

Étude THEMIS : le ticagrélol en association avec l'acide acétylsalicylique est-il efficace et sécuritaire pour prévenir les événements cardiovasculaires ischémiques chez les patients diabétiques ayant une maladie coronarienne stable?

Lorence St-Pierre¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Jade Landry^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Mireille Plante^{1,2,5,6}, Pharm.D., Maude Plante^{1,2,7}, Pharm.D., M.Sc., Julie Méthot^{8,9}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudières-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôpital de Thetford Mines, Thetford Mines (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Côte-Nord, Minganie, Havre-Saint-Pierre (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Uniprix J. Bergeron et C. Dupuis-Brousseau, Lévis (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Clinique médicale Saint-Louis, Québec (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne et chercheuse associée, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁹Professeure agrégée et directrice du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 30 septembre 2020; Accepté après révision par les pairs le 20 décembre 2020

Titre de l'article : *Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes.* N Engl J Med 2019;381:1309-20¹.

Auteurs : Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la compagnie biopharmaceutique AstraZeneca.

Cadre de l'étude : Les événements cardiovasculaires, l'une des graves complications du diabète, sont majoritairement causés par de l'athérosclérose et des thromboses vasculaires qui impliquent les plaquettes sanguines²⁻⁵. Puisqu'il a été démontré *in vitro* que l'activation et l'agrégation plaquettaire sont plus importantes chez les personnes diabétiques, on pourrait penser que, dans cette population, l'ajout d'un agent antiplaquettaire comme l'acide acétylsalicylique (AAS), surtout en présence de maladie coronarienne stable, est bénéfique⁶. Toutefois, des études *in vivo* ont démontré que les plaquettes des patients diabétiques sont plus susceptibles d'être résistantes à l'effet de l'AAS, ce qui permet de s'interroger sur son utilisation en monothérapie^{7,8}.

Par ailleurs, il a été démontré que le ticagrélol aurait un effet antiplaquettaire plus constant que l'AAS ou le clopidogrel⁹. Son utilisation en association avec l'AAS en prévention secondaire a aussi fait largement ses preuves, et ce, indépendamment du statut de diabète¹⁰⁻¹⁴. Toutefois, la littérature scientifique actuelle ne permet pas de déterminer clairement si les patients diabétiques ayant une maladie coronarienne stable bénéficieraient également de cette association d'antiplaquettaires. Cette piste demeure donc à explorer, étant donné le risque plus élevé d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques et leur plus grande susceptibilité à présenter une résistance à l'AAS.

Protocole de recherche : L'étude THEMIS vise à évaluer l'efficacité et la sécurité du ticagrélol en association avec l'AAS à faible dose chez les patients diabétiques ayant une maladie coronarienne stable. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire contrôlée à double insu comparant le ticagrélol au placebo, en association avec l'AAS. Cet essai clinique a été mené auprès de 1315 sites localisés dans 42 pays, dont le Canada.

Patients : La population à l'étude était composée de patients de 50 ans et plus qui avaient une maladie coronarienne stable et un diabète de type 2, sans antécédent d'événements ischémiques. La présence d'une maladie coronarienne stable a été définie comme suit : intervention coronarienne percutanée (ICP) antérieure, pontage aorto-coronarien (PAC) antérieur ou sténose documentée d'une artère coronaire d'au moins 50 %. La présence d'un diabète de type 2 a été définie par la prise d'une médication antihyperglycémique depuis au moins six mois. Les patients ayant déjà fait un infarctus du myocarde

Pour toute correspondance : Lorence St-Pierre, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudières-Appalaches – Hôpital de Thetford Mines, 1717, rue Notre-Dame Est, Thetford Mines (Québec) G6G 2V4, CANADA; Téléphone : 418 338-7777; Courriel : lorence.st-pierre.1@ulaval.ca

(IM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) étaient exclus. Plusieurs autres critères d'exclusion étaient pris en considération, notamment : prise concomitante d'un anticoagulant, d'un autre antiplaquettaire, d'AAS à une dose journalière supérieure à 150 mg ou d'un inhibiteur fort du CYP3A4, prédisposition aux saignements, trouble de la coagulation, antécédent de saignement intracrânien, saignement gastro-intestinal dans les six mois précédant la répartition aléatoire, dialyse.

