

Congrès scientifique de l'American Heart Association (AHA) de 2014

L'association d'une statine et d'un hypocholestérolémiant n'appartenant pas à la famille des statines exerce un effet cardioprotecteur plus marqué

Chicago - Si la prévention des maladies cardiovasculaires repose surtout sur la réduction des concentrations de cholestérol des LDL (C-LDL), c'est grâce aux données probantes issues des essais sur les statines. Or l'essai IMPROVE-IT est le premier qui ait révélé qu'il est possible d'obtenir une cardioprotection supérieure en associant une statine à un agent ne faisant pas partie de la même famille. Autre constat : en abaissant les concentrations de C-LDL à des valeurs inférieures à celles atteintes avec une statine utilisée seule, une telle association permet de raréfier encore plus les accidents cardiovasculaires, ce qui vient étayer l'hypothèse voulant que la réduction des concentrations de C-LDL aide à prévenir ce type d'accidents.

Les statines sont à n'en pas douter la pierre angulaire de la réduction des concentrations du C-LDL comme moyen de prévenir les accidents cardiovasculaires. Cela dit, d'après les lignes directrices actuelles, il est possible d'obtenir de bons résultats à l'aide d'agents ne faisant pas partie de cette classe (p. ex., l'ézétimibe ou des chélateurs des acides biliaries) chez les patients qui ne tolèrent pas les statines ou qui les tolèrent, mais seulement à faibles doses (ANDERSON, T. J. *et al. Can J Cardiol*, vol. 29, 2013, p. 151-167). Les patients restent quand même très vulnérables malgré les traitements actuels. Or l'essai IMPROVE-IT est le premier essai de grande envergure mené à double insu et avec répartition aléatoire des sujets ayant servi à vérifier si l'ajout d'un autre type d'agent hypocholestérolémiant à un traitement par une statine pouvait permettre de raréfier encore plus les crises cardiaques et les AVC chez les patients aux prises avec un syndrome coronarien aigu (SCA) et très exposés à ces accidents.

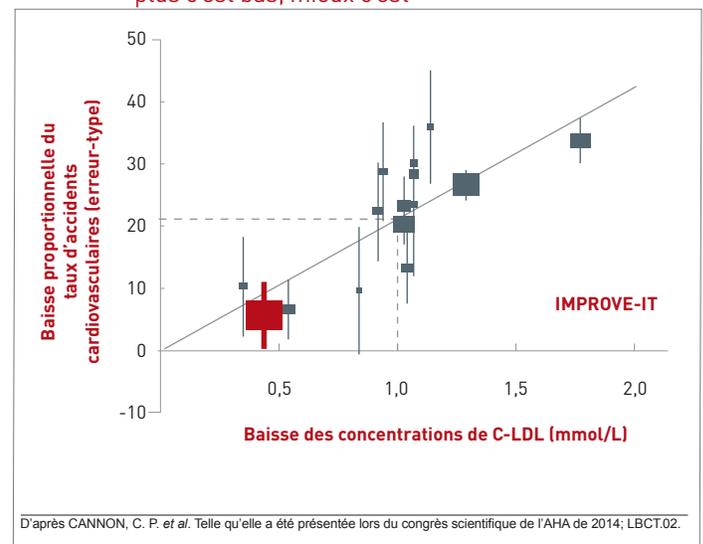
Obtention de concentrations de C-LDL plus faibles

Ont participé à l'essai IMPROVE-IT 18 144 patients âgés de 50 ans ou plus, hospitalisés en raison d'un SCA (IM avec ou sans sus-décalage du segment ST, angor instable) dans plus de 1100 centres de recherche de 39 pays. Selon le Dr Christopher Cannon, du Brigham and Women's Hospital, de Boston, au Massachusetts et clinicien-chercheur principal, tous les patients y avaient subi les interventions et les traitements médicaux types. Leurs concentrations de C-LDL se situaient à l'intérieur de limites jugées moyennes (de 1,3 à 3,2 mmol/L, ou de 1,3 à 2,6 mmol/L s'ils avaient déjà suivi un traitement hypocholestérolémiant).

