

Congrès de 2019 de la Société européenne de cardiologie (SEC)

L'étude THEMIS-PCI : une bithérapie antiplaquettaire très active se révèle avantageuse chez des patients diabétiques atteints d'une coronaropathie ayant déjà subi une intervention coronarienne percutanée

Paris – La nouvelle sous-étude THEMIS-PCI décrite ci-après est la première qui ait expressément porté sur l'emploi d'antiplaquettaires chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et d'une coronaropathie, et ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP). Pendant l'étude principale intitulée THEMIS, 19 220 patients diabétiques de 50 ans ou plus atteints d'une coronaropathie stable ont été affectés aléatoirement à une bithérapie antiplaquettaire (BTAP) ou à de l'AAS seulement. Bien que la BTAP ait été reliée à une baisse du risque d'incidents cardiovasculaires majeurs (ICVM) chez tous les participants, le gain clinique net, après prise en compte du risque accru de saignement majeur, n'a été jugé favorable qu'au terme de la sous-étude THEMIS-PCI.

L'étude THEMIS, la plus vaste étude réalisée sur le devenir cardiovasculaire (CV) de patients diabétiques, et la sous-étude THEMIS-PCI ont été présentées l'une après l'autre lors du congrès de 2019 de la SEC. Cette dernière a porté sur un sous-groupe prévu au protocole composé des 11 154 patients de l'étude THEMIS ayant déjà subi une ICP, soit 58 % de l'effectif. Ils ont été affectés aléatoirement au ticagrélor (un inhibiteur de la P2Y12) ou à un placebo, les deux étant administrés avec de l'AAS. Or ce sont les patients ayant subi une ICP qui en ont le plus bénéficié.

Bien que l'avantage de la BTAP pour les ICVM ait été établi chez les patients atteints de DT2 ayant été victimes d'un infarctus du myocarde (IM), c'est la première fois qu'elle est étudiée chez des patients diabétiques atteints d'une coronaropathie, mais n'ayant pas d'antécédents d'IM. «Les données portent à croire que la BTAP prolongée à base de ticagrélor représente une nouvelle option pour cette population particulière de patients», a affirmé le Dr P. Gabriel Steg, Directeur de l'Unité de soins coronariens de l'Hôpital Bichat, de l'Université de Paris – Diderot, en France. Sa présentation des données de la sous-étude THEMIS-PCI a immédiatement suivi celle du Dr Deepak L. Bhatt, du Brigham and Women's Hospital, de l'École de médecine de Harvard, de Boston, au Massachusetts, sur l'ensemble des données de l'étude THEMIS.

Les données portent à croire que la BTAP représente une nouvelle option pour cette population particulière de patients.

L'avantage est moins marqué en l'absence d'antécédents d'ICP

Selon l'ensemble des données de l'étude THEMIS, l'avantage de la BTAP concernant le rapport risques-avantages était mince, ce qui incité le Dr Bhatt à conclure que cette stratégie «pourrait bien n'être avantageuse que chez certains patients peu exposés aux saignements majeurs, mais très vulnérables aux incidents ischémiques».

Quant à la sous-étude THEMIS-PCI, la BTAP a été reliée à une baisse statistiquement significative de 15 % (RRI : 0,85; $p = 0,005$) des incidents dont l'effet nocif est irréversible, dont les ICVM et les saignements majeurs, selon le Dr Steg (figure 1).

L'étude de phase III THEMIS visait à déterminer si la BTAP comportant du ticagrélor, un inhibiteur réversible de la P2Y12, et de l'AAS pourrait abaisser le risque d'incidents CV de façon sûre chez les patients diabétiques atteints d'une coronaropathie, mais sans antécédents d'IM ou d'AVC. Ces patients sont extrêmement exposés aux incidents CV même s'ils prennent de l'AAS en monothérapie. Plus efficace que l'AAS ou que le clopidogrel, un autre inhibiteur de la P2Y12, le ticagrélor fait déjà partie d'une BTAP type opposée à d'autres indications très vulnérantes, telles que les syndromes coronariens aigus.

