

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 8 mars 2018

Hôpital cantonal de Genève

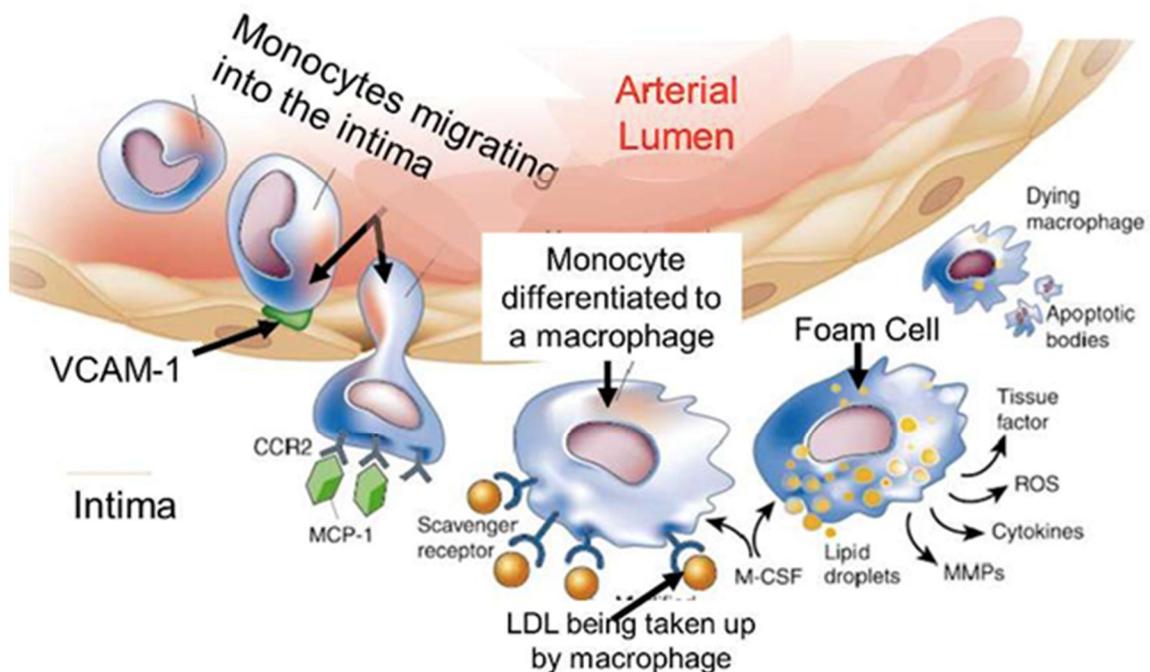
Is atherosclerosis an inflammatory disease ?

Prof Cem Gabay

L'article du jour c'est...The Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS) Trial...

On sait depuis pas mal de temps que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire (NEJM 1999; 340:115; Nature 2202 ; 420 :868 ; NEJM 2005 ; 352 : 1685).

La hsCRP (high sensitivity CRP) est un prédicteur de risque cardiovasculaire même à des taux aux alentours de 3-4 mg/l...elle est le reflet d'une petite inflammation vasculaire (Ridker, Circulation 2004 ; 1955-1959) même si son rôle n'est pas causal...