Les sujets ont été répartis au hasard de façon à recevoir de la simvastatine à 40 mg ou une association à dose fixe composée d'ézétimibe à 10 mg et de simvastatine à 40 mg (non offerte sur le marché canadien). Conformément aux lignes directrices alors en vigueur, la dose de simvastatine a été augmentée jusqu'à concurrence de 80 mg chez les sujets dont la concentration de C-LDL excédait 2 mmol/L. Selon le Dr Cannon, la concentration de C-LDL visée dans le groupe recevant la monothérapie était inférieure à 1,8 mmol/L; les chercheurs ont présumé que l'association

médicamenteuse permettrait d'abaisser cette valeur de 0,39 mmol/L de plus. Au bout d'un an, la concentration moyenne de C-LDL se chiffrait à 1,8 mmol/L dans le groupe recevant la monothérapie et à 1,38 mmol/L dans celui traité par l'association. Les valeurs médianes enregistrées au cours des 9 années de l'étude s'élevaient à 1,8 mmol/L et à 1,39 mmol/L, respectivement.

FIGURE 1 | Essai IMPROVE-IT vs celui des CTT : plus c'est bas, mieux c'est



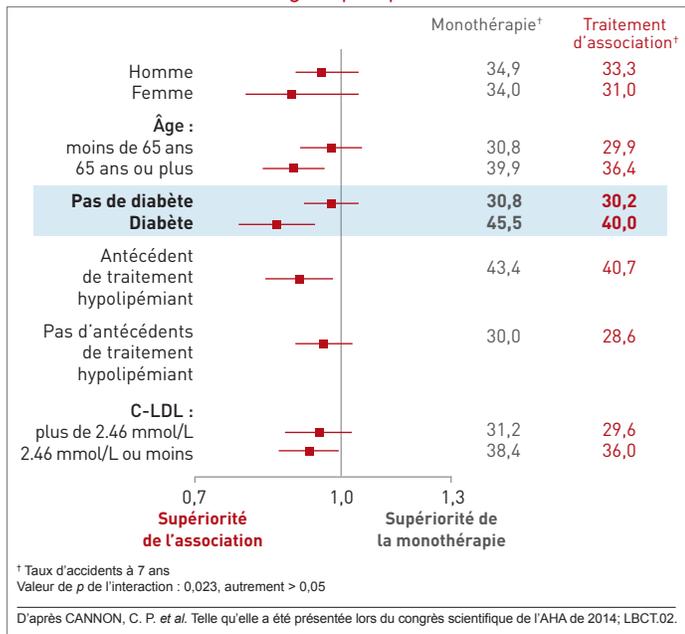
Des concentrations de C-LDL plus basses se traduisent par une diminution plus importante des accidents cardiovasculaires

« Nous voulions surtout savoir s'il était possible de réduire l'incidence des accidents cardiovasculaires en abaissant encore plus les concentrations de C-LDL au moyen d'un agent n'appartenant pas à la classe des statines et nous avons constaté que ce l'était », a affirmé le Dr Cannon. Au terme de 7 années de suivi, l'incidence des accidents est passée de 34,7 à 32,7 % ($p = 0,016$). « L'ajout de l'ézétimibe s'est traduit par une baisse significative de 6,4 % du principal paramètre d'évaluation qui était composé du décès d'origine cardiovasculaire, de l'IM non mortel, de l'AVC non mortel,

d'une réhospitalisation pour cause d'angor instable, d'une intervention de revascularisation coronarienne ou d'un AVC », a précisé le Dr Cannon. « Le nombre de patients qu'il fallait traiter pour prévenir l'un de ces accidents était de 50, ce qui se situe dans les limites fixées pour nos traitements types. Nous avons noté une baisse significative de 13 % des IM ($p = 0,002$) et de 14 % des AVC ($p = 0,052$), deux paramètres très tangibles et des problèmes médicaux majeurs pour les patients ». Une tendance à la baisse de 5 % des interventions de revascularisation (5 %) s'est également dessinée. Les chercheurs ont commencé à constater les bienfaits exercés par l'ézétimibe au bout de 1 an.

