

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?



F. DELAHAYE

Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

À l'heure où nous envoyons nos textes pour "l'Année cardiologique 2023", le congrès de l'American Heart Association (AHA) n'a pas encore eu lieu. Nous rapportons donc les exposés du congrès de l'AHA de novembre 2022 : trois essais dans le cadre de la prévention, OCEAN (a)-DOSE [1], PROMINENT [2] et RESPECT-EPA, toujours pas publié. Ainsi que trois essais présentés au congrès de l'American College of Cardiology en mars 2023 : CLEAR Outcomes [3], un essai du MK-0616 [4] et STOP-CA.

L'essai OCEAN (a)-DOSE

La lipoprotéine(a) est un facteur de risque présumé des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (MCVAS). L'olpasiran est un petit ARN interférant qui réduit la synthèse de Lp(a) dans le foie.

OCEAN (a)-DOSE (Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction-Dose Finding Study) est un essai randomisé en double insu contre placebo de recherche de dose chez des patients ayant une MCVAS et un taux de Lp(a) > 150 nmol/L. Les patients ont été randomisés dans cinq groupes : 10 mg toutes les 12 semaines, 75 mg toutes les 12 semaines, 225 mg toutes les 12 semaines, 225 mg toutes les 24 semaines ou un placebo, administrés par voie sous-cutanée. Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement du taux de Lp(a) entre le niveau de base et le niveau à la 36^e semaine.

Le taux médian de Lp(a) des 281 patients était de 260,3 nmol/L, celui de la cholestérolémie des LDL de 1,7 mmol/L ; 88 % des patients prenaient une statine, 52 % de l'ézétimibe et 23 % un inhibiteur de la PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*). À 36 semaines, le taux de Lp(a) a augmenté de 3,6 % dans le groupe placebo, alors que, avec l'olpasiran, il a significativement et substantiellement diminué selon une relation dose-réponse : diminution par rapport au placebo de 70 % avec la dose de 10 mg, 97 % avec la dose de 75 mg, 101 % avec la dose de 125 mg toutes les 12 semaines et 101 % avec la dose de 125 mg toutes

les 24 semaines ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons avec le niveau de base). La baisse a été très rapide et s'est maintenue jusqu'à la 36^e semaine (**fig. 1**). Le taux d'événements secondaires a été le même dans tous les groupes.

En conclusion, le traitement par l'olpasiran diminue significativement le taux de Lp(a) chez les patients qui ont

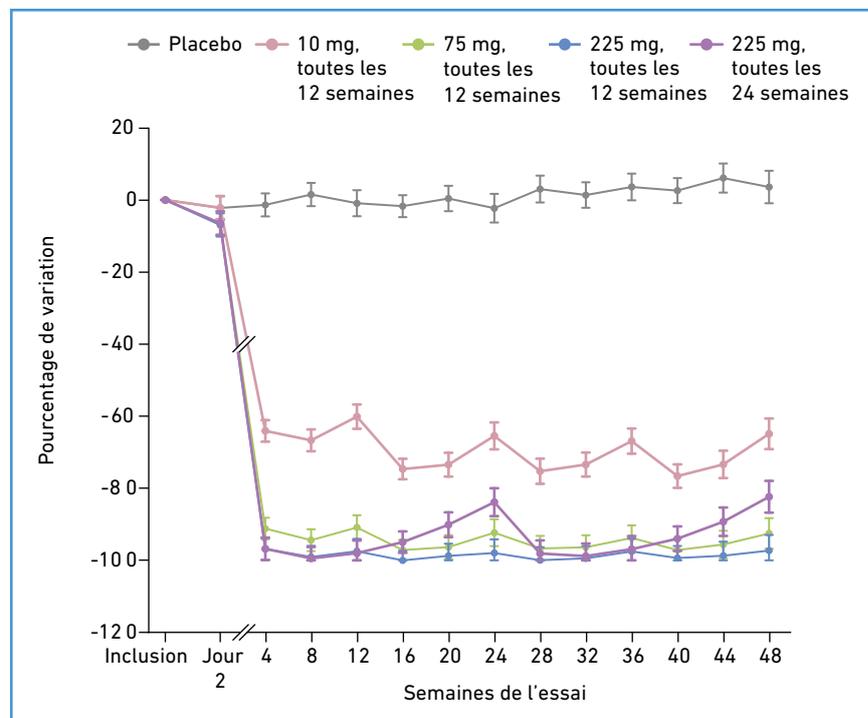


Fig. 1 : Pourcentage de changement du taux de lipoprotéine(a) dans l'essai OCEAN(a)-DOSE.