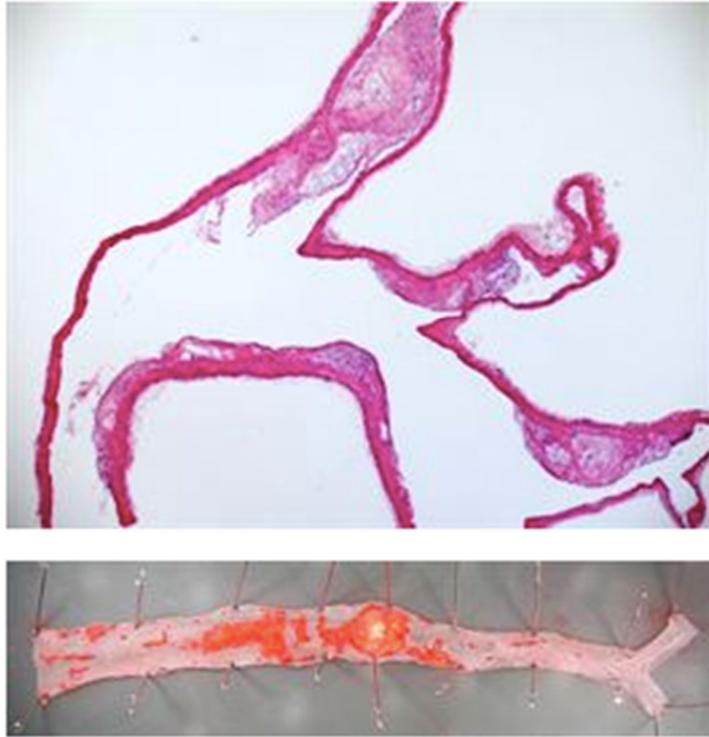


La physiopathologie pourrait être la suivante...Les monocytes migrent dans la lumière de l'artère, se transforment en macrophages qui en ingérant les lipides produisent des cytokines et diverses substances proinflammatoires.

Le Canakinumab de l'étude du jour est un anti IL1 qui, en se liant à ses récepteurs, active toute une chaîne d'événements proinflammatoires. L'IL1 a un antagoniste naturel qui est l'IL1 receptor antagonist : IL-1Ra (découvert partiellement à Genève...).

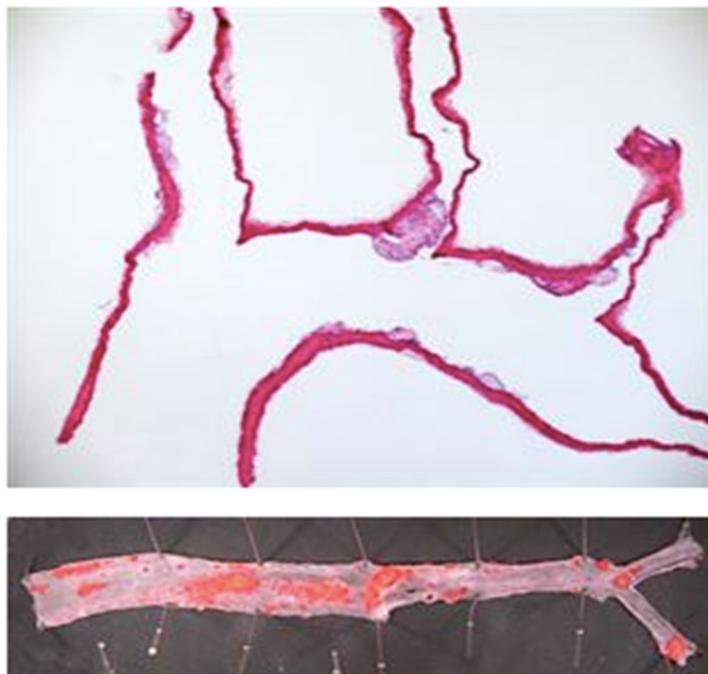
Des souris auxquelles on a supprimé le gène de l'ApoE qui reçoivent une diète riche en lipides bouchent leur crosse aortique avec des plaques athéromateuses...