Publication des données issues des études THEMIS et THEMIS-PCI

Près de 20 000 patients atteints de DT2 et d'une coronaropathie stable ont été recrutés dans le monde pour l'étude THEMIS dont les résultats ont été publiés le jour même de sa présentation devant la SEC (STEG, P.G., *et al. N Engl J Med*, 1^{er} septembre 2019 [diffusion en ligne avant impression]). Au terme d'un suivi médian de 39,9 mois, 7,7 % des sujets affectés aléatoirement au ticagrélor allié à l'AAS et 8,5 % des témoins ayant reçu de l'AAS et le placebo répondaient

FIGURE 1 | Gain clinique net sur fond d'antécédents d'ICP : décès toutes causes confondues, IM, AVC, saignement majeur mortel ou saignement majeur intracrânien (ensemble des sujets retenus)*

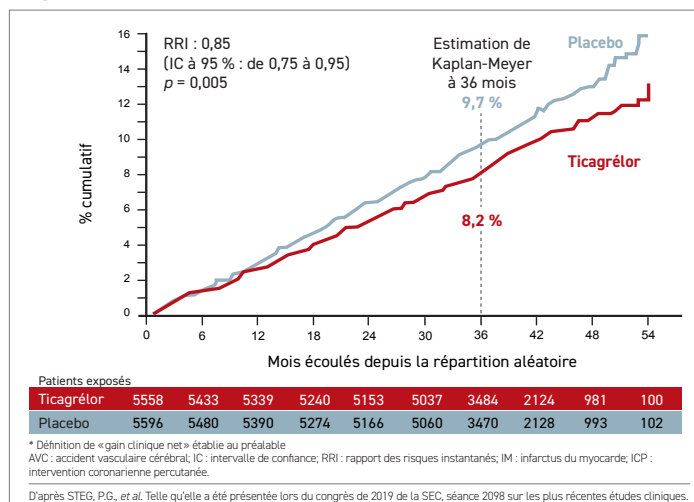
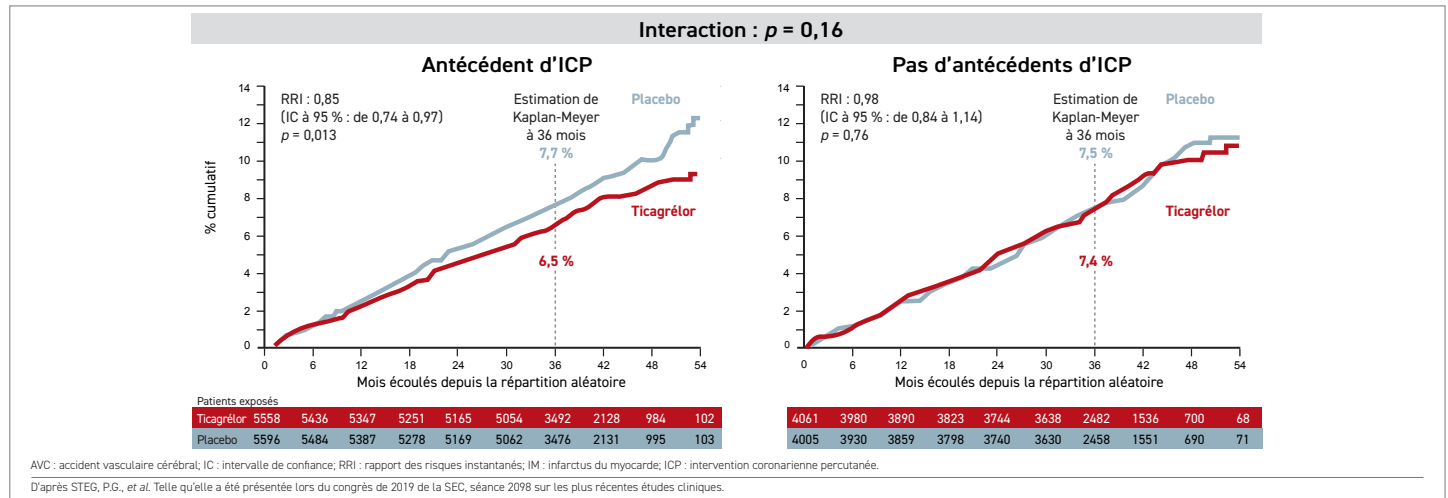


FIGURE 2 | Paramètre d'évaluation principal : décès d'origine cardiovasculaire, IM ou AVC (tous les patients retenus)



au paramètre d'évaluation principal qui était composé des décès d'origine CV, des IM ou des AVC, soit une réduction de 10 % (RRI : 0,90; $p = 0,04$) à l'avantage de la BTAP.