L'année cardiologique

une MCVAS. Deux essais de phase III, en prévention cardiovasculaire (CV) secondaire, sont en cours avec des molécules diminuant le taux de Lp(a) : Lp(a) HORIZON avec le pelacarsen, un oligonucléotide antisens, essai qui inclura plus de 8 000 patients, et OCEAN (a), qui inclura plus de 6 000 patients.

L'essai PROMINENT

La triglycéridémie est indépendamment associée à un risque accru de MCVAS, mais les études sont discordantes quant à la réduction du risque CV avec la baisse de la triglycéridémie [5-10]. Il existe quelques preuves chez les diabétiques qui ont une triglycéridémie haute et une cholestérolémie des HDL basse, qui peuvent tirer bénéfice d'un traitement par fibrate [11].

L'essai PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) est un essai randomisé multinational en double insu contre placebo qui a évalué le bénéfice d'une diminution de la triglycéridémie par le pémafibrate – un agoniste des récepteurs alpha activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α) – 0,2 mg 2 fois par jour, chez des patients ayant un dia-

bète de type 2, une hypertriglycéridémie légère ou modérée (2,3-5,6 mmol/L) et une cholestérolémie des HDL < 1,0 mmol/L. Les patients étaient âgés d'au moins 18 ans et avaient une MCVAS, ou étaient des hommes âgés d'au moins 50 ans ou des femmes âgées d'au moins 55 ans sans MCVAS. Ils prenaient une statine à dose modérée ou forte. Les patients qui ne prenaient pas de statine soit avaient un autre hypocholestérolémiant, soit étaient intolérants aux statines et avaient une cholestérolémie des LDL \leq 2,6 mmol/L.

Le critère de jugement primaire était la survenue d'un événement CV majeur, composite d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, d'hospitalisations pour angor instable nécessitant une revascularisation coronaire, de toutes revascularisations et de décès CV. L'âge médian des 10 497 patients était de 64 ans, 27 % étaient des femmes, 67 % avaient une MCVAS et 96 % prenaient une statine. La triglycéridémie médiane était de 3,1 mmol/L, la cholestérolémie des HDL médiane à 0,8 mmol/L et la cholestérolémie des LDL médiane à 2,0 mmol/L.

À 4 mois, la baisse de la triglycéridémie dans les groupes pémafibrate et placebo a été respectivement de 31 % et

7 %. Après un suivi médian de 3,4 ans, l'incidence du critère de jugement primaire a été similaire dans les deux groupes : 3,60 vs 3,51 pour 100 personnes-années ; HR : 1,03 ; IC95 % : 0,91-1,15 (fig. 2). Il n'y a pas eu de différence en termes de mortalité CV (0,78 % vs 0,78 %) ou totale (2,44 % vs 2,34 %).

Implication clinique : la population ciblée dans cet essai est cliniquement pertinente, ce sont des diabétiques de type 2 prenant une statine et ayant une triglycéridémie élevée et une cholestérolémie des HDL basse. Il n'y a pas de bénéfice CV malgré une baisse significative de la triglycéridémie.

L'essai RESPECT-EPA

L'essai RESPECT-EPA (Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy – Statin and Eicosapentaenoic Acid) est un essai clinique randomisé en ouvert, en groupes parallèles, visant à évaluer les événements CV en cas d'ajout d'acide éicosapentaénoïque purifié à un traitement par statine chez des patients japonais âgés de 20 à 79 ans, ayant une coronaropathie chronique et un rapport EPA/acide arachidonique < 0,4 et prenant une statine depuis au moins un mois. Le critère de jugement primaire était un composite de mortalité CV, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, angors instables nécessitant hospitalisation et revascularisations coronaires.