ApoE -/-

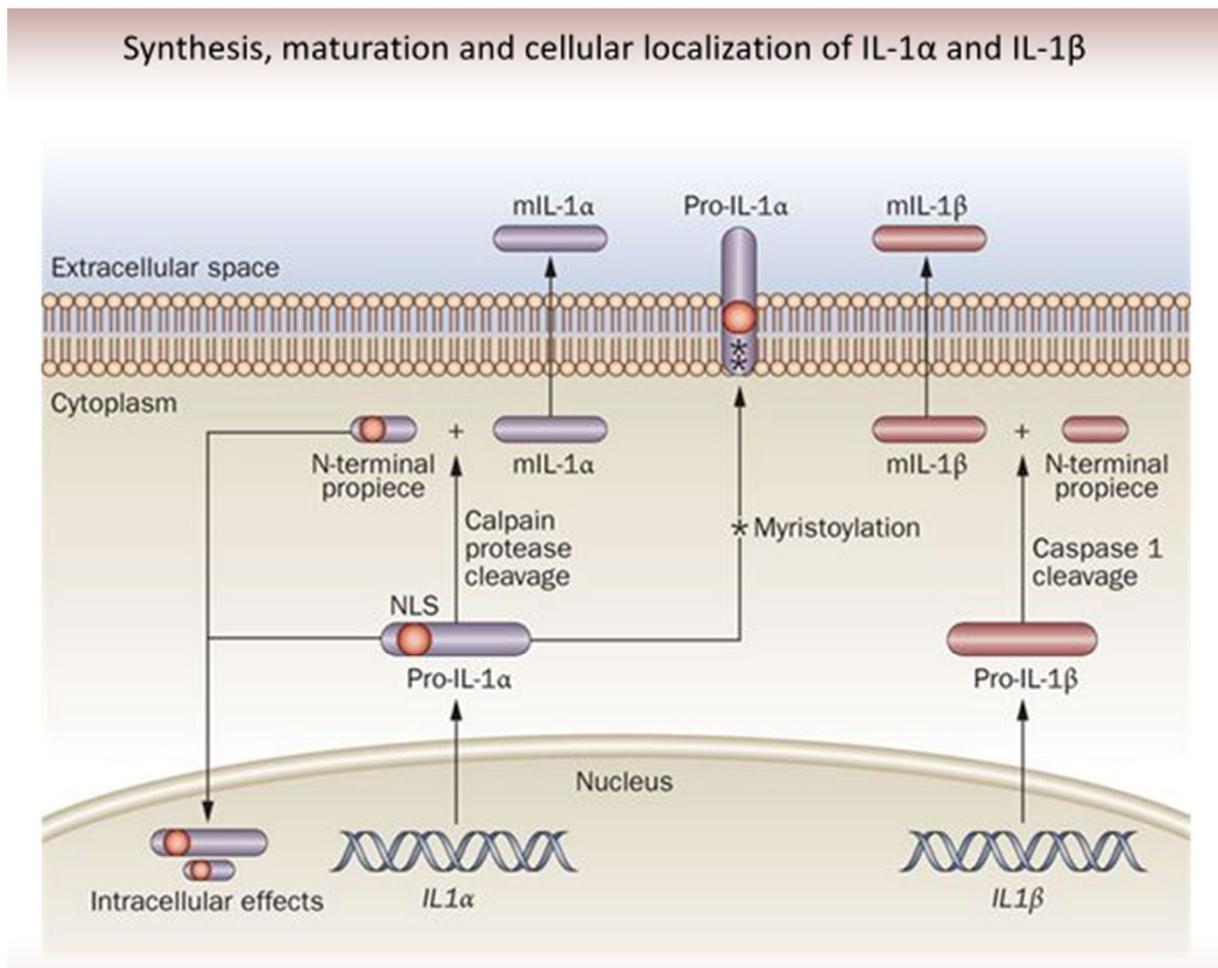


Si l'on croise ces souris avec des souris surexprimant le gène du receptor antagoniste de l'IL1, ces plaques régressent...Le receptor antagoniste en bloquant l'IL-1 fait régresser les lésions athéroscléreuses...

ApoE -/- x IL-1Ra Tg



Si l'on compare maintenant des souris ApoE^{-/-} IL-1Ra^{+/+} (c'est-à-dire avec l'antagoniste de l'IL1) avec des souris ApoE^{-/-} IL-1Ra^{-/-} (c'est-à-dire sans antagoniste de l'IL-1, donc avec beaucoup d'IL-1)...on observe que les 2èmes développent une athérosclérose massive au niveau de la crosse aortique, confirmant que l'IL-1 est bel et bien responsable et que la maladie athéroscléreuse est bel et bien inflammatoire.