Cela dit, l'incidence des saignements majeurs graves était plus élevée dans le groupe BTAP pour plusieurs critères, dont les cas de thrombolyse associée aux IM (RRI : 2,32; $p < 0,001$). Lorsque l'incidence des effets nocifs irréversibles a été calculée, le gain relatif de 7 % observé avec la BTAP (RRI : 0,93; IC à 95 % : de 0,86 à 1,02) n'était plus significatif sur le plan statistique. Mais ça n'a pas été le cas de l'évaluation du sous-groupe de l'étude THEMIS-PCI qui a aussi été publiée le jour même de sa présentation devant la SEC (BHATT, D.L., et al. *Lancet*, 1^{er} septembre 2019 [diffusion en ligne avant impression]).

Un rapport risques-avantages plus favorable chez les patients ayant subi une ICP

En comparant les groupes de sujets les uns aux autres, le Dr Steg a établi un lien entre la BTAP et une amélioration relative de 15 % (RRI : 0,85; $p = 0,013$) du paramètre d'évaluation principal permettant de juger de l'efficacité du traitement chez les sujets ayant des antécédents d'ICP par rapport aux témoins, mais il a constaté que cet avantage était léger et non significatif chez ceux n'ayant pas subi cette intervention (figure 2). Les différences enregistrées au chapitre des saignements majeurs n'étaient pas significativement plus faibles dans le groupe ICP, mais plusieurs des issues de ces incidents étaient plus faibles en nombre, y compris les saignements majeurs consécutifs à une thrombolyse associée à un IM (2,0 % vs 2,4 %), les saignements majeurs mortels (0,1 % vs 0,3 %) et les saignements majeurs intracrâniens (0,6 % vs 0,9 %).

Selon le Dr Steg, ces différences expliquent le gain relatif net de 15 % observé pour le paramètre d'évaluation constitué des effets nocifs irréversibles, qui était à l'avantage de la BTAP à base de ticagrelor chez les patients diabétiques ayant déjà subi une ICP. Comme le montre la figure 1, les courbes

favorisant la BTAP ont continué de s'éloigner après la période de suivi médiane et c'est toujours le cas à cette étape-ci du suivi. Les Drs Steg et Bhatt ont affirmé que l'avantage de la BTAP à base de ticagrelor est important sur le plan clinique. « Nous disposons de données s'étendant sur plus de cinq ans, qui nous portent à croire que les bienfaits de la BTAP [chez les patients diabétiques ayant des antécédents d'ICP] durent tout ce temps et même plus », a déclaré le Dr Bhatt.

Les agents antiplaquettaires, tels que les anticoagulants, permettent de raréfier les incidents ischémiques chez les patients exposés à un ICVM *de novo* ou récidivant, mais au prix de saignements majeurs plus fréquents. Les essais menés antérieurement sur ces agents ont surtout servi à la recherche d'un compromis favorable. L'amélioration éventuelle des méthodes permettant de reconnaître les incidents ischémiques très vulnérants, mais risquant peu d'entraîner un saignement majeur ouvrirait la voie à de nouvelles occasions de cibler la BTAP chez les patients diabétiques atteints d'une coronaropathie, mais les Drs Steg et Bhatt s'entendent pour dire que les données tirées de l'étude THEMIS ont fait ressortir un avantage certain dans le sous-groupe de sujets ayant des antécédents d'ICP.

Conclusion

Aucun avantage convaincant n'est ressorti d'une étude multinationale menée chez l'ensemble des patients diabétiques atteints d'une coronaropathie traités au moyen d'une BTAP à base de ticagrelor en raison d'un risque plus élevé de saignement majeur. Toutefois, l'avantage relatif observé en matière d'efficacité a été plus marqué dans un sous-groupe de sujets diabétiques atteints d'une coronaropathie stable ayant déjà subi une ICP, qui représentaient 58 % de l'effectif de l'étude THEMIS, d'où une baisse nette des incidents ayant des effets délétères permanents à l'avantage de la BTAP. Ces données ont permis de découvrir une nouvelle méthode pour la prise en charge du risque dans cette population. •

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}