Les 2 506 patients ont été randomisés pour prendre soit une statine et 1,8 g/j d'EPA purifié, soit une statine seule. L'âge moyen était de 68 ans, 17 % des patients étaient des femmes, 45 % étaient diabétiques, 50 % environ avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, et 90 % environ avaient un antécédent d'intervention coronaire percutanée. Les taux médians de cholestérolémie des LDL, de cholestérolémie des HDL et du rapport EPA/acide arachidonique

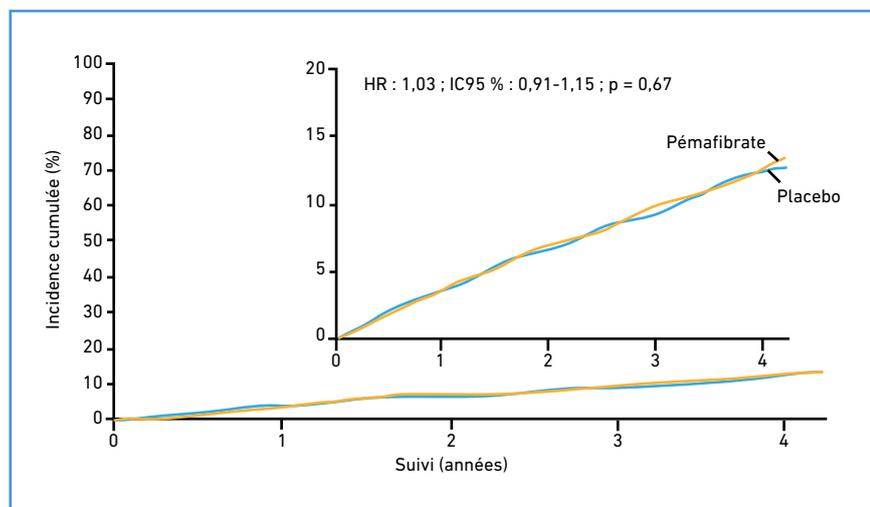


Fig. 2 : Incidence du critère de jugement primaire dans l'essai PROMINENT.

L'année cardiologique

étaient respectivement de 2,1 mmol/L, 1,3 mmol/L et 0,24. Il y a eu une augmentation significative des taux sériques d'EPA et d'acide arachidonique dans le groupe EPA + statine.

Après 6 ans de suivi, il n'y a pas eu de différence significative en termes d'événement primaire : groupe EPA + statine : 10,9 % ; groupe statine seule : 14,9 % (HC : 0,785 ; IC95 % : 0,616-1,001 ; $p = 0,055$). Il n'y a pas eu de différence en termes de mortalité CV ou totale.

Implication clinique : l'essai a manqué de puissance du fait d'un taux d'événements CV plus bas qu'estimé. Il a montré une tendance à une diminution du taux d'événement primaire qui n'était pas statistiquement significative. Cet essai ne répond pas à la question soulevée par les résultats discordants des essais REDUCE-IT et STRENGTH [12].

L'essai CLEAR Outcomes

Environ 9 % des patients sont intolérants aux statines ; l'arrêt de la statine chez les patients au plus haut risque est associé à une évolution CV moins bonne [13-15]. L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase.

L'essai CLEAR (Cholesterol Lowering *via* Bempedoic Acid [ECT1002], an ACL-Inhibiting Regimen) Outcomes est un essai multicentrique randomisé en double insu contre placebo dans lequel les patients ont pris soit 180 mg/j d'acide bempédoïque *per os*, soit un placebo.

