

■ Billet du mois

L'inflammation : cible thérapeutique de la maladie athérothrombotique ?

“Mieux vaut petit feu qui chauffe que grand feu qui brûle.”

~ Proverbe écossais.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Bien que la réponse inflammatoire soit en général bénéfique, car elle protège contre les infections et permet la réparation de tissus lésés par une blessure, de nombreuses données indiquent que l'inflammation est une des voies physiopathologiques du développement de la maladie athérothrombotique. Ce qui pourrait contribuer à différencier un effet bénéfique d'un effet nocif de l'inflammation semble être une réponse inflammatoire excessive ou une réponse inflammatoire chronique.

Des données expérimentales concordantes et des études épidémiologiques, notamment avec des biomarqueurs de l'inflammation, indiquent ainsi qu'une inflammation chronique ou excessive jouerait un rôle important dans le développement de plusieurs maladies multifactorielles parmi lesquelles le diabète de type 2, l'athérosclérose (*JACC*, 2017;70:2 278-2 289), le cancer et la maladie d'Alzheimer. Un article récent (*Associated Risk of Malignancy in Patients with Cardiovascular Disease : Evidence and Possible Mechanism. Am J Med*, 2017;130:780-785) souligne d'ailleurs les liens épidémiologiques et physiopathologiques entre maladie athéroscléreuse et cancer et indique que l'inflammation pourrait en être une voie physiopathologique commune.

Toutefois, jusqu'à septembre 2017 et aux résultats de l'étude CANTOS, le rôle causal de l'inflammation dans la maladie athérothrombotique manquait de support, faute d'une démonstration qu'un traitement dirigé contre l'inflammation puisse modifier le cours évolutif de l'athérosclérose.

Cet article se propose de rapporter les résultats principaux de l'étude CANTOS, tels que présentés lors des sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie et publiés simultanément dans le *NEJM*, en reprenant de plus ceux de deux analyses complémentaires de ce travail : une première concernant l'incidence des cancers, une seconde concernant l'évolution de la hsCRP sous traitement (étude parue dans le

Billet du mois

Lancet en novembre 2017). Ces travaux seront situés dans leur contexte, seront soumis à une analyse critique et il sera indiqué ce que peuvent potentiellement en être les implications pratiques.

■ Avant l'étude CANTOS

1. L'hypothèse inflammatoire de la maladie athéromatose

Des travaux expérimentaux ont conduit à conclure que *“l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des gros vaisseaux”* car le processus de formation de la plaque fait intervenir plusieurs acteurs pathogènes de l'inflammation. Parmi ces facteurs, il y a des inducteurs de la réaction inflammatoire (toxiques pathogènes dont potentiellement des bactéries ou virus), des monocytes/macrophages, des lymphocytes T CD4+, des médiateurs de l'inflammation (diverses interleukines telles IL1, IL2, IL8 et IL12, l'interféron gamma, la *monocyte chemottractant protein* ou MCP-1 et le *monocyte-colony-stimulating factor* ou M-CSF). De même, les cristaux de cholestérol induisent une inflammation artérielle et une déstabilisation des plaques d'athérome (cf. *Eur Heart J*, 2016;37:1959-1967).

Ce modèle a ainsi fourni plusieurs cibles thérapeutiques potentielles (agents pathogènes, médiateurs ou cellules de l'inflammation) et l'effet de traitements spécifiques à quelques-unes de ces cibles a été évalué dans des essais thérapeutiques.

2. Les évaluations thérapeutiques cliniques

● La voie infectieuse

Il a été constaté que des infections chroniques par certaines bactéries ou certains virus sont corrélés à la survenue d'événements cardiovasculaires (CV), notamment la présence d'une infection et/ou d'une séquelle d'infection à *Chlamydiae*

pneumoniae. Le mécanisme à l'origine des effets délétères pourrait être direct ou indirect, médié par une inflammation chronique en réponse à l'infection. Dès lors, plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont évalué l'effet de divers antibiotiques pour prévenir les événements CV majeurs : les études CLARIFY, ACADEMIC, ROXIS, WIZARD, AZACS, ANTIBIO, ACES, PROVE-IT, ISAR-3, STAMINA et ANTIBIOS ayant enrôlé plus de 20 000 patients au total.