L'IL1 existe en réalité sous 2 formes...l'IL1 alpha qui reste dans le noyau de la cellule (à gauche sur l'image) et qui n'est libérée que lorsqu'il y a mort cellulaire et l'IL1 beta (à droite sur l'image) qui est une protéine inerte et qui va sortir de la cellule suite à un clivage effectué par une plateforme de protéines cytoplasmiques...l'inflammasome...qui va activer une enzyme appelée caspase 1...et l'inflammasome est justement activé par des cristaux de cholestérol...donc la présence de cristaux de cholestérol dans le macrophage va activer la production d'IL1 donc favoriser une inflammation locale et l'athérosclérose...

Le Canakinumab est un anti IL1beta...Il coûte un peu cher...150 mg c'est 12'000 frs.

Voilà donc l'article du jour...



Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kopalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby, and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group*

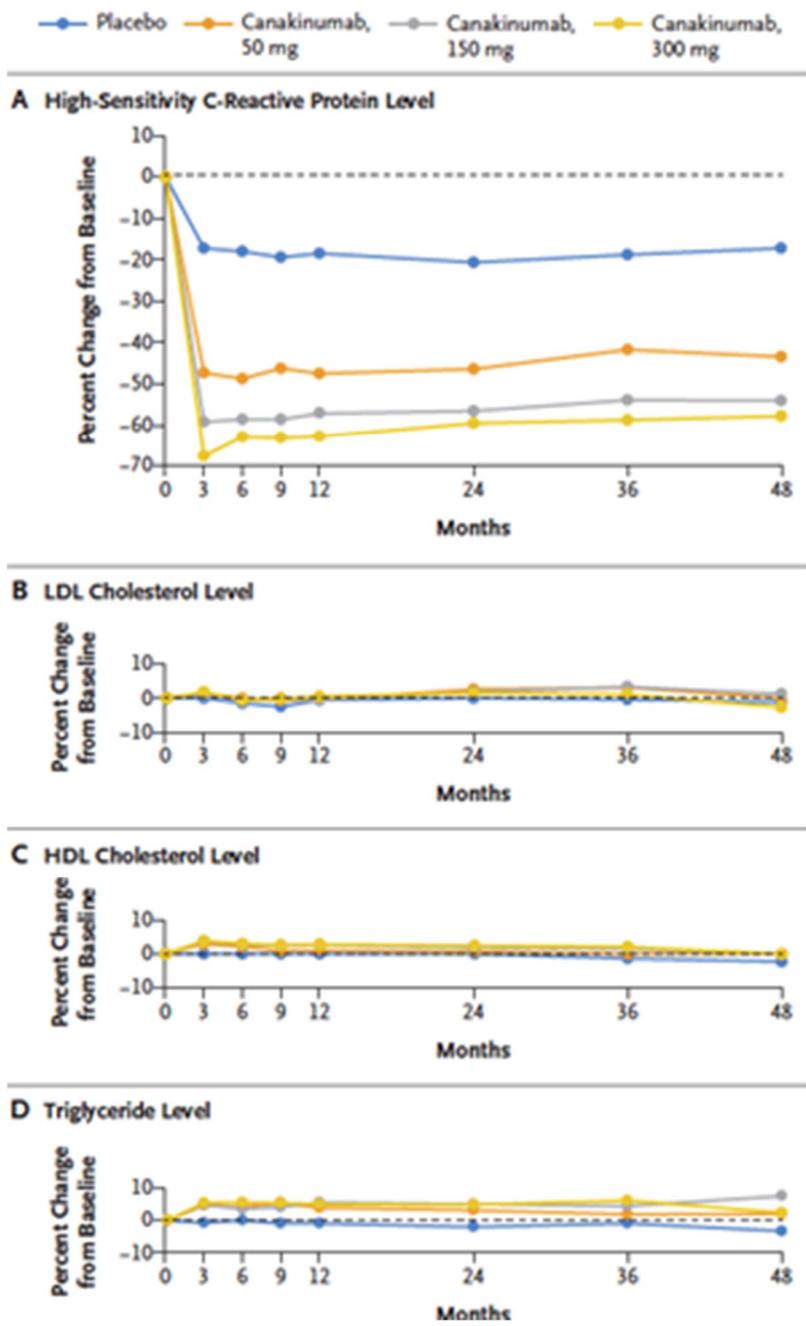
L'objectif de l'article c'était la prévention secondaire chez des patients ayant déjà fait un infarctus avec une CRP discrètement élevée (> 2mg/L).

