

Congrès de 2016 de la Société européenne de cardiologie (SEC)

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont essentiels pour atteindre les concentrations cibles de C-LDL chez de nombreux patients très vulnérables

Rome - Selon des données présentées lors du congrès de 2016 de la SEC, l'inhibition de la PCSK9 serait bien souvent le seul moyen pour les patients très vulnérables d'atteindre les nouvelles cibles fixées pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), soit une concentration inférieure à 1,8 mmol/L ou une réduction de plus de 50 % par rapport aux valeurs de départ. Nul doute que beaucoup de ceux qui sont les plus exposés à un incident cardiovasculaire, notamment les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou d'hypercholestérolémie familiale (HF), ne bénéficient pas d'une protection optimale, même lorsqu'ils supportent assez bien des doses maximales de statines, d'ézétimibe ou d'autres agents pour voie orale.

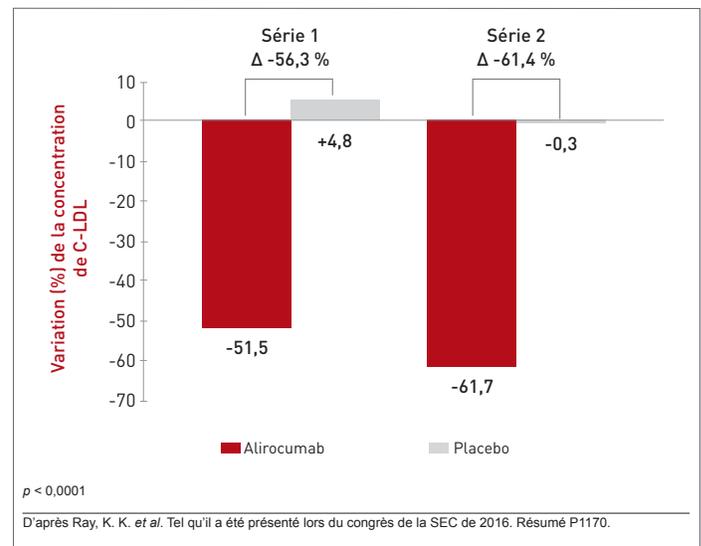
L'inhibition de la PCSK9, souvent incontournable pour atteindre les valeurs cibles

« Nous évaluons de plus en plus le risque de nos patients sur une base individuelle pour qu'ils soient conscients de la probabilité qu'ils subissent un incident et des options pour le prévenir », a affirmé la D^{re} Jennifer Robinson, Professeure d'épidémiologie, à l'Université de l'Iowa, à Iowa City. Selon elle, beaucoup de tiers payants des États-Unis exigent l'essai d'un traitement intensif par des statines alliées à de l'ézétimibe avant de rembourser un inhibiteur de la PCSK9. Or une forte proportion des patients très vulnérables en ont vraiment besoin pour abaisser le risque CV auquel ils sont exposés.

Les données probantes confirmant l'efficacité de l'inhibition de la PCSK9 chez les patients très vulnérables sont impressionnantes. En effet, le D^r Kausik K. Ray, Professeur de santé publique, au Collège impérial de Londres, a rapporté que la réduction moyenne de la concentration de C-LDL enregistrée à la 24^e semaine chez une série de patients très vulnérables ayant reçu des doses de 150 mg ou de 75 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines pendant les essais ODYSSEY s'élevait à 61,7 % et à 51,5 %, respectivement (Figure 1).

Les patients ont été pris en compte dans l'analyse s'ils avaient déjà subi plusieurs incidents dans le même lit vasculaire ou si plus d'un de ces réseaux était touché par une maladie cardiovasculaire. Les réductions enregistrées ($p < 0,0001$ versus placebo, dans les deux cas) ont été obtenues chez des patients suivant un traitement de fond par les doses de statine les plus fortes qu'ils étaient capables de tolérer, avec ou sans ézétimibe ou un autre hypolipémiant à prise orale. Il reste toutefois une part de risque importante d'incident cardiovasculaire chez certains patients, même lorsqu'ils réussissent à obtenir une concentration de C-LDL inférieure à 1,8 mmol/L.

FIGURE 1 | Variation (%) de la concentration de C-LDL à la 24^e semaine



Les objectifs préconisés pour le C-LDL dans les lignes directrices évoluent

Citant une série d'études ayant fait ressortir des réductions du risque relatif à des concentrations de C-LDL aussi faibles que 1,0 mmol/L, le D^r Ray a déclaré : « Chez les patients extrêmement vulnérables, des concentrations de C-LDL très basses — beaucoup plus basses que celles préconisées dans de nombreuses lignes directrices — ont été corrélées à une protection encore plus grande ». Au cours d'une de ces études, qui a révélé que 40 % des patients traités par des doses élevées de statines ne parviennent pas à abaisser leur concentration de C-LDL sous le seuil de 1,8 mmol/L, la réduction du risque d'incident cardiovasculaire passait de 49 % chez les sujets qui avaient obtenu une concentration de C-LDL inférieure à 1,95 mmol/L à 66 % chez ceux qui avaient réussi à l'abaisser à moins de 1,25 mmol/L [Boekholdt, S. M. et al. *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, 2014, p. 485-494].