Interventions : La répartition aléatoire s'est effectuée en blocs selon un ratio 1:1 pour les deux traitements à l'étude, soit le ticagrélor 90 mg deux fois par jour ou le placebo. Tous les patients ont également reçu de l'AAS à faible dose (75 à 150 mg), à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance importante. La durée médiane de suivi a été de 39,9 mois. En mai 2015, un amendement au protocole a été réalisé en diminuant la dose de ticagrélor à 60 mg deux fois par jour à la suite de la publication des résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54¹². Cette étude avait pour objectif de comparer deux doses de ticagrélor (60 et 90 mg) en association avec de l'AAS à un placebo chez les patients ayant subi un IM il y a un à trois ans. Les résultats ont démontré une efficacité similaire, mais un profil de tolérabilité supérieur pour la plus faible dose.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité était la survenue combinée de décès cardiovasculaires, d'IM ou d'AVC. Des objectifs secondaires d'efficacité ont été évalués, soit chacun des éléments de l'objectif primaire mesuré individuellement ainsi que la survenue de décès de toutes causes. L'objectif exploratoire de bénéfice net, regroupant la mortalité de toutes causes, l'IM, l'AVC et le saignement mortel ou l'hémorragie intracrânienne, a été évalué. Quant à l'objectif primaire de sécurité, il s'agissait de la survenue de saignements majeurs, définis selon la classification du Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)¹¹.

Résultats : Du 10 février 2014 au 24 mai 2016, 19 271 patients ont été initialement répartis aléatoirement dans les deux groupes à l'étude. Un site de l'étude a été fermé en raison du non-respect des bonnes pratiques cliniques lors d'un autre projet de recherche. Au final, 19 220 patients ont été répartis aléatoirement et inclus dans les analyses d'efficacité en intention de traiter modifiée : 9619 dans le groupe ticagrélor et 9601 dans le groupe placebo. Les analyses de sécurité ont été effectuées sur les patients qui avaient reçu au moins une dose de ticagrélor ou de placebo : 9562 dans le groupe ticagrélor et 9531 dans le groupe placebo.

Le tableau I décrit les principales caractéristiques des patients à l'étude. Elles étaient similaires entre les deux groupes.

Le tableau II présente les principaux résultats liés aux objectifs d'efficacité de l'étude. L'ajout du ticagrélor à l'AAS a été associé à une diminution significative de la survenue de l'objectif primaire combiné de décès cardiovasculaires, d'IM ou d'AVC. En effet, 736 patients du groupe ticagrélor (7,7 %) ont présenté un événement, comparativement à 818 patients du groupe placebo (8,5 %), avec rapport de risques [RR] : 0,90; intervalle de confiance : 95 % [IC 95 %] 0,81-0,99; $p = 0,04$. Cela découle d'une incidence d'IM et d'AVC plus faible que dans le groupe placebo. L'analyse des résultats des objectifs secondaires a été effectuée hiérarchiquement. Puisqu'aucune différence significative ne ressortait entre les deux groupes pour les décès cardiovasculaires, l'analyse a pris fin. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour prévenir un événement de l'objectif primaire à 36 mois est de 138. Les patients sous ticagrélor et sous placebo ont présenté l'objectif exploratoire regroupant la mortalité de toutes causes, l'IM, l'AVC et le saignement mortel ou l'hémorragie intracrânienne de façon similaire (10,1 % vs 10,8 % respectivement, avec RR : 0,93; IC 95 % 0,86-1,02).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude THEMIS^a

Caractéristiques	Ticagrélor (n = 9619)	Placebo (n = 9601)
Âge médian, années (EI)	66 (61,0-72,0)	66 (61,0-72,0)
Antécédents médicaux, n (%)		
Hypertension	8909 (93)	8867 (92)
Dyslipidémie	8386 (87)	8367 (87)
Angine de poitrine	5444 (57)	5357 (56)
Maladie coronarienne multivasculaire	5951 (62)	5984 (62)
Antécédents de revascularisation artérielle coronaire, n (%)		
ICP	5558 (58)	5596 (58)
PAC seul	2120 (22)	2071 (22)
ICP et PAC	676 (7)	670 (7)
Antécédent de diabète		
Durée médiane, années (EI)	10 (5-16)	10 (5-16)
HbA1c médiane, % (EI)	7,1 (6,4-8,1)	7,1 (6,4-8,1)

Abréviations : EI : écart interquartile; HbA1c : hémoglobine glyquée; ICP : intervention coronarienne percutanée; n : nombre de patients; PAC : pontage aorto-coronarien