Les patients âgés de 18 à 85 ans avaient eu un événement CV (prévention secondaire) ou bien étaient à haut risque d'événement CV (prévention primaire). L'intolérance aux statines était définie comme l'impossibilité ou le refus de prendre une statine du fait d'effets secondaires qui ont commencé ou augmenté pendant la prise de statine et qui ont disparu ou se sont améliorés après que le

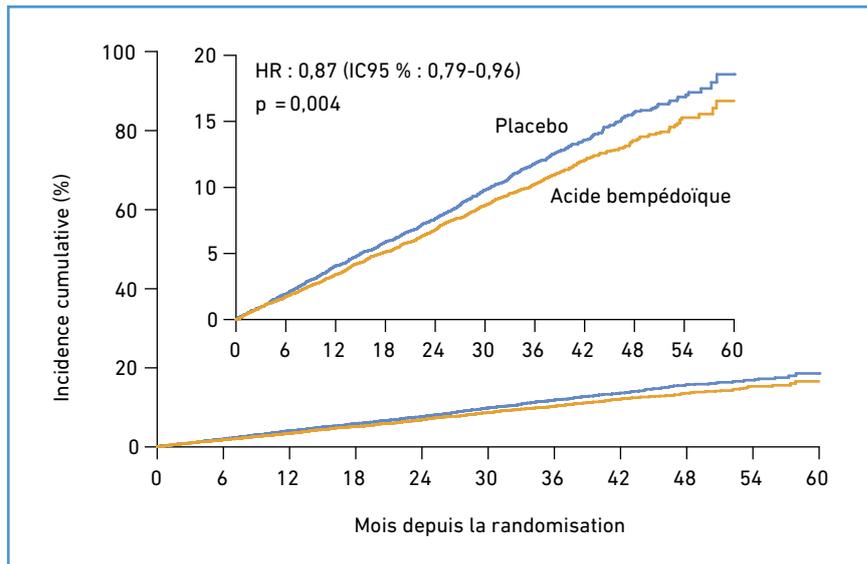


Fig. 3 : Incidence du critère de jugement primaire dans l'essai CLEAR Outcomes.

traitement par statine a été arrêté.

Le critère de jugement primaire était un composite d'événements CV majeurs : décès CV, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, revascularisation coronaire.

L'âge moyen des 13970 patients était de 65 ans, 48 % étaient des femmes, 46 % étaient diabétiques, 70 % avaient eu un événement CV auparavant, 23 % prenaient une statine, 11 % de l'ézétimibe. Pour 30 % des patients, c'était de la prévention primaire ; pour 70 %, de la prévention secondaire. La cholestérolémie des LDL moyenne était de 3,6 mmol/L. Pendant un suivi médian de 3,4 ans, il y a eu arrêt prématuré chez respectivement 29 % et 32 % des patients sous acide bempédoïque et placebo. La réduction moyenne de la cholestérolémie des LDL avec l'acide bempédoïque a été de 0,6 mmol/L. Un autre médicament hypocholestérolémiant a été ajouté chez 9 % des patients prenant de l'acide bempédoïque et chez 16 % des patients prenant le placebo. L'événement primaire est survenu chez respectivement 11,7 % et 13,3 % des patients prenant de l'acide bempédoïque ou le placebo (HC : 0,87 ; IC95 % : 0,79-0,96 ; $p = 0,004$) (fig. 3).

L'essai MK-0616

Ballantyne *et al.* ont présenté les résultats d'un essai de l'inhibiteur de la PCSK9 administré *per os*, le MK-0616. Des adultes âgés de 18 à 80 ans avec une MCVAS clinique et une cholestérolémie des LDL entre 1,8 et 4,1 mmol/L, ou bien à risque de MCVAS intermédiaire ou haute et avec une cholestérolémie des LDL entre 2,6 et 5,2 mmol/L, ou bien à risque de MCVAS limite et avec une cholestérolémie des LDL entre 3,4 et 6,5 mmol/L, ont été inclus dans cet essai de phase IIb multicentrique, randomisé, en double insu contre placebo. La dose de MK-0616 était de 6, 12, 18 ou 30 mg/j pendant 8 semaines. Le critère de jugement primaire était le pourcentage de changement de la cholestérolémie des LDL après 8 semaines.

