

Séances scientifiques de 2015 de l'American Heart Association (AHA)

Les inhibiteurs de la PCSK9 affichent une efficacité similaire chez les diabétiques et chez d'autres types de patients très vulnérables

Orlando - Selon des études présentées lors des séances scientifiques de l'AHA, les inhibiteurs de la PCSK9 permettent d'obtenir une réduction des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) de la même ampleur chez les patients atteints de diabète que chez ceux d'autres groupes très vulnérables. Toujours selon ces études, rien n'indique que l'inhibition de la PCSK9 ait eu un effet défavorable sur la biotransformation du glucose. Cette observation est importante compte tenu des nouvelles données étayant un lien modeste, quoique mesurable, entre les statines et l'apparition du diabète.

Une stratégie adaptée aux cas de diabète

Les études présentées lors des séances scientifiques de 2015 de l'AHA viennent enrichir les données probantes selon lesquelles les inhibiteurs de la PCSK9 permettent aux patients atteints de diabète d'atteindre les concentrations de C-LDL préconisées dans les lignes directrices. Si ces agents sont généralement utilisés en appoint aux statines ou pour remplacer ces dernières lorsqu'elles ne donnent pas des résultats satisfaisants ou qu'elles sont mal tolérées, il faut savoir que non seulement ils sont plus efficaces que les statines pour abaisser la lipidémie, mais aussi que contrairement à elles, ils n'exercent pas d'effet contreproductif sur l'équilibre glycémique.

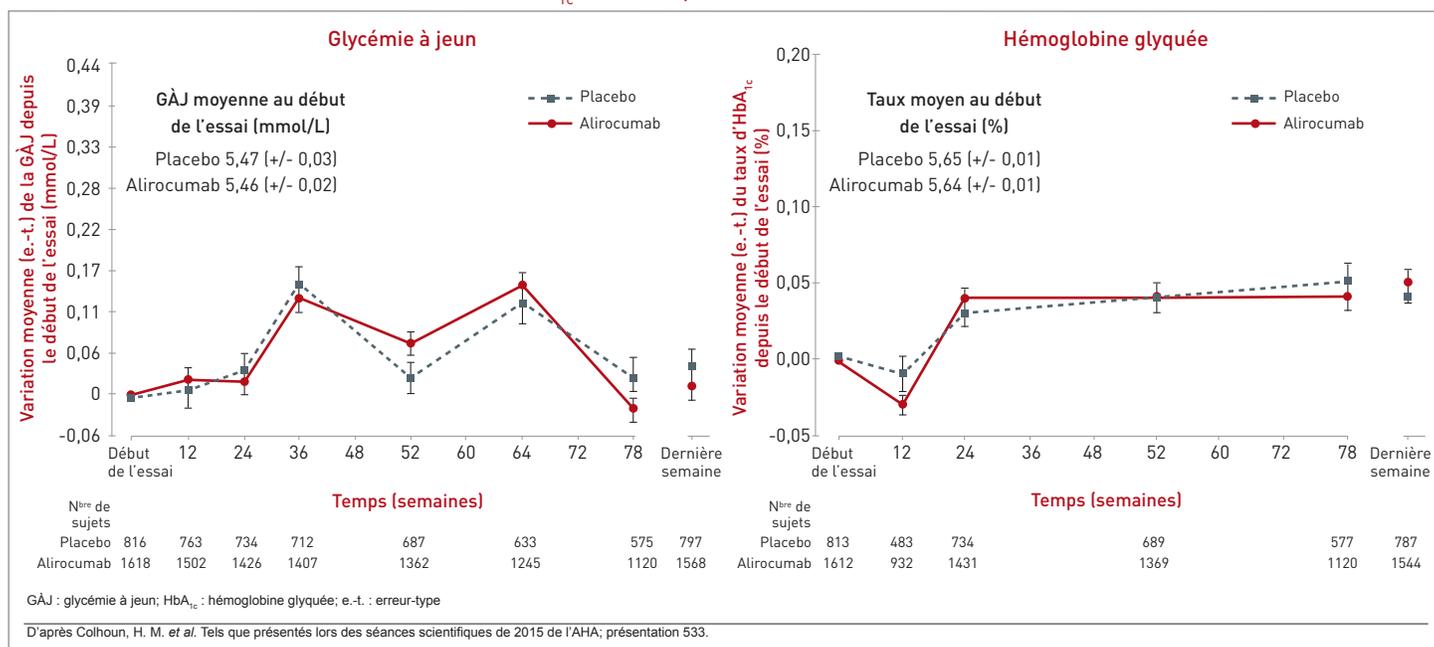
Absence d'un lien avec l'apparition du diabète