^a Adaptation du tableau 1 de Steg et coll., avec permission¹

^b Les complications du diabète sont définies par une rétinopathie, une neuropathie périphérique ou autonome, ou une néphropathie

Le tableau III inclut les principaux résultats relatifs aux objectifs de sécurité. Les patients sous ticagrélol ont eu davantage de saignements majeurs TIMI que les patients du groupe placebo (2,2 % vs 1,0 % avec RR : 2,32; IC 95 %, 1,82-2,94; $p < 0,001$). Cependant, il n'y a eu aucune différence significative entre les deux groupes quant à la survenue de saignements fatals. Le nombre nécessaire de patients à traiter sur une période de 36 mois pour que se produisent des saignements majeurs est de 93. Les saignements intracrâniens ont été plus fréquents dans le groupe ticagrélol. Cette différence a été entraînée par des saignements intracrâniens causés par des traumatismes, et non à la survenue de saignements spontanés ou causés par des procédures.

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité de l'étude THEMIS^{a,b}

Objectifs d'efficacité	Ticagrélol (n = 9619)	Placebo (n = 9601)	Rapport de risques (IC 95 %)	Valeur de p^c
Objectif primaire d'efficacité				
Décès CV, survenue d'IM ou d'AVC	736 (8)	818 (9)	0,90 (0,81-0,99)	0,04
Objectifs secondaires d'efficacité				
Décès CV	364 (4)	357 (4)	1,02 (0,88-1,18)	0,79
IM	274 (3)	328 (3)	0,84 (0,71-0,98)	ND
AVC	152 (2)	191 (2)	0,80 (0,64-0,99)	ND
Décès toutes causes	579 (6)	592 (6)	0,98 (0,87-1,10)	ND
Objectif exploratoire				
Ischémie aiguë des membres ou amputation de cause vasculaire	13 (0,1)	29 (0,3)	0,45 (0,23-0,86)	ND

Abréviations : AVC : Accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; n : nombre de patients; ND : non disponible

^a Adaptation du tableau 2 de Steg et coll., avec permission¹

^b Les données sont présentées sous le format n (%)

^c Valeur p calculée pour la différence absolue des taux d'événements

Tableau III. Principaux résultats de sécurité de l'étude THEMIS^{a,b}

Objectifs de sécurité	Ticagrélol (n = 9562)	Placebo (n=9531)	Rapport de risques (IC 95 %)	Valeur de p^c
Objectif primaire de sécurité				
Saignement majeur TIMI	206 (2)	100 (1)	2,32 (1,82-2,94)	< 0,001
Objectifs secondaires de sécurité				
Hémorragie intracrânienne	70 (0,7)	46 (0,5)	1,71 (1,18-2,48)	0,005
Tout type de saignement	1446 (15)	595 (6)	2,77 (2,52-3,05)	< 0,001
Saignement ayant entraîné l'arrêt du traitement	466 (5)	125 (1)	4,04 (3,32-4,92)	< 0,001
Dyspnée	2049 (21)	700 (7)	3,33 (3,06-3,63)	< 0,001
Bradyrythmie	137 (1,4)	120 (1,3)	1,28 (1,01-1,64)	0,05

Abréviations : IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

^a Adaptation du tableau 3 de Steg et coll., avec permission¹

^b Les données sont présentées sous le format n (%)