Les 381 participants avaient un âge médian de 62 ans, 49 % étaient des femmes, 39 % avaient une MCVAS, 55 % étaient diabétiques. La cholestérolémie des LDL moyenne était de 3,1 mmol/L. À 8 semaines, il y a eu une réduction significative de la cholestérolémie des LDL avec le MK-0616 à toutes les doses : avec 6, 12, 18 et 30 mg/j, baisse respective de 41 %, 56 %, 59 % et 61 % (tous

L'année cardiologique

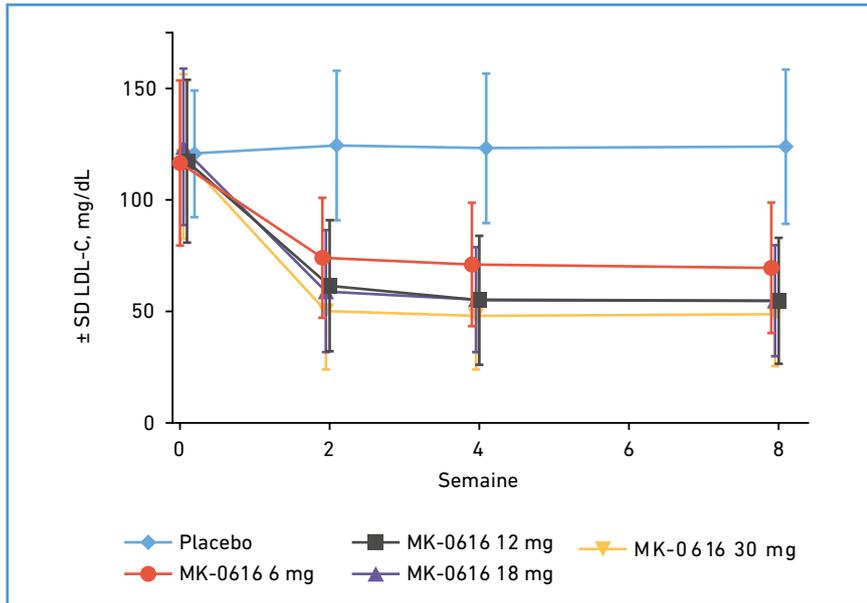


Fig. 4 : Cholestérolémie des LDL dans l'essai MK-0616

les $p < 0,001$) (fig. 4). La baisse de la cholestérolémie des LDL été obtenue à 2 semaines et s'est poursuivie jusqu'à 8 semaines. La prévalence des événements secondaires a été similaire dans les groupes MK-0616 et placebo.

FEVG $\geq 10\%$ jusqu'à une FEVG $< 55\%$. Le critère de jugement primaire est survenu à 12 mois chez 9 % des patients du groupe atorvastatine et 22 % des patients du groupe placebo ($p = 0,002$), indiquant que la cote de risque était 3 fois plus élevée chez les patients prenant le placebo.

Il faut d'autres études pour déterminer les sous-groupes qui profitent le plus du traitement par statine, le moment optimal et la durée optimale du traitement par statine pendant le traitement anticancéreux, si le traitement par statine prévient l'insuffisance cardiaque symptomatique, et si ce bénéfice existe aussi pour d'autres types de cancer.

Une méta-analyse a inclus trois études d'observation et quatre essais cliniques randomisés, dont l'essai STOP-CA [17]. Le traitement par statine a significativement réduit la cardiotoxicité chez les patients cancéreux recevant une anthracycline : *odds ratio* : 0,46 (IC à 95 % : 0,33-0,63) (fig. 5).

BIBLIOGRAPHIE

1. O'DONOGHUE ML, ROSENSON R, GENCER B *et al.* Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2022;387:1855-1864.
2. DAS PRADHAN A, GLYNN R, FRUCHART JC *et al.* Triglyceride Lowering with Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*, 2022;387:1923-1934.

L'essai STOP-CA

STOP-CA (Statin Therapy Associated With Reduced Heart Dysfunction From Anthracyclines) est un essai multicentrique, randomisé, en double insu, contre placebo [16]. Ont été inclus 300 patients, d'âge médian 52 ans, 47 % étant des femmes, qui avaient un lymphome traité par une chimiothérapie anticancéreuse incluant des anthracyclines à une dose médiane de 300 mg/m². La fraction d'éjection du ventricule gauche de base était à 63 %. La moitié des participants a pris de l'atorvastatine à la dose de 40 mg/j, l'autre moitié a pris un placebo. Le traitement a commencé avant la première dose d'anthracycline et a été poursuivi pendant un an.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients dans chaque groupe qui avait une diminution de la

