

L'Année cardiologique

Quoi de neuf dans dans les dyslipidémies ?



F. DELAHAYE

Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Après septembre 2016 et les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prévention cardiovasculaire d'une part, sur les dyslipidémies d'autre part, l'année 2017 a été riche dans le domaine des lipides.

De nouvelles recommandations pour les dyslipidémies

En février, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié plusieurs documents sur la prise en charge des principales dyslipidémies en prévention primaire [1]. Le rapport d'élaboration compte 160 pages, la fiche mémo 10 pages et la synthèse de la fiche mémo, résumée ci-dessous, 5 pages.

Pour évaluer le risque cardiovasculaire, il est recommandé de se servir de l'outil SCORE, qui figure dans les différents documents de la HAS.

L'exploration d'une anomalie lipidique est recommandée chez les hommes âgés de plus de 40 ans et chez les femmes âgées de plus de 50 ans ou ménopausées, et lors de la prescription d'une contraception hormonale estroprogestative. L'exploration d'une anomalie lipidique comporte la cholestérolémie totale, la triglycéridémie, la cholestérolémie des HDL et des LDL. Si le bilan est normal, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les 5 ans n'est pas justifiée en l'absence d'événement vasculaire, d'une augmentation du poids, de modification du mode de vie ou de l'instauration d'un traitement susceptible de modifier le bilan lipidique ou les facteurs de risque.

Les objectifs thérapeutiques sont identiques aux seuils d'intervention thérapeutique et sont fonction du risque cardiovasculaire (**tableau I**).

Les statines sont le traitement médicamenteux de première intention de l'hypercholestérolémie isolée. Les statines recommandées, parce qu'elles ont un meilleur rapport coût/efficacité, sont la simvastatine et l'atorvastatine. Ci-après un tableau sur le choix de la statine (**tableau II**).

Le choix de la dose tient compte de la cholestérolémie des LDL, du niveau de risque cardiovasculaire et de l'objectif visé.

Si l'objectif n'est pas atteint, il est recommandé d'augmenter la posologie jusqu'à

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-C	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
	Élevé	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
5 % ≤ SCORE < 10 %				
Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible				
Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée TA ≥ 180/110 mmHg				
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)			

Tableau I. RCV: risque cardiovasculaire.

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)

 Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)

 Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)

 Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Tableau II.

Suivi	
Efficacité de la prise en charge	<p>Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 12 à 24 semaines pour les niveaux de RCV faibles et modérés, et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de RCV élevés et très élevés. Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles.</p> <p>Dès la concentration de cholestérol cible atteinte, une consultation annuelle est recommandée avec bilan permettant d'aborder l'adhésion au traitement, les changements du mode de vie et les facteurs de RCV. Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de renforcer l'adhésion :</p> <ul style="list-style-type: none"> → aux modifications du mode de vie, quel que soit le RCV ; → au traitement hypolipémiant s'il a été instauré. <p>L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.</p>
Surveillance hépatique (ALAT)	<ul style="list-style-type: none"> → Avant le traitement. → 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie. → Ensuite, tous les ans si ALAT < 3 x N (normale). → Si ALAT ≥ 3 x N : arrêter la statine ou réduire la posologie, contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.
Surveillance musculaire	<ul style="list-style-type: none"> → Pas utile de doser la créatine kinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdies, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire. → Si le taux de CK initial est > 5 x N, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.

Tableau III.

la dose maximale tolérée ou bien de remplacer la statine par une statine plus puissante. Si l'objectif n'est pas atteint, on peut associer de l'ézétimibe à la statine.

Il est recommandé de mettre en place une démarche d'éducation thérapeutique.

L'efficacité de la prise en charge, la surveillance hépatique et la surveillance musculaire sont présentées dans le **tableau III**.

En cas d'effets indésirables avec une statine, il est recommandé de discuter avec le patient des diverses possibilités :

- arrêter la statine et la réintroduire si les symptômes n'ont pas disparu après l'arrêt ;
- réduire la dose ou bien remplacer la statine par une autre statine de même intensité ;
- s'il n'y a pas d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.