Ces essais ont été globalement des échecs comme en rend compte une méta-analyse parue en 2005 comparant les groupes ayant reçu des antibiotiques et ceux n'en ayant pas reçu : pas de diminution de la mortalité totale (OR : 1,02 ; IC 95 % : 0,89-1,16), des infarctus du myocarde (OR : 0,92 ; IC 95 % : 0,81-1,04) ou du critère combiné infarctus du myocarde (IDM) et angor instable (OR : 0,91 ; IC 95 % : 0,76-1,07). Cette voie thérapeutique n'est cependant pas complètement fermée car ces échecs ont conduit à plusieurs réflexions qui supposent que les patients enrôlés soient mieux ciblés quant à l'existence d'une infection chronique par un germe plutôt qu'un autre et que les antibiotiques soient mieux adaptés aux germes ciblés. Toutefois, les études cliniques d'envergure dans cette voie sont en attente.

● Quatre molécules ayant des effets anti-inflammatoires

Quatre molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires ont été évaluées dans des essais de forte puissance qui ont été des échecs faisant que leur nom ne sera pas mémorisé en pratique (le succinobucol, le varespladib, le darapladib et le losmapimod). Les résultats principaux de ces évaluations sont rappelés dans les lignes qui suivent.

>>> **Le succinobucol** (AGI-1067) est une molécule ayant à la fois des propriétés anti-inflammatoires (dont le mécanisme exact ne semble pas parfaitement précisé), antioxydantes et antiagrégantes

plaquettaires. Il a été évalué en double aveugle contre placebo dans l'étude ARISE, chez 6 144 patients en post-IDM (*Lancet*, 2008 ; 9626:1761-1768). Au terme de l'essai, il n'y a eu aucune différence entre les groupes comparés concernant l'incidence des événements du critère primaire (décès CV, arrêts cardiaques ressuscités, IDM, AVC, angor instable ou revascularisation coronaire) : 530 événements dans le groupe succinobucol et 529 dans le groupe placebo (HR : 1,00 ; IC 95 % : 0,89-1,13 ; p = 0,96). Il y a eu toutefois moins d'événements du critère secondaire (décès CV, arrêts cardiaques, IDM et AVC) et moins d'apparition de nouveaux diabètes dans le groupe sous succinobucol mais, dans ce groupe, il y a eu plus d'apparition de fibrillation atriale, légèrement plus d'hémorragies, une augmentation du LDL cholestérol et de la pression artérielle systolique.

>>> **Le darapladib** est un inhibiteur sélectif de l'enzyme Lp-PLA2 (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) impliquée via la voie inflammatoire dans l'athérogénèse. Il a été évalué contre placebo dans l'étude SOLID-TIMI 52 chez 13 026 patients en post-syndrôme coronaire aigu (*JAMA*, 2014;312:1006-1015). Au terme d'un suivi moyen de 2,5 ans, il n'y a pas eu de différence dans l'incidence des événements du critère primaire (décès, IDM, revascularisation coronaire) entre les groupes comparés : 903 événements sous darapladib et 910 sous placebo (HR : 1,00 ; IC 95 % : 0,91-1,09 ; p = 0,93).

Ce résultat a été rassurant par rapport à celui de l'étude VISTA (*JAMA*, 2013. doi : 10.1001/jama.2013.282836) parue l'année précédente et ayant évalué contre placebo, le **varespladib** chez 5 145 patients venant d'avoir un syndrome coronaire aigu et ayant semé le trouble : l'étude avait en effet été arrêtée prématurément pour futilité (pas de différence dans l'incidence des événements CV majeurs du critère primaire au terme de la survenue de 212 événements ; HR : 1,25 ; IC 95 % : 0,97-1,61 ; p = 0,08) et

■ Billet du mois

possible effet nocif du traitement traduit par une augmentation du risque d'IDM (3,4 % vs 2,2 % ; HR : 1,66 ; IC 95 % : 1,16-2,39 ; p = 0,005).

>>> Le losmapimod est un inhibiteur de la p38 MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) dont il a été prouvé qu'elle est un promoteur de l'inflammation impliqué dans l'athérogénèse et la déstabilisation de plaques d'athérome. Le losmapimod a été évalué contre placebo dans l'étude LATITUDE-TIMI 60 chez 3 503 patients en post-IDM (*JAMA*, 2016;315:1591-1599). Cet essai était une étude exploratoire afin de juger s'il devait être complété par un essai de grande taille devant inclure 22 000 patients. Au terme d'un suivi de 24 semaines, il n'y a pas eu de différence d'incidence des événements du critère primaire (décès CV, IDM, angor récidivant justifiant une revascularisation coronaire en urgence) : un événement étant survenu chez 123 patients du groupe placebo (7,0 %) et chez 139 patients du groupe sous losmapimod (8,1 % ; HR : 1,16 ; IC 95 % : 0,91-1,47 ; p = 0,24), le développement clinique de cette molécule a donc été interrompu.

