
 - pontage coronaire dans les 3 dernières années,
 - hypertension ou diabète non contrôlé,
 - syndrome néphrotique ou insuffisance rénale chronique (eGFR<30 mL/min/1.73m²) ou insuffisance hépatique,
 - cancer malin autre que carcinome baso-cellulaire.
- ✓ Alcoolisme chronique,
- ✓ Antécédent d'infection récurrente ou chronique,
- ✓ Patient connu immunodéprimé, à haut risque de tuberculose ou VIH,
- ✓ Patient sous traitement anti-inflammatoire.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Cette étude interventionnelle, phase IV, randomisée versus placebo, en aveugle est financée par le laboratoire Novartis. Les patients inclus sans critère d'exclusion sont randomisés pour recevoir :

- soit un placebo,
- soit du Canakinumab 50 mg tous les trois mois,

- soit du Canakinumab 150 mg tous les trois mois,
- soit du Canakinumab 300 mg tous les trois mois.

II Critères de jugement

- **Critère primaire d'apparition d'un (MACE):**
 - infarctus du myocarde,
 - accident vasculaire cérébral,
 - décès d'origine cardiovasculaire,
- **Critère secondaire qui associe (MACE plus):**
 - les éléments du critère primaire,
 - et l'hospitalisation pour angor instable avec revascularisation urgente.

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Les investigateurs ont estimé à 1400, le nombre d'évènements primaires nécessaires sur 5 ans avec un nombre de sujets nécessaires initialement calculé à 17 000 en supposant que les trois doses actives aboutiraient à un taux d'évènements primaires inférieur de 20% par rapport au groupe placebo.

En décembre 2013, à la demande du promoteur, le nombre de sujets nécessaires a été réduit à 10 000 patients et le suivi a été étendu d'un an supplémentaire pour arriver aux 1400 évènements primaires.

II Population

Recrutement de 17482 patients d'Avril 2011 à Mars 2014, dans 39 pays différents avec un suivi médian de 3,7 ans.

10061 patients coronariens ont été inclus dans les 4 groupes de l'étude, après randomisation.

L'âge moyen était de 61 ans et la majorité des patients étaient sous statines et inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA).

II Résultats

Le Canakinumab, à la dose de 150 mg / 3 mois, est associé à une diminution significative des évènements cardiovasculaires sur le critère principal (HR=0.85, IC95 (0.74;0.98), p=0.021) et secondaire (HR=0.83, IC95% (0.73;0.95), p=0.005).

Tableau : Résultats

	Placébo (n=3344)	Canakinumab 50 mg(n=2170)	Canakinumab 150 mg(n=2284)	Canakinumab 300 mg(n=2263)	P
Age moyen (années)	61.1	61.1	61.2	61.1	NS
Femmes (%)	25.9	24.9	25.2	26.8	NS
Tabagisme actif (%)	22.9	24.5	23.4	23.7	NS
Diabète (%)	39.9	39.4	41.8	39.2	NS
Statines (%)	91.1	91.7	90.6	91.1	NS
Inhibiteur du SRA	79.8	79.3	79.8	79.6	NS
Perdus de vue (%)	0.3	0.4	0.2	0.2	NS
STEMI (%)	54.0	56.7	53.9	53.6	NS
CRPus (mg/L)	4.10	4.25	4.25	4.15	NS
LDL (mg/dL)	82.8	81.2	82.4	83.5	NS
Critère primaire (événements pour 100 patient-année)	4.50	4.11 HR:0.93 (IC 95: 0.80-1.07)	3.86 HR:0.85 (IC 95: 0.74-0.98)	4.25 HR:0.83 (IC:95 : 0.72-0.94)	+
Critère secondaire (evnt/100 PA)	5.13	4.56 HR:0.90 (IC 95: 0.78-1.03)	4.29 HR:0.83 (IC 95: 0.73-0.95)	3.90 HR : 0.86 (IC 95: 0.75-0.99)	+
Mortalité toutes causes (evnt/100 PA)	2.97	2.85 HR:0.94	2.73 HR:0.92	2.76 HR:0.94	NS
Mortalité par cancer (evnt/100 PA)	0.64	0.55	0.50	0.31 HR: 0.49 (IC 95: 0.31-0.75)	+
Infections mortelles ou sepsis (evnt/100 PA)	0.18	0.31	0.28	0.34	+

Par contre, il n'existe *aucune différence significative en termes de mortalité toutes causes*, quelle que soit la dose utilisée (HR=0.94, IC95% (0.83;1.06), p=0.31).

Le second article, publié dans The Lancet, a retrouvé *une diminution de la mortalité par cancer significative dans le bras 300 mg* ((HR=0.49, IC95% (0.31-0.75), p=0.0009) et plus particulièrement de la *mortalité liée au cancer du poumon*.

En termes de tolérance, cette molécule est associée à *une augmentation du nombre d'infections fatales ou sepsis*. L'incidence est de 0.31% dans le groupe 150mg versus 0.18% dans le groupe placebo (p=0.02)

II Conclusion

Le traitement anti-inflammatoire par Canakinumab, à la dose de 150mg tous les trois mois, diminue de façon statistiquement significative les récives cardiovasculaires chez les patients coronariens avec une inflammation basale. Cette réduction des récurrences est indépendante du traitement hypolipémiant.

SEPTEMBRE 2017

II Discussion

CANTOS est la première étude thérapeutique positive qui prouve que l'inflammation est un véritable facteur de risque qui mérite un intérêt dans la prise en charge des patients coronariens. A la posologie de 150 mg, ce traitement permet un gain en regard des MACEs, par rapport au placebo alors que la posologie de 300 mg diminue la mortalité par cancer, mais aucune des doses n'a d'effet sur la mortalité toutes causes.

Le risque infectieux n'est pas à négliger chez des patients qui sont dans l'étude déjà bien sélectionnés. Cette molécule est déjà disponible et quelques patients sont traités pour des syndromes périodiques associés à la cryopyrine, dans la maladie de Still et dans l'arthrite goutteuse. La dépense prévisible semble importante car ce traitement est destiné, selon l'étude, à une bonne partie de nos patients coronariens.

Thomas Levasseur CHU Reims