Dans le document de la HAS, il y a aussi un chapitre sur le traitement des dyslipidémies mixtes et des hypertriglycéridémies isolées, et un chapitre sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Des essais thérapeutiques contrôlés majeurs

Plusieurs essais ont été présentés durant le congrès de l'*American College of Cardiology* en mars et publiés dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*.

1. Le programme SPIRE

Les essais SPIRE ont fait l'objet de deux articles dans le *NEJM* du 17 mars.

Le premier article rapporte les résultats de 2 essais *versus* placebo du bococizumab, un anticorps monoclonal non complètement humanisé qui inhibe la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9) et réduit la cholestérolémie des LDL [2].

L'Année cardiologique

27 438 patients ont été inclus dans ces deux essais et ont reçu soit du bococizumab à la dose de 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un critère combiné regroupant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals, les hospitalisations pour angor instable nécessitant une revascularisation en urgence et les décès cardiovasculaires. 93 % des patients prenaient un traitement par statine. Les essais ont été interrompus prématurément après que le sponsor (Pfizer) a décidé d'arrêter le développement du bococizumab du fait de l'apparition de taux élevés d'anticorps anti-médicament, comme cela a été constaté dans d'autres études du programme SPIRE (*ci-après*). La durée médiane du suivi a été de 10 mois.

À 14 semaines, dans le groupe bococizumab, la baisse de la cholestérolémie des LDL a été de 56 % alors qu'il y a eu une hausse de 3 % dans le groupe placebo. Dans l'essai mené chez des patients à plus bas risque (cholestérolémie des LDL de base $\geq 0,7$ g/L [1,8 mmol/L]) et d'une durée plus brève (durée médiane de suivi : 7 mois), le *hazard ratio* (HR) du critère de jugement principal était à 0,99 (NS). Dans l'essai mené chez des patients à plus haut risque (cholestérolémie des LDL de base $\geq 1,0$ g/L [2,6 mmol/L]) et d'une durée plus longue (durée médiane de suivi : 12 mois), le *hazard ratio* était à 0,79 ($p = 0,02$).

L'autre article rapporte les résultats de 6 autres essais du programme SPIRE, dont le but était d'étudier les modifications lipidiques en fonction du temps [3]. 4 300 patients ont été inclus dans ces essais. À 12 semaines, la réduction de la cholestérolémie des LDL sous bococizumab a été de 54 % *versus* une augmentation de 1 % dans le groupe placebo. Les différences étaient significatives aussi en ce qui concerne la cholestérolémie totale, l'apolipoprotéine B et la lipoprotéine (a). Cependant, des taux élevés d'anticorps anti-médicament se sont

développés chez de nombreux patients, ce qui a diminué l'ampleur et la durée de la réduction de la cholestérolémie des LDL sous bococizumab.

2. L'étude FOURIER

Pour un autre anti-PCSK9, l'évolocumab, les résultats sont positifs. L'essai FOURIER a inclus 27 564 patients qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse et une cholestérolémie des LDL d'au moins 0,7 g/L (1,8 mmol/L) et qui prenaient une statine [4]. Les patients ont reçu soit de l'évolocumab, à raison de 140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg chaque mois, soit un placebo par voie sous-cutanée. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires. La durée médiane du suivi a été de 2,2 ans. À 48 semaines, la réduction de la cholestérolémie des LDL avec l'évolocumab, par rapport au placebo, a été de 59 %, d'une valeur médiane de base comprise entre 0,92 g/L (2,4 mmol/L) et 0,30 g/L (0,78 mmol/L) ($p < 0,001$). Par rapport au placebo, l'évolocumab a significativement réduit le

taux de critère de jugement principal, 9,8 % *versus* 11,3 % (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,79-0,92 ; $p < 0,001$). Les réactions aux sites d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe évolocumab : 2,1 % *versus* 1,6 %.