● La colchicine et les corticoïdes

>>> La colchicine a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques de faible puissance justifiant la conduite d'une méta-analyse, parue en 2016 (*Cochrane Database Syst Rev*, 2016;1:CD011047). Ce travail a recensé 39 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé un total de 4 992 patients (dont 1 230 à haut risque CV). La conclusion de ce travail est que, sous colchicine, par rapport au placebo, il n'y a pas de réduction de la mortalité totale (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,82-1,09 ; p = 0,43), pas de réduction de la mortalité CV (RR : 0,34 ; IC 95 % : 0,09-1,21 ; p = 0,10), mais un moindre risque d'IDM (RR : 0,20 ; IC 95 % : 0,07-0,57 ; p = 0,003) et une augmentation du risque d'effets intestinaux indésirables (RR : 1,83 ; IC 95 % : 1,03-3,26 ; p = 0,04). Ces résultats encourageants ont incité à conduire un essai thérapeutique de forte puissance (l'étude COLCOT).

>>> Les données disponibles avec les corticoïdes sont faibles, éparses et non concluantes. En cardiologie, malgré un essai de faible taille réalisé chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu et n'ayant mis en évidence aucun bénéfice clinique, les données sont quasi inexistantes. Pour juger de l'effet potentiel de cette classe thérapeutique sur le risque CV, il faut donc le plus souvent aller chercher des éléments en dehors du domaine spécifique de la cardiologie. Ainsi, dans une étude de registre chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué que chez les patients ayant reçu des corticoïdes pendant 2 ans, par rapport à ceux n'en ayant pas reçu, le risque d'IDM n'est pas modifié, le risque d'AVC est augmenté et il y a une tendance à l'augmentation de mortalité.

Dans une méta-analyse parue en 2010 (*Eur Respir J*, 2010;35:1 003-1 021), ayant comparé des corticoïdes inhalés au placebo chez des patients ayant une bronchopathie chronique, il n'y a pas d'effet des corticoïdes sur le risque d'IDM (RR : 0,95 ; IC 95 % : 0,73-1,23) ou de décès CV (RR : 1,02 ; IC 95 % : 0,81-1,27). Ce résultat a été confirmé par la publication en 2017 des résultats de l'étude SUMMIT ayant randomisé 16 485 patients ayant une bronchite chronique à haut risque CV pour recevoir soit des corticoïdes inhalés, soit du placebo : dans cette étude, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant les événements CV majeurs (décès CV, IDM, AVC, angor instable ou AIT : HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,75-1,14).

Enfin, une revue de la littérature parue en 2017 concernant le traitement corticoïde au long cours (*Clin Ther*, 2017 ; 39 : 2 216-2 229) rend compte des éléments principaux suivants :

- la littérature exploitable sur le traitement corticoïde au long cours est peu nombreuse (32 articles) et concerne à 75 % les maladies auto-immunes et respiratoires ;
- les effets CV principaux des corticoïdes au long cours semblent plus être

des effets indésirables que bénéfiques (hypertension artérielle et diabète notamment).

● Le canakinumab, un anticorps monoclonal

Enfin, dernière molécule à avoir été évaluée, et ce, dans l'étude CANTOS, **le canakinumab** est un anticorps monoclonal qui bloque l'action de l'interleukine 1 (IL1) et a donc des propriétés anti-inflammatoires. À ce titre, et après des études d'évaluation, il est disponible en clinique dans des indications très spécifiques et essentiellement de rares maladies inflammatoires : patients de plus de 4 ans atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS, arthrite juvénile idiopathique systémique active chez l'enfant mais aussi dans le traitement symptomatique des patients adultes ayant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse, c'est-à-dire au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents, chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées. Dans ces indications, le prix de l'injection est actuellement en France de 11 360,89 €.

■ L'étude CANTOS

1. Méthode

L'étude CANTOS a été un essai thérapeutique, conduit en double aveugle contre placebo chez des patients ayant une maladie coronaire stable, définie par un antécédent d'IDM de plus d'un mois et ayant une élévation de la hsCRP (≥ 2 mg/L).