Les résultats obtenus étaient homogènes dans tous les grands sous-groupes de patients précisés dans le protocole. « Fait intéressant à noter, chez les patients atteints de diabète, un traitement hypolipémiant plus musclé a, semble-t-il, entraîné des bienfaits plus marqués, à preuve la réduction de 5,5 % en pourcentage absolu des accidents comparativement aux patients indemnes de cette maladie », a déclaré le Dr Cannon (figure 2).

FIGURE 2 | Grands sous-groupes prédéterminés



Agents ne faisant pas partie des statines versus statines

« L'autre grande question était de savoir comment l'agent n'appartenant pas à la famille des statines et les bienfaits qu'il exerçait se comparaient aux statines », a précisé le Dr Cannon. Le groupe de chercheurs connu sous le nom de *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* a conclu dans une de ses analyses que chaque baisse de 1 mM de la concentration du C-LDL produite par une statine entraînait un bienfait thérapeutique qu'ils ont chiffré à 20 % environ (CTT COLLABORATION. *Lancet*, vol. 376, 2010, p. 1670- 1681).

Le même type d'analyse appliqué aux données issues de l'essai IMPROVE-IT a révélé que chacun des paramètres d'évaluation a atteint ce seuil de 20 % ou l'a frôlé, signe que l'effet thérapeutique obtenu en ajoutant de l'ézétimibe à une statine était à tout le moins équivalent à celui observé avec une statine employée en monothérapie, voire supérieur (figure 1).

Implications des options thérapeutiques

Le Dr Jean C. Grégoire, de l'Institut de cardiologie de Montréal et de l'Université de Montréal, coauteur de la mise à jour de 2012 des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur les dyslipidémies, se réjouit des résultats de l'essai IMPROVE-IT. Selon lui, ils constituent d'excellentes nouvelles pour les médecins et leurs patients.

« Aucun autre essai avant IMPROVE-IT n'avait fait la démonstration de l'avantage que comporte un traitement alliant une statine à un autre agent qui n'en est pas une. Cette association a réduit les concentrations de C-LDL à des valeurs tellement faibles que nous entrevoyons la possibilité d'améliorer les résultats des traitements advenant que nous soyons capables de les abaisser encore plus. Cette théorie s'applique à tous les autres médicaments hormis les statines qui sont indiqués pour réduire les concentrations de cholestérol, y compris les chélateurs des acides biliaires, l'ézétimibe et les fibrates, quoique ces derniers ne soient pas d'usage courant », a déclaré le Dr Grégoire. « Il est intéressant de constater que le traitement ait aussi bien fonctionné chez tous les sujets de l'essai IMPROVE-IT; les valeurs obtenues étaient vraiment inférieures aux valeurs cibles. Cela signifie que si vous partez avec une faible concentration de C-LDL, que vous parvenez à l'abaisser à un niveau encore plus bas et que vous en retirez des bienfaits, vous venez de confirmer l'hypothèse selon laquelle la diminution des concentrations de C-LDL permet de prévenir les accidents cardiovasculaires. Et comme les résultats de l'essai IMPROVE-IT suivent tout naturellement la ligne de régression linéaire du CTT, il est permis de croire que nous continuerons à retirer des bienfaits des traitements si nous parvenons à abaisser considérablement les concentrations de C-LDL », a-t-il ajouté.

Conclusion

L'essai IMPROVE-IT a révélé qu'en abaissant davantage les concentrations de C-LDL au moyen d'une statine alliée à un autre agent qui n'en est pas une, il est possible de raréfier encore plus les accidents cardiovasculaires chez les patients qui y sont très vulnérables. Cette perspective est chargée de promesses, mais s'accompagne aussi de nouvelles questions qu'il faudra approfondir, par exemple à savoir si d'autres médicaments n'appartenant pas à la classe des statines et indiqués pour réduire les concentrations de C-LDL pourraient amplifier les bienfaits des statines lorsqu'ils sont utilisés ensemble. ●

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. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}