Quatre semaines après leur inclusion dans l'essai FOURIER, la cholestérolémie des LDL était $< 0,5$ mmol/L chez 10 % des patients, comprise entre 0,5 et 1,3 mmol/L chez 31 % des patients, entre 1,3 et 1,8 mmol/L chez 13 %, entre 1,8 et 2,6 mmol/L chez 29 % et $\geq 2,6$ mmol/L chez 17 % d'entre eux [5]. Comme le montre la **figure 1**, la relation entre la cholestérolémie des LDL et le taux d'événements primaires et secondaires était continue et très significative.

L'essai EBBINGHAUS, sous-étude de l'étude FOURIER, publié en août dans le *NEJM*, avait pour but d'étudier si l'évolocumab a des effets secondaires néfastes sur les fonctions cognitives. C'était un essai de non-infériorité. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes, qu'il s'agisse d'une batterie de tests cognitifs, de l'état cognitif quotidien rapporté par le patient ou d'événements secondaires cognitifs rapportés par le médecin traitant.

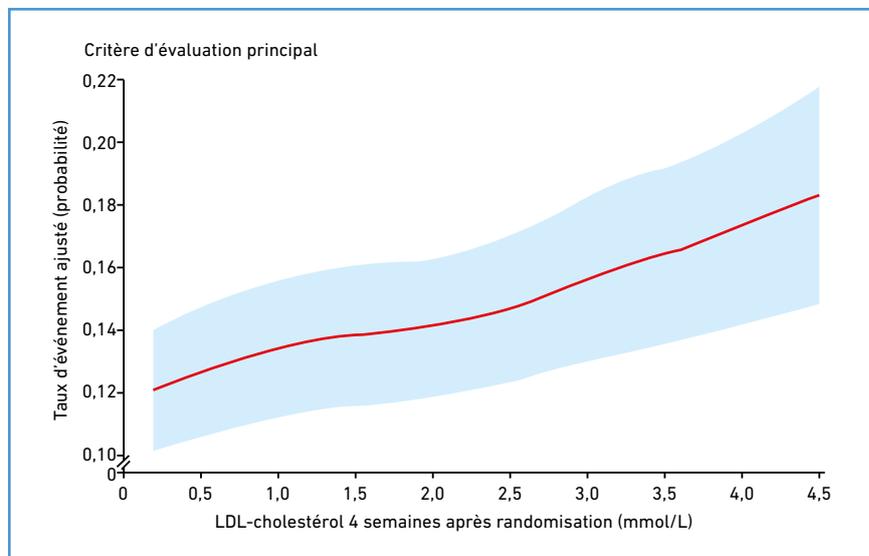


Fig. 1.

En bref: abaisser la cholestérolémie des LDL très bas est bénéfique; la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire ne sont pas significativement réduites.

3. L'étude ACCELERATE

L'essai ACCELERATE a été publié dans le *NEJM* le 18 mai 2017 [6]. C'est un essai de l'évacétrapib, un inhibiteur de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP). L'évacétrapib augmente la cholestérolémie des HDL, réduit la cholestérolémie des LDL et augmente les capacités cellulaires d'efflux du cholestérol. ACCELERATE est un essai randomisé multicentrique en double insu contre placebo. 12 092 patients ont été inclus, qui avaient ou avaient eu un syndrome coronaire aigu dans les 30 à 365 jours précédents, une maladie athéroscléreuse cérébrovasculaire, une artériopathie périphérique ou un diabète avec coronaropathie. Les patients ont reçu soit de l'évacétrapib à la dose de 130 mg/j, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les revascularisations coronaires et les hospitalisations pour angor instable.

À 3 mois, la cholestérolémie des LDL a diminué de 31 % dans le groupe évacétrapib *versus* une augmentation de 6 % dans le groupe placebo, la cholestérolémie des HDL a augmenté de 133 % dans le groupe évacétrapib *versus* une augmentation de 2 % dans le groupe placebo. Après que 1 363 des 1 670 événements primaires prévus se soient produits, le comité de surveillance a recommandé l'arrêt de l'essai du fait de l'absence d'efficacité. Après une durée médiane de suivi de 26 mois, il y a eu un événement chez 12,9 % des patients du groupe évacétrapib et chez 12,8 % des patients du groupe placebo.