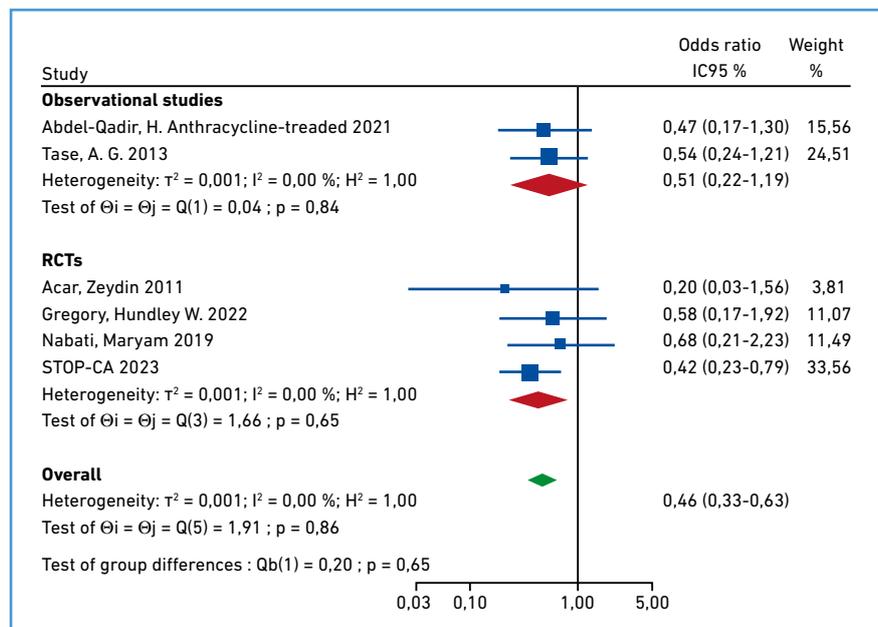


Fig. 5 : Effet d'un traitement par statine sur la cardiotoxicité chez les patients cancéreux recevant un traitement par anthracycline.

L'année cardiologique

3. NISSEN SE, LINCOFF M, BRENNAN D *et al.* Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*, 2023;388:1353-1364.
4. BALLANTYNE CM, BANKA P, MENDEZ G *et al.* Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol*, 2023;81:1553-1564.
5. KEECH A, SIMES RJ, BARTER P *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366:1849-1861
6. AIM-HIGH Investigators, BODEN W, PROBSTFIELD J, ANDERSON T *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011;365:2255-2267.
7. NICHOLLS SJ, LINCOFF M, GARCIA M *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*, 2020;324:2268-2280.
8. VIRANI S, MORRIS P, AGARWALA A *et al.* 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol*, 2021;78:960-993.
9. HUSSAIN A, BALLANTYNE C, SAEED A *et al.* Triglycerides and ASCVD risk reduction: recent insights and future directions. *Curr Atheroscler Rep*, 2020;22:25.
10. SAEED A, FEOFANOVA E, YU B *et al.* Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:156-69.
11. JUN M, FOOTE C, LV J *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1875-84
12. VIRANI S, NAMBI V, BALLANTYNE C. Has the 'strength' of fish oil therapy been 'reduced'? Reconciling the results of REDUCE-IT and STRENGTH. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021;7:e7-8.
13. BYTYÇI I, PENSON P, MIKHAILIDIS *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2022;43: 3213-23.
14. VIRANI S, BALLANTYNE C, PETERSEN L. Guideline-Concordant Statin Therapy Use in Secondary Prevention: Should the Medical Community Wait for Divine Intervention? *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:1814-1817.
15. NELSON AJ, HAYNES K, SHAMBHU S *et al.* High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:1802-1813.
16. NEILAN TG, QUINAGLIA T, ONUOE T *et al.* Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023;330:528-36.
17. TITUS A, CHEEMA HA, SHAFIEE A *et al.* Statins for Attenuating Cardiotoxicity in Patients Receiving Anthracyclines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2023;48:101885.

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