Les patients ont été randomisés pour recevoir tous les 3 mois en injection sous-cutanée du canakinumab (à 50, 150 ou 300 mg) ou son équivalent placebo.

L'étude devait durer jusqu'à ce que soient survenus au moins 1 400 événements du critère primaire (décès CV, IDM non fatals ou AVC non fatals). Il évaluait une hypothèse de supériorité et, prenant en compte les multiples comparaisons et ajustements, devait atteindre une valeur de p supérieure à 0,01058 pour affirmer la supériorité de la dose de 300 mg/j et supérieure à 0,02115 pour affirmer la supériorité de chacune des deux autres doses.

Deux études complémentaires ont été menées et publiées : celle sur l'incidence des cancers, notamment bronchiques dans les groupes comparés, et celle sur la corrélation entre variation des paramètres lipidiques et inflammatoires (hsCRP) et le résultat observé.

2. Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 10 061 patients étaient âgés de 61,1 ans, avaient une hsCRP à 4,20 mg/L et un LDL à 0,82 g/L, 25,6 % étaient des femmes, 91,1 % recevaient une statine.

Au terme de l'essai, par rapport au placebo, il y a eu une diminution dose-dépendante de la hsCRP sous canakinumab (-26 % sous 50 mg ; -37 % sous 150 mg et -41 % sous 300 mg) sans aucune différence entre les groupes pour l'évolution des paramètres lipidiques.

Au terme du suivi médian de 3,7 ans, par rapport au placebo, il y a eu une réduction significativement supérieure des événements du critère primaire chez les patients ayant reçu la dose de 150 mg (4,50 vs 3,86 événements pour 100 patients-années [PA] respectivement ; HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,98 ; $p = 0,021$). La réduction du taux d'événements observée dans les autres groupes n'a pas atteint les critères de la significativité (groupe 50 mg : incidence de 4,11 événements pour 100 PA ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,07 ; $p = 0,30$; groupe 300 mg : incidence de 3,90 événements pour 100 PA ; HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,99 ; $p = 0,031$).

Dans le groupe sous 150 mg, il y a eu aussi significativement moins d'événements du critère secondaire principal associant aux événements du critère primaire les hospitalisations pour angor instable justifiant une revascularisation en urgence (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,73-0,95 ; $p = 0,005$).

Par rapport au placebo, dans les groupes sous canakinumab, il y a eu significativement plus d'infections fatales.

Il n'y a pas eu de différence significative de mortalité totale entre les groupes canakinumab considérés dans leur ensemble et le groupe placebo (HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,83-1,06 ; $p = 0,31$).

Les éléments principaux de l'analyse complémentaire de l'étude concernant l'incidence des cancers sont les suivants :

- les taux plasmatiques initiaux de hsCRP (médiane : 6,0 mg/L vs 4,2 mg/L ; $p < 0,0001$) et d'interleukine 6 (3,2 vs 2,6 ng/L ; $p < 0,0001$) étaient significativement plus élevés chez les patients qui ont eu un diagnostic de cancer du poumon pendant l'étude que chez ceux n'en ayant pas eu ;

- il y a eu 196 décès par cancer durant l'étude, et l'incidence des décès par cancer a été significativement moindre chez les patients ayant reçu le canakinumab toutes doses confondues que chez les patients sous placebo ($p = 0,0007$) mais n'a été significative uniquement par rapport au groupe placebo que dans le groupe ayant reçu la dose de 300 mg/j (HR : 0,49 ; IC 95 % : 0,31-0,75 ; $p = 0,0009$) ;

- il y a eu 129 diagnostics de cancer bronchique durant l'étude et, par rapport au placebo, leur incidence a été plus faible chez les patients ayant reçu la dose de 150 mg de canakinumab (HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,39-0,9 ; $p = 0,034$) et chez ceux ayant reçu la dose de 300 mg (HR : 0,33 ; IC 95 % : 0,18-0,59 ; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ pour la tendance entre les groupes) ;

- la mortalité par cancer bronchique a été significativement plus faible chez les

patients ayant reçu la dose de 300 mg de canakinumab (HR : 0,23 ; IC 95 % : 0,10-0,54 ; $p = 0,0002$) et chez l'ensemble des patients ayant reçu le canakinumab considéré comme un seul groupe que chez les patients ayant reçu le placebo ($p = 0,0002$ pour la tendance entre les groupes).