4. L'étude REVEAL-HPS 3

Les résultats de l'essai HPS3/TIMI55-REVEAL ont été présentés pendant le

congrès de la Société Européenne de Cardiologie en août 2017 et publiés dans le *NEJM* [7]. REVEAL est un essai de l'anacétrapib, un inhibiteur de la CETP. Rappelons qu'il y avait une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de décès dans le groupe torcétrapib dans l'essai ILLUMINATE [8] et que l'effet du dalcétrapib dans l'essai dal-OUTCOMES [9] et de l'évacétrapib dans l'essai ACCELERATE (*ci-dessus*) [6] était neutre.

REVEAL est un essai randomisé en double insu contre placebo qui a inclus 30 449 adultes qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse, qui prenaient de l'atorvastatine à forte dose et avaient une cholestérolémie des LDL moyenne à 0,61 g/L (1,58 mmol/L), une cholestérolémie non-HDL à 0,92 g/L (2,38 mmol/L) et une cholestérolémie des HDL moyenne à 0,40 g/L (1,03 mmol/L). Les patients recevaient soit 100 mg d'anacétrapib une fois par jour, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un premier événement coronaire majeur, combinaison de décès coronaire, infarctus du myocarde ou revascularisation coronaire.

Après un suivi médian de 4,1 ans, le critère de jugement principal est survenu chez 10,8 % des patients prenant de l'anacétrapib et chez 11,8 % des patients prenant un placebo, soit un rapport de taux à 0,91 (IC 95 % : 0,85-0,97 ; p = 0,004). Au milieu de l'essai, la cholestérolémie des HDL moyenne était plus haute de 0,43 g/L (1,12 mmol/L) dans le groupe anacétrapib que dans le groupe placebo, une différence relative de 104 %, et la cholestérolémie des non-HDL moyenne était plus basse de 0,17 g/L (0,44 mmol/L), une différence relative de -18 %.

5. Et des méta-analyses

Enfin, signalons plusieurs méta-analyses sur la sécurité et la tolérance de l'évolocumab [10], la sécurité de l'alirocumab [11], l'absence de réduction significative

de la létalité totale ou cardiovasculaire ou des événements cardiovasculaires avec la niacine, médicament qui augmente la cholestérolémie des HDL [12], l'éventualité d'une réduction des récurrences d'événements thromboemboliques avec une statine en prévention secondaire après thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire [13].

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge
2. RIDKER PM, REVKIN J, AMARENCO P *et al.* SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2017;376:1527-1539.
3. RIDKER PM, TARDIF JC, AMARENCO P *et al.* SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*, 2017;376:1517-1526
4. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
5. GIUGLIANO RP, PEDERSEN TR, PARK JG *et al.* FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017 Aug 25 [*Epub ahead of print*]
6. LINCOFF AM, NICHOLIS SJ, RIESMEYER JS *et al.* ACCELERATE Investigators. Evacetrapi and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1933-1942.
7. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, BOWMAN L, HOPEWELL JC, CHEN F *et al.* Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1217-1227.
8. BARTER PJ, CAULFIELD M, ERIKSSON M *et al.* ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007;357:2109-2022

L'Année cardiologique

9. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, ABT M *et al.* dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012;367:2089-2099.
10. TOTH PP, DESCAMPS O, GENEST J *et al.* Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation*, 2017;135:1819-1831.
11. ROBINSON JG, ROSENSON RS, FARNIER M *et al.* Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:471-482.
12. GARG A, SHARMA A, KRISHNAMOORTHY P *et al.* Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med*, 2017;130:173-187.
13. KUNUTSOR SK, SEIDU S, KHUNTI K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J*, 2017;38:1608-1612.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.