Ces résultats commencent à faire leur chemin dans les lignes directrices révisées, y compris celles qui seront publiées sous peu au Canada (Anderson, T. J. et al. *Can J Cardiol*, 2016, sous presse). Les nouvelles lignes directrices canadiennes préconisent en effet une diminution plus musclée des concentrations de C-LDL chez les patients les plus vulnérables, notamment ceux qui sont aux prises avec une coronaropathie établie. Les valeurs cibles seront désormais les suivantes : concentration de C-LDL inférieure à 1,8 mmol/L ou diminution d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ.

Il se peut très bien que des concentrations encore plus basses permettent de protéger encore mieux les patients contre les incidents cardiovasculaires. Dans leur méta-analyse, les chercheurs de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT) ont constaté que chaque réduction de 1,0 mmol/L de la concentration de C-LDL s'accompagnait d'une baisse du risque cardiovasculaire de 21 % et que chacune des concentrations ainsi obtenues s'accompagnait de gains additionnels (collaborateurs du CTT. *Lancet*, vol. 380, 2012, p. 581-590). Une analyse réalisée à partir d'une base de données expérimentales étatsunienne où avaient été saisies les données de 83 440 patients aux prises avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse a néanmoins révélé que bon nombre de patients très vulnérables auront besoin d'un inhibiteur de la PCSK9, même s'ils atteignent la concentration cible (< 1,8 mmol/L).

Les traitements par voie orale manquent souvent la cible

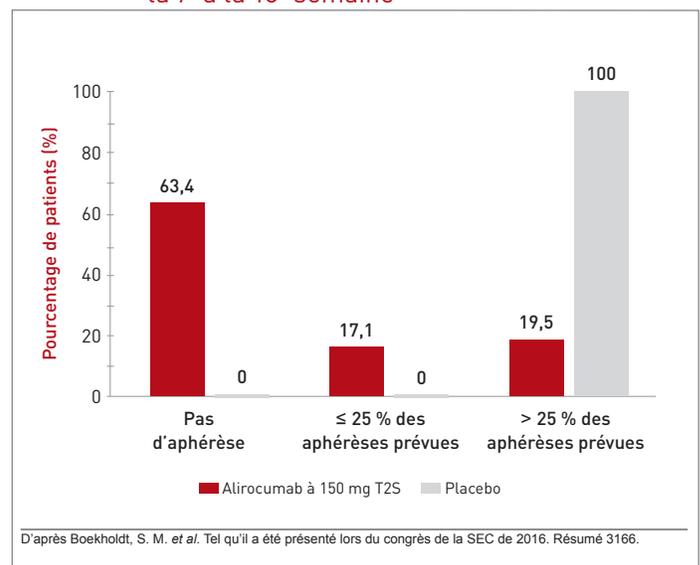
« À supposer qu'il n'y ait aucun problème d'intolérance, l'intensification des traitements pour voie orale ne permet qu'à 62 % des patients d'atteindre une concentration de C-LDL inférieure à 1,8 mmol/L », a rapporté une équipe de chercheurs dont faisait partie le Dr Christopher P. Cannon, médecin principal de l'Hôpital Brigham and Women's de Boston, au Massachussets. Or il est à prévoir que 97 % des patients y parviendraient s'ils pouvaient prendre un inhibiteur de la PCSK9 en plus.

Lors des essais ODYSSEY et OSLER ayant respectivement porté sur l'alirocumab et l'évolocumab (l'autre inhibiteur de la PCSK9 homologué), les concentrations de C-LDL généralement obtenues avec les agents de cette classe étaient inférieures à 1,25 mmol/L, des concentrations sans danger si l'on se fie aux données de 14 études du programme ODYSSEY. S'attardant à celles ayant fait état des concentrations les plus faibles, l'auteur principal, le Dr Robinson, a affirmé qu'aucune différence significative au chapitre des effets indésirables survenus pendant le traitement n'avait été relevée après comparaison des données recueillies chez les patients dont la concentration

de C-LDL était soit inférieure soit supérieure à 0,39 mmol/L. Ces données avaient été recueillies entre autres chez des patients traités par l'alirocumab pendant une période maximale de 104 semaines.

L'activité des inhibiteurs de la PCSK9 est particulièrement flagrante chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale. Aux dires du Dr Patrick M. Moriarty, Directeur de la pharmacologie clinique à l'Université du Kansas, à Kansas City, au cours de l'étude ESCAPE, une nouvelle étude menée dans le cadre du programme ODYSSEY, 92 % des patients atteints d'HF hétérozygote (HF HTZ) ont pu espacer leurs aphérèses thérapeutiques à la lumière des réductions de leur concentration de C-LDL qu'ils avaient obtenues (comparativement à 14,3 % des témoins), tandis que 63,4 % des patients ont pu s'en passer complètement (Figure 2). Le Dr Moriarty a même qualifié l'effet thérapeutique de l'alirocumab observé pendant l'étude ESCAPE de « percée majeure ».

FIGURE 2 | Taux normalisés d'aphérèse thérapeutique de la 7^e à la 18^e semaine



Conclusion

Il ressort de l'ensemble des données présentées lors du congrès de 2016 de la SEC que l'atteinte des concentrations cibles rigoureuses passe obligatoirement par l'inhibition de la PCSK9 pour de nombreux patients très vulnérables. Il est à prévoir que les études en cours avec les inhibiteurs de cette enzyme jouent un rôle majeur dans la redéfinition des paramètres régissant la réduction du risque cardiovasculaire. ●

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. © 2016. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}