L'analyse complémentaire de l'étude concernant la corrélation entre l'évolution de certains biomarqueurs et l'incidence des événements ou l'effet thérapeutique a montré que :

- l'effet clinique du canakinumab est homogène dans l'ensemble des sous-groupes évalués, notamment que la hsCRP initiale soit comprise en 2 et 4 mg/L ou soit supérieure à 4 mg/L ;

- la réduction des événements CV a été plus importante chez les patients dont la hsCRP a été inférieure à 2 mg/L sous traitement que chez ceux chez qui elle est restée supérieure à 2 mg/L, patients chez lesquels l'incidence des événements CV n'a pas été différente de celle des patients sous placebo ;

- plus la hsCRP sous traitement a été basse, moins il y a eu d'événements CV et moins il y a eu de diagnostics de cancer bronchique.

Après l'étude CANTOS : agir ou attendre ?

1. Les conclusions de l'étude CANTOS et leurs limites

Ainsi, si l'on s'en tient aux conclusions des auteurs de l'étude :

- le canakinumab, en diminuant l'activité de l'interleukine 1 chez des patients ayant un antécédent semi-récemment d'IDM et une hsCRP supérieure ou égale à 2 mg/L, réduit le risque d'événements CV majeurs, démontrant la pertinence d'une action ciblée sur l'inflammation pour réduire le risque CV ;

- cette même voie thérapeutique permet aussi de réduire l'incidence des cancers du poumon et la mortalité par cancer, le cancer étant une maladie pouvant être la conséquence d'une inflammation chronique ;

I Billet du mois

– l'effet clinique est d'autant plus important que la réduction de la hsCRP a été importante.

Ces conclusions sont-elles recevables telles quelles ? Oui, mais avec de telles limites que chacune des données présentées telles quelles justifiera d'être confirmée par des essais thérapeutiques spécifiques.

Ainsi, le problème principal de cette étude est d'avoir évalué trois doses d'un même traitement contre placebo et, concernant les cancers, d'avoir évalué de multiples sous-critères. Cela pose un problème de puissance pour chacun des résultats annoncés.

Dans l'étude principale, même en tenant compte de l'ajustement de la valeur de p aux multiples comparaisons, l'ampleur de l'effet clinique est faible, n'est significatif que dans un des trois groupes évalués (et pas dans celui ayant reçu la plus forte dose et donc ayant eu la plus importante diminution de la hsCRP) et après ajustement des caractéristiques de base. Si l'on peut admettre un tel résultat comme valide, force est de reconnaître qu'il reste fragile et justifierait d'être confirmé par un essai spécifique de plus grande ampleur évaluant par exemple uniquement la seule dose jugée bénéfique contre placebo. Un tel essai paraît d'autant plus justifié que le résultat sur le critère principal, et dans un seul groupe, étant de faible ampleur, la mortalité totale n'étant pas réduite alors que la mortalité par infection est augmentée, il conviendrait de disposer de meilleures données pour juger de l'effet clinique global d'un traitement dont le prix est actuellement encore très élevé.

Concernant l'effet potentiel sur les cancers, le résultat mis en évidence doit être considéré comme potentiellement indicatif d'un effet et hautement spéculatif, même s'il peut potentiellement être étayé par des arguments physiopathologiques, dont on ne connaît que trop la fragilité. Pourquoi ? Parce qu'il s'agit d'une ana-

lyse complémentaire, multicritère et que n'ont été mis en avant, comme souvent, que les résultats favorables et qui ont d'autant plus de probabilité d'être significatifs qu'ils concernent un faible, voire le plus faible nombre d'événements parmi les critères complémentaires analysés. Ainsi, l'effet favorable mis en avant a concerné les cancers bronchiques (129 événements ; $p < 0,0001$) alors que, si l'ensemble des cancers non bronchiques est pris en compte, leur nombre est beaucoup plus élevé (556 événements) sans qu'il y ait de différence significative dans leur incidence entre les groupes comparés ($p = 0,54$). Il y a eu 662 cancers découverts pendant l'étude et les cancers bronchiques représentaient donc 19,5 % des cancers découverts. De ce fait, pourquoi le traitement aurait-il un effet clinique spécifique sur un cancer représentant moins de 20 % des causes de cancers et par sur les autres cancers représentant 80 % des causes de cancers ?