« Les données sont rassurantes », a affirmé la D^{re} Helen Colhoun, Professeure de clinique, à l'Unité de l'épidémiologie du diabète, de l'Université de Dundee, en Écosse. Présentant une analyse des données tirées de 10 essais de phase III ayant porté sur l'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9, la D^{re} Colhoun a déclaré : « Nous n'avons décelé aucun lien entre cet inhibiteur de la PCSK9 et l'apparition d'un déséquilibre glycémique ou du diabète. »

Ces résultats tranchent considérablement avec ceux d'une étude sur des statines présentée lors de cette même série de conférences. Au cours de cette étude, qualifiée d'étude la plus longue et la plus grande jamais réalisée sur le lien entre les statines et une altération de la biotransformation du glucose, le rapport des risques instantanés (RRI) ajusté pour l'apparition du diabète se chiffrait à 2,26 (IC à 95 % : de 2,21 à 2,32; $p < 0,0001$) chez les sujets exposés aux statines comparativement à ceux qui ne l'avaient pas été.

« Tous les types de statines ont été reliés à une hausse de l'incidence de diabète, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre eux », a rapporté le D^r Tariq Ali Ahmad, du Centre médical Penn State Milton Hershey, de Pennsylvanie. Les données analysées ont été tirées d'une banque de données représentatives de tous les États-Unis. La comparaison a porté sur 264 127 patients exposés aux statines et sur le même nombre de patients qui ne l'étaient pas. Une fois le risque ajusté en fonction de facteurs confusionnels tels que l'obésité, les chercheurs ont constaté que le lien entre une exposition aux statines et l'apparition du diabète augmentait

FIGURE 1 | Courbes de la GÀJ et du taux d'HbA_{1c} chez les patients indemnes de diabète au début de l'essai



avec l'âge. Le risque le plus marqué a été observé chez les patients qui commençaient à prendre des statines après avoir franchi le cap des 50 ans. Les analyses de sensibilité ont donné des résultats concordants.

Analyse des données issues d'un programme d'essais de phase III

Ce lien, qui avait déjà été signalé, a donné le coup d'envoi à une évaluation approfondie de l'expérience acquise avec l'alirocumab pendant le programme ODYSSEY, un programme qui a comporté 10 essais de phase III menés chez 4974 patients. Aucune différence n'est ressortie de l'analyse de la glycémie à jeun (GÀJ) et des concentrations d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) au fil du temps chez les 3448 sujets indemnes de diabète au moment de leur admission (Figure 1). Après regroupement des données recueillies durant les essais comparatifs avec placebo et durant les essais comparatifs avec l'ézétimibe comme agent de comparaison, les chercheurs ont remarqué que l'incidence du diabète était constamment plus faible chez les patients que le processus de répartition aléatoire avait affectés à l'alirocumab que chez ceux des groupes placebo (1,7 % vs 2,6 %) et des groupes ayant reçu de l'ézétimibe (1,5 % vs 2,1 %).

En outre, l'évaluation des 1969 participants au programme ODYSSEY qui présentaient un état prédiabétique (GÀJ égale ou supérieure à 5,5 mmol/L, mais inférieure à 6,9 mmol/L ou taux d'HbA_{1c} égal ou supérieur à 5,7 %, mais inférieur à 6,5 %) au début des essais a révélé que l'état de 10 % de ces sujets environ avait évolué vers le diabète pendant la période de suivi, mais qu'il n'y avait aucune différence significative entre les groupes de traitement.