^c Valeur p calculée pour la différence absolue des taux d'événements

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement? OUI. Les patients de l'étude ont été répartis selon des codes aléatoires au moyen d'un serveur interactif selon un ratio 1:1 dans le groupe ticagrélol ou le groupe placebo, générant des blocs de taille constante. Les chercheurs n'ont pas précisé si ce processus avait été stratifié selon certaines variables.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? NON. Les objectifs d'efficacité ont été évalués à partir de la population dite « en intention de traiter modifiée ». Il s'agit de tous les patients ayant été répartis aléatoirement, à l'exception des 51 patients enrôlés dans le site participant qui a été fermé précocement. Concernant les objectifs de sécurité, les analyses ont été réalisées à partir des patients ayant reçu au moins une dose de ticagrélol ou de placebo, ce qui retranche 127 patients supplémentaires.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Le suivi a été réalisé sur une durée médiane de 39,9 mois suivant la répartition aléatoire des sujets. À la fin de l'étude, les données sur le statut vital des patients étaient disponibles pour 99,9 % d'entre eux et manquantes pour seulement 21 sujets : 10 ont été perdus de vue et 11 ont retiré leur consentement.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI et NON. Concernant les analyses d'efficacité, les patients ont été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis aléatoirement. Cependant, concernant les analyses de sécurité, les patients ont été analysés dans le groupe qui correspondait à la molécule qu'ils avaient réellement prise.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. L'étude a été réalisée en double aveugle. Les méthodes pour préserver l'aveugle sont décrites dans le protocole. Un comité indépendant était responsable d'évaluer en aveugle tous les événements cliniques.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base des patients répartis aléatoirement dans les deux groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Le nombre, la fréquence et le contenu des rendez-vous présentiels et téléphoniques étaient identiques entre les deux groupes, mais certaines visites non planifiées pouvaient s'ajouter. Dans les deux groupes, le traitement du diabète et des autres facteurs de risque d'événements cardiovasculaires ischémiques était laissé à la discrétion du médecin traitant selon les lignes directrices en vigueur. La prise d'agents pouvant influencer sur les résultats observés par la réduction de la survenue des événements cardiovasculaires ischémiques (statines, inhibiteurs du SGLT2, etc.) ou du risque d'hémorragies digestives (IPP) était répartie équitablement dans les deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'étude a permis de démontrer que la combinaison ticagrélol et aspirine favorise une réduction statistiquement significative (10 %) du risque relatif de la survenue d'événements cardiovasculaires, en comparaison avec l'aspirine seule, au détriment d'une plus grande incidence de saignements. Cependant, l'effet du traitement s'est avéré de moindre envergure qu'estimé (16 %). D'ailleurs, l'intervalle de confiance supérieur de l'objectif d'efficacité primaire était près de la valeur nulle, et l'analyse de sensibilité destinée à compenser les données manquantes du groupe ticagrélol a donné des résultats non statistiquement significatifs pour cet objectif (RR : 0,99; IC 95 % : 0,84-1,02). Il faut traiter 138 patients pendant 36 mois afin de prévenir un seul événement cardiovasculaire ischémique. De plus, la prévention des événements cardiovasculaires ne s'est pas traduite par une diminution des décès cardiovasculaires. Par conséquent, l'effet du traitement n'est probablement pas cliniquement significatif.
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'analyse des résultats est basée sur des intervalles de confiance de 95 %. L'étendue des valeurs entourant les diverses mesures est la plupart du temps étroite, ce qui témoigne de la précision de l'effet évalué. L'intervalle se situe entre 0,81 et 0,99 dans le cas de l'objectif primaire d'efficacité. Il est étroit et précis, contrairement à celui de l'objectif primaire de sécurité qui se situe entre 1,82 et 2,94 et dont l'effet évalué est moins précis.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI et NON. D'une part, les résultats semblent généralisables à notre population étant donné que certains des sites participants étaient canadiens. Bien qu'une petite proportion des patients (15 %) résidait en Amérique du Nord, la majorité (71 %) était d'origine caucasienne. Les patients de l'étude étaient similaires à ceux rencontrés dans notre pratique à plusieurs égards. En effet, ces derniers sont en moyenne âgés de 66 ans, ont plusieurs facteurs de risque de subir un événement cardiovasculaire ischémique en plus d'être diabétiques de longue date. Cependant, il y avait de nombreux critères d'exclusion. Même s'ils correspondaient aux objectifs de l'étude, des patients qui avaient un plus faible risque de saignement à la base ont pu être sélectionnés.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les objectifs d'efficacité et de sécurité de l'étude THEMIS sont fréquemment utilisés dans la littérature scientifique afin d'évaluer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires ischémiques et de saignements. Trois classifications distinctes ont de plus été prises en considération pour qualifier la gravité des saignements survenus. L'objectif exploratoire du bénéfice clinique net est également intéressant puisqu'il combine les risques d'un événement dommageable, qu'il soit ischémique ou hémorragique.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? NON. Bien que l'ajout de ticagrélol à la prise d'aspirine à faible dose soit associé à une réduction statistiquement significative du risque de subir un événement cardiovasculaire ischémique, celle-ci demeure modeste. De plus, elle ne se traduit pas par une diminution statistiquement significative de l'incidence de mortalité cardiovasculaire. Les risques sont supérieurs aux bénéfices. En effet, il faut traiter 93 patients pendant 36 mois pour que se produise un saignement majeur, alors qu'il faut en traiter 138 pour prévenir un événement de l'objectif primaire d'efficacité.