Plus encore, si la mortalité par cancer du poumon a été significativement réduite de 49 % (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,33-0,80), alors que 77 événements de ce type sont survenus, la mortalité par infection a été significativement augmentée (HR non précisé) et il y a eu 101 infections fatales durant l'étude, un événement pouvant compenser l'autre et rendre neutre la balance bénéfice-risque.

Enfin, concernant la hsCRP, force est de constater que l'auteur de l'étude, Paul Ridker, utilise le même amalgame que lors d'une présentation du même type concernant l'étude JUPITER : il indique en effet qu'il y a "*une plus grande réduction du risque CV chez les patients qui ont eu la plus grande réduction de la hsCRP*". De ce fait, on pourrait s'attendre à voir une droite de régression (comme dans le cas du LDL-c) mettant en parallèle la diminution relative ou absolue de la hsCRP et la réduction relative des événements CV. Or, une nouvelle fois, l'auteur étaye son affirmation en montrant trois courbes de Kaplan-Meier : celle des patients sous placebo, celle des patients dont la hsCRP

est restée supérieure à 2 mg/L pendant l'étude et celle des patients dont la hsCRP a été inférieure sous traitement à 2 mg/L pendant l'étude. Or, comme il précise par ailleurs que l'incidence des événements est proportionnelle à la valeur de base de la hsCRP et comme les patients dont la hsCRP n'a pu atteindre moins de 2 mg/L sous traitement avaient à la base les hsCRP les plus élevées (comme il est écrit dans l'article du *Lancet*), il est normal que ce soit chez ces patients dont la hsCRP est restée la plus élevée pendant l'étude que l'incidence des événements soit restée la plus forte sous traitement. La démonstration faite ne permet donc pas de conclure qu'il y a proportionnalité entre la réduction de la hsCRP et la réduction des événements CV.

Ainsi, face à ces limites, il sera utile de confronter les résultats de l'étude CANTOS à ceux des quelques essais thérapeutiques en cours qui évaluent aussi la valeur d'un traitement dirigé spécifiquement contre l'inflammation

2. Les essais en cours

Les effets de diverses molécules ayant une action anti-inflammatoire sont en évaluation dans des essais thérapeutiques contrôlés conduits contre placebo afin de juger si elles peuvent réduire les événements CV majeurs.

>>> Les effets du **méthothrexate** à faible dose (15 à 20 mg par semaine) sont évalués dans l'étude CIRT ayant prévu d'enrôler 7 000 patients en prévention CV secondaire et qui seront suivis pendant 6 ans (résultats prévus fin 2018).

>>> Ceux de l'**hydroxychloroquine** (400 mg par jour) sont évalués dans l'étude OXI devant enrôler 2 500 patients ayant un antécédent d'IDM (résultats prévus mi-2018).

>>> Ceux de la **colchicine** sont évalués dans l'étude COLCOT devant enrôler 4 500 patients en prévention CV secondaire (résultats prévus fin 2019).

3. Implications pratiques

En montrant qu'un traitement ayant une action anti-inflammatoire supposée pure permet de réduire le risque d'événements CV majeurs, l'étude CANTOS est la première à soutenir l'hypothèse inflammatoire de la maladie athérothrombotique. Après de nombreux échecs dans cette voie, ce résultat suscite légitimement des espoirs d'améliorer encore le pronostic de cette maladie par une voie innovante.

Cependant, ce résultat est actuellement de peu de portée en pratique pour diverses raisons parmi lesquelles :

- le résultat significatif est obtenu dans une étude à trois comparaisons par rap-

port au placebo, et après ajustements multiples. Il n'est pas confirmé dans le groupe ayant la plus forte dose du traitement et donc chez ceux ayant eu l'effet le plus ample sur les paramètres inflammatoires. Le résultat de l'étude CANTOS justifie donc d'être confirmé dans une étude de plus grande fiabilité ou validité ;

- le résultat est relativement modeste en amplitude d'effet ;
- le bénéfice clinique net pourrait être obéré par une augmentation significative du risque d'infections fatales ;
- enfin, la molécule évaluée a un prix très élevé (en l'état actuel de sa mise à disposition dans certaines maladies rares).

De ce fait, il paraît souhaitable que ce résultat soit considéré comme

une preuve potentielle de concept et qu'il reste la base d'une hypothèse de recherche en attendant, pour la pratique, d'être validé par des données plus nombreuses et concordantes.

On retiendra donc que l'étude CANTOS a un résultat conceptuellement prometteur sinon majeur, sans portée pratique actuelle.

Conflits d'intérêts de l'auteur : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.