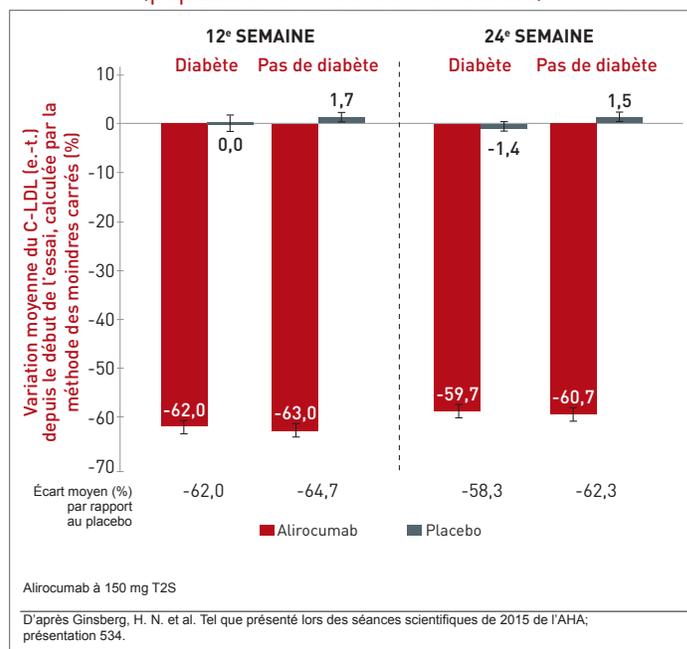
D'après une autre analyse du programme d'essais de phase III ODYSSEY présentée lors des séances scientifiques, les données de cinq de ces essais ont confirmé que l'efficacité hypolipémiante de l'alirocumab était à tout le moins aussi grande chez les patients atteints de diabète que chez ceux qui ne l'étaient pas. Au moment de leur admission à l'essai, tous ces sujets prenaient la dose de statine la plus forte qu'ils étaient capables de supporter. Les données d'efficacité issues des deux groupes ont été réunies.

Un effet réducteur soutenu sur le C-LDL

Les réductions des concentrations de C-LDL par rapport au début de l'essai ont été légèrement plus marquées chez les 1048 sujets atteints de diabète que chez les 2444 sujets qui ne l'étaient pas, mais la différence n'était pas significative sur le plan statistique (Figure 2). Selon le Dr Henry N. Ginsberg, Vice-doyen du Département de la recherche clinique et translationnelle du Collège des médecins et chirurgiens de l'université Columbia, à New York (NY), les baisses des concentrations de C-LDL enregistrées dans les deux groupes se sont maintenues tant que les sujets ont poursuivi leur traitement.

Conformément aux tendances observées antérieurement, les concentrations de C-LDL mesurées au début des essais chez les sujets atteints de diabète étaient légèrement inférieures (3 vs 3,36 mmol/L) à celles obtenues chez les sujets indemnes de cette maladie, mais leur triglycéridémie était un peu plus

FIGURE 2 | Variation de la concentration de C-LDL (%) depuis le début de l'essai : données groupées de deux essais comparatifs avec placebo (population en intention de traiter)



élevée (1,64 vs 1,35 mmol/L). Par ailleurs, les chercheurs ont constaté que d'autres fractions lipidiques hormis le C-LDL (p. ex., l'Apo B, la Lp[a] et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité [C-HDL]) s'étaient quelque peu améliorées, ces améliorations étant « dans une large mesure, indépendantes de la présence ou non d'un diabète au début de l'essai », a ajouté le Dr Ginsberg.

Différence au chapitre des réactions au point d'injection

Les effets indésirables rapportés avec l'alirocumab n'étaient pas différents de ceux signalés avec le placebo, que les sujets aient été atteints de diabète ou non. Seule exception : les réactions au point d'injection. Les patients diabétiques ont été beaucoup moins nombreux à se plaindre de ce genre de réaction (environ 3 % vs 7 %).

« Si le taux de réaction au point d'injection a été plus faible chez les patients atteints de diabète, c'est probablement parce que certains d'entre eux suivent une insulinothérapie et sont plus habitués aux auto-injections », a présumé le Dr Ginsberg.

Conclusion

L'inhibition de la PCSK9 est une méthode aussi efficace pour abaisser les concentrations de C-LDL chez les patients atteints de diabète que chez ceux qui ne le sont pas. De plus, contrairement aux statines, ce mode d'action n'a pas été relié à l'apparition de cette maladie. Les résultats des essais prèchent en faveur du recours à cette stratégie hypolipémiante chez les patients diabétiques qui sont incapables d'atteindre la concentration de C-LDL visée dans le cadre des traitements classiques. ●

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. © 2015. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}