Discussion

L'étude THEMIS, présentée initialement au congrès de l'European Society of Cardiology à Paris, en 2019, possède plusieurs forces^{1,15}. D'abord, plusieurs caractéristiques de la population à l'étude sont représentatives des patients diabétiques rencontrés dans notre pratique, et leur prise en charge reflète la pratique actuelle. En effet, le choix des molécules utilisées pour traiter le diabète et les autres facteurs de risque concomitants étaient laissés à la discrétion des médecins traitants selon les lignes directrices

en vigueur, rendant ainsi les résultats généralisables à une grande partie de la population diabétique sans antécédent d'événement ischémique. Par ailleurs, la répartition aléatoire dans les différents groupes ainsi que la réalisation de l'étude en double aveugle, contrôlée par placebo, ont permis de limiter, respectivement, les biais de confusion et les biais d'information. La taille de l'étude est également une force en raison de la précision qu'elle procure aux intervalles de confiance. De plus, les objectifs de l'étude étaient pertinents et adaptés à la pratique actuelle, permettant de répondre à une interrogation réelle du monde

médical : l'intensification du régime antiplaquettaire chez les diabétiques ayant une maladie coronarienne stable réduit-elle le risque d'événements cardiovasculaires?

Par ailleurs, plusieurs limites ont été établies. L'utilisation d'une analyse en intention de traiter modifiée pour l'efficacité est une faiblesse en raison de l'exclusion d'un certain nombre de patients. La diminution de la dose de ticagrélol au cours de l'essai pourrait avoir influé sur les résultats de l'étude. Tel que démontré dans l'étude PEGASUS TIMI-54, l'efficacité globale des deux doses s'est révélée similaire. Ainsi, la diminution de la dose de ticagrélol dans l'étude THEMIS devrait avoir eu un effet négligeable sur l'efficacité, mais elle pourrait avoir surestimé le risque de saignement total rapporté vu l'utilisation d'une dose plus élevée non nécessaire durant une partie de l'étude. Quant à l'arrêt définitif du traitement, il a été plus fréquent dans le groupe ticagrélol que dans le groupe placebo (34,5 % vs 25,4 %), ce qui s'explique par la présence d'effets indésirables, notamment la dyspnée. Il est également reconnu qu'un taux d'Hb1Ac supérieur à 7,0 % est associé à une augmentation considérable du risque de complications cardiovasculaires¹⁶. Bien que l'Hb1Ac médiane des patients à l'étude soit comparable à celle que l'on rencontre dans la pratique canadienne, il aurait été intéressant de catégoriser les résultats d'efficacité selon l'Hb1Ac des patients¹⁷. En effet, il convient de se demander si les bénéfices quant à la prévention des événements ischémiques du ticagrélol seraient plus importants chez les patients dont l'Hb1Ac est de 8 à 9 %. Enfin, des représentants de la compagnie biopharmaceutique AstraZeneca, qui a financé l'étude et commercialisé le ticagrélol, ont été prenantes dans les diverses étapes de l'étude. Une institution indépendante a validé toutes les données rapportées, mais celle-ci a été financée par AstraZeneca.

Très peu d'études se sont penchées sur les thérapies antiplaquettaires optimales pour la prévention des événements ischémiques chez les patients diabétiques souffrant d'une maladie coronarienne stable. Tout d'abord, THEMIS-PCI a analysé un sous-groupe de ses patients, soit ceux ayant déjà subi une ICP. L'ajout de ticagrélol à l'aspirine dans cette population a entraîné une réduction statistiquement significative de 15 % du risque relatif de survenue du composite d'AVC, d'IM et de mortalité cardiovasculaire, sans cependant diminuer la mortalité cardiovasculaire seule. Cette double thérapie antiplaquettaire (DTAP) semble offrir un bénéfice clinique net dans cette cohorte de patients, et ce, même lorsque l'on prend en considération les dommages irréversibles pouvant y être associés, tels que les saignements mortels ou intracrâniens qui n'étaient pas augmentés de manière statistiquement significative dans l'étude. Ce bénéfice est présent indépendamment du temps qui s'est écoulé depuis la dernière ICP. L'étude THEMIS-PCI porte à croire que l'association de ticagrélol et d'aspirine à faible dose pourrait être envisagée chez les patients diabétiques souffrant d'une maladie coronarienne stable qui ont subi une ICP et présentant un faible risque de saignement¹⁸. Une stratégie différente a été explorée dans les études GLOBAL LEADERS et TWILIGHT. En effet, étant donné qu'une élévation de l'incidence d'hémorragie intracrânienne a été rapportée avec l'administration d'une DTAP, il a été suggéré que la