L'endpoint primaire était la survenue d'un infarctus non fatal, d'un AVC non fatal, ou la mort pour cause cardiovasculaire.

Ont été comparé le placebo avec 50, 150 ou 300mg de Canakinumab tous les 3 mois en sous cut.

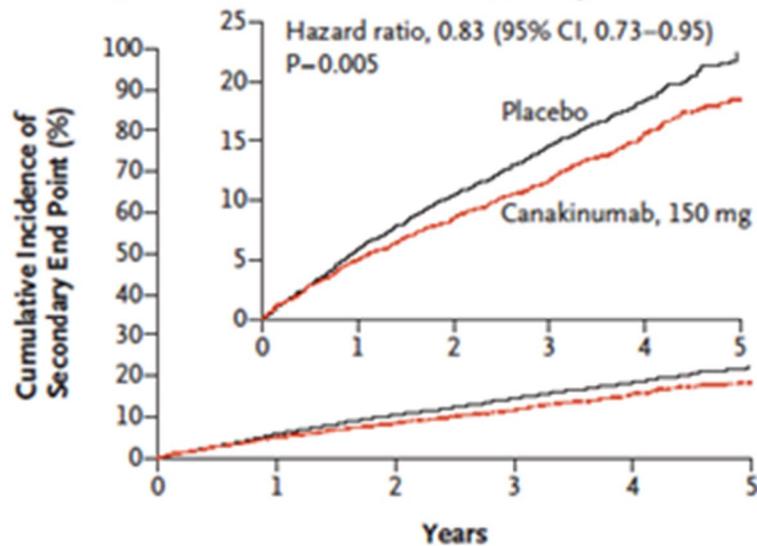
10'061 patients ont été recrutés dans 39 pays entre 2011 et 2014.

On voit ci-dessous que le Canakinumab fait baisser la CRP dans un rapport dose dépendant, mais que le cholestérol ne bouge pas...



La tendance est vers une diminution des endpoints primaires sous Canakinumab...

D Key Secondary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Placebo	3344	3107	2921	2578	1238	206
Canakinumab	2284	2135	2039	1824	892	201

...et si l'on regarde les endpoints plus les revascularisations cette tendance est confirmée...

Secondary endpoint

Primary endpoint + hospitalization for unstable angina leading to revascularization

events/100 person-years

Placebo 5.13

Canakinumab

50 mg 4.56

150 mg 4.29

300 mg 4.25

Une autre étude aurait montré qu'il y a bel et bien un lien entre la baisse de la CRP et la diminution du risque cardiovasculaire, confirmant ainsi que l'effet obtenu est bel et bien dû à la suppression d'une inflammation à bas bruit...

Pas de différence de mortalité cardiovasculaire dans les groupes Canakinumab et dans le groupe placebo, plus de leucopénies dans les groupes Canakinumab, mais plus de décès attribués à des infections et à des sepsis dans les groupes Canakinumab...(0.31 vs 0.18 / 100 personnes / an), plus de thrombopénie dans les groupes Canakinumab mais sans saignements ni hémorragies, moins de crises de goutte dans les groupes Canakinumab (mais c'est normal car les cristaux d'acide urique se comportent comme les cristaux de cholestérol...), moins de mortalité de cancer du poumon dans le groupe Canakinumab (HR : 0.23).

Pour conclure on retiendra que la maladie athéroscléreuse est bel et bien inflammatoire mais que l'utilisation du Canakinumab ne permet pas d'abaisser la mortalité cardiovasculaire, et qu'elle entraîne même une surmortalité pour des raisons infectieuses.

Donc pour le moment...pas de changement...faut continuer à contrôler son poids et à faire de l'exercice...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch