



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Sécurité et efficacité de l'inhibition de la glycoprotéine VI plaquettaire dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (ACTIMIS) : essai de phase Ib/IIa randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo

Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial

Mazighi M, Köhrmann M, Lemmens R, Lyrer PA, Molina CA, Richard S, et al. *Lancet Neurol* 2024 ; 23 : 157-67.

Analyse commentée réalisée par Tiffany MADRANGES

Date de publication : 30 avril 2024

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

La thrombolyse par altéplase ou ténecteplase est le seul traitement pharmacologique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë (AVCia). La glycoprotéine VI (GPVI) plaquettaire est de plus en plus étudiée comme facteur de complication post-AVC (1).

Dans cette étude, le glenzocimab, fragment Fab d'un anticorps anti-GPVI humanisé, a été administré comme traitement adjuvant au traitement standard de l'AVCia.

Les principaux objectifs étaient d'optimiser la dose de glenzocimab et évaluer sa sécurité et son efficacité comme traitement adjuvant de la thrombolyse médicamenteuse, associée ou non à la thrombectomie mécanique, chez des patients souffrant d'AVCia.

METHODES

Il s'agit d'une étude de phase Ib/2a, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo.

Lors de la phase Ib, les patients recevaient aléatoirement une dose unique de 125, 250, 500, ou 1 000 mg de glenzocimab ou un placebo en complément de l'altéplase associée au non à la thrombectomie mécanique. Dans la phase IIa, les patients recevaient aléatoirement 1 000 mg de glenzocimab ou le placebo.

Les critères d'évaluation primaires étaient la sécurité évaluée par l'incidence et la sévérité d'événements indésirables, les décès, et les hémorragies intracrâniennes.

RESULTATS

Pour la phase Ib, 60 patients ont été inclus, 12 patients dans chaque groupe de dose de glenzocimab ou dans le groupe placebo. Concernant la phase IIa, 54 patients ont reçu du glenzocimab à 1 000 mg et 52 le placebo.

Les effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 50 % des patients inclus dans l'étude de phase Ib recevant du glenzocimab, *versus* 42 % pour ceux recevant le placebo. Le glenzocimab 1 000 mg est associé à un risque réduit d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques (0 % vs 10 %) dans l'étude de phase IIa.

Cette étude a montré une réduction de la mortalité toute cause confondue dans le groupe glenzocimab 1 000 mg. Le taux de mortalité y était de 7 % vs 21 % dans le groupe placebo, soit une réduction de mortalité \geq 50 %.

Phase Ib		
	Glenzocimab toutes doses (n = 48)	Placebo (n = 12)
Évènements indésirables graves lié au traitement	50 % (n = 24)	42 % (n = 5)
Phase IIa		
	Glenzocimab 1 000 mg (n = 54)	Placebo (n = 52)
Mortalité toutes causes	7 % (n = 4)	21 % (n = 11)
Transformation hémorragique symptomatique	0 % (n = 0)	10 % (n = 5)
Transformation hémorragique asymptomatique	33 % (n = 18)	50 % (n = 26)

AVIS D'EXPERT

Ce travail est la première étude clinique à évaluer l'efficacité et la sécurité d'un inhibiteur de la GPVI dans le cadre du traitement d'un AVCia.

Cette étude démontre chez les patients atteints d'AVCia que :

- Le glenzocimab est bien toléré lors de son administration concomitante à l'altéplase, associée ou non à la thrombectomie mécanique ;
- La dose optimale du glenzocimab dans cette indication est de 1000 mg ;
- Son administration réduit les évènements indésirables graves, les transformations hémorragiques intracrâniennes et la mortalité toute cause confondue.

La particularité et l'innovation de ce médicament est sa capacité à empêcher la formation de caillots sans augmenter le risque hémorragique. Son efficacité en association à la thrombolyse médicamenteuse, avec ou sans thrombectomie mécanique, pourrait être la conséquence de

l'inhibition de la thrombo-inflammation microvasculaire, favorisant ainsi la recanalisation des tissus ischémiques.

Les résultats de cette étude sont principalement limités par le nombre réduit de patients inclus dans chaque groupe. Les résultats de cet essai clinique ouvrent la voie à une nouvelle approche thérapeutique prometteuse et bien tolérée dans le traitement des AVCia. Il est donc nécessaire de confirmer ces résultats avec l'étude de phase II/III en cours (ACTISAVE, NCT05070260). Par ailleurs, il convient de mieux comprendre le rôle pathogénique des plaquettes dans les phénomènes de réocclusion, de thrombo-inflammation microvasculaire et de transformation hémorragique des AVCia (2).

RÉFÉRENCES

1. Bieber M, Schuhmann MK, Kollikowski AM, Stegner D, Nieswandt B, Pham M, *et al.* Targeting platelet glycoprotein VI attenuates progressive ischemic brain damage before recanalization during middle cerebral artery occlusion in mice. *Exp Neurol* 2021 ; 344 : 113804.
2. De Meyer SF, Langhauser F, Hauptelshofer S, Kleinschnitz C, Casas AI. Thromboinflammation in Brain Ischemia: Recent Updates and Future Perspectives. *Stroke* 2022 ; 53 : 1487-99.