prise d'aspirine ne serait pas toujours requise en concomitance avec un inhibiteur du récepteur P2Y12 et qu'elle pourrait augmenter le risque de saignement sans pour autant contribuer de façon importante à l'efficacité. Les résultats de l'étude TWILIGHT tendent à confirmer cette hypothèse, alors que ceux de l'étude GLOBAL LEADERS sont peu concluants¹⁹⁻²¹. L'étude COMPASS a quant à elle évalué des patients atteints de maladie coronarienne stable ou de maladie artérielle périphérique²². L'association du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour à de l'aspirine 100 mg par jour a entraîné une réduction de l'objectif primaire d'efficacité combinant la mortalité cardiovasculaire, l'IM et l'AVC, tout en réduisant la mortalité toutes causes. La réduction de l'objectif primaire était maintenue en présence de diabète et était indépendante d'une maladie vasculaire périphérique concomitante. La posologie du rivaroxaban utilisé dans l'étude COMPASS est remboursée au Québec selon certains critères²³. La population de l'étude THEMIS comprenant des patients coronariens et diabétiques se retrouvait dans l'étude COMPASS. Cette dernière a démontré des bénéfices cliniques supérieurs à ceux de l'étude THEMIS^{1,22}. L'étude THEMIS démontre donc que l'ajout de ticagrélol à l'aspirine à faible dose entraîne une réduction modeste du risque de subir un événement cardiovasculaire ischémique dans la population à l'étude. Toutefois, cette diminution du risque ne se traduit pas par une diminution de l'incidence de la mortalité cardiovasculaire, et les risques de saignements sont supérieurs aux bénéfices. L'impact clinique de cette étude dans la pratique est donc faible, en plus que le ticagrélol à la dose de 60 mg n'est pas remboursé au Québec, ce qui diminue nettement l'applicabilité des résultats à cette population²³.

Conclusion

En conclusion, l'étude THEMIS a démontré que chez les patients atteints de diabète de type 2, ayant une maladie coronarienne stable sans antécédent d'IM ou d'AVC, l'association du ticagrélol avec l'aspirine à faible dose a diminué le risque d'événements ischémiques, aux dépens toutefois d'une augmentation du risque de saignement majeur. Les risques étant plus importants que les bénéfices, un changement de pratique n'est pas attendu à la suite de la publication de ces résultats. Peut-être qu'une monothérapie à base de ticagrélol, plutôt que combinée à l'aspirine, aurait pu se traduire par un ratio risques-bénéfices plus intéressant. D'autres études seront nécessaires pour évaluer cette question.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est rédactrice adjointe de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA et coll. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-20.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K et Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
3. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Rother J et coll. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the reduction of atherothrombosis for continued health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:667-71.
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et coll. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., Eagle K, Ohman EM, Goto S et coll. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 Years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation* 2015;132:923-31.
6. Patti G, Proscia C et Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Circ J* 2014;78:33-41.
7. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P et coll. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:38-43.
8. Angiolillo DJ et Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:375-88.
9. Husted S, van Giezen JJJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27: 259-74..
10. Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M et Cui XR. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:217.
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
12. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et coll. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
13. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF et coll. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-40.
14. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F et coll. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
15. European Society of Cardiology. Ticagrelor reduces ischaemic events in patients with diabetes and prior coronary intervention: results from THEMIS. *ESC Congress News* 2019 - Paris, France. 2 sep 2019. [en ligne] <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/ticagrelor-reduces-ischae-mic-events-in-patients-with-diabetes-and-prior-coronary-intervention-results-from-themis> (site visité le 13 décembre 2020).
16. Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS et Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl. 1):S42-6.
17. Harris SB, Ekoé JM, Zdanowicz Y et Webster Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:90-7.
18. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K et coll. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394:1169-80.
19. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C et coll. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
20. Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, Tomaniak M et coll. Association of diabetes with outcomes in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Pre-specified subgroup analysis from the randomized GLOBAL LEADERS study. *Atherosclerosis* 2020;295:45-53.
21. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D et coll. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et coll. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377:1319-30.
23. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments du 11 novembre 2020. [en ligne] https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-med_2020-11/Liste_medicaments_fr_2020-11.pdf (site visité le 13 décembre 2020).