Réduction du risque cardiovasculaire : nouvelles avancées

→ S. ZUILY
CHU, NANCY.

Dans le cadre des journées de l'ESC de septembre dernier, un symposium satellite a rassemblé de nombreux cardiologues autour d'intervenants de renom sur le thème des nouvelles avancées thérapeutiques dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients à haut risque.

>>> Le Pr J. Kastelein (Amsterdam, Pays-Bas) a axé sa présentation sur les besoins médicaux non comblés chez les patients à haut risque. En effet, il reste encore beaucoup à faire chez certains patients, les diabétiques par exemple, qui présentent des événements cardiovasculaires récidivants malgré une diminution du LDL-c et une augmentation du HDL.

Aujourd'hui, une dizaine de nouvelles molécules sont en cours de développement et d'évaluation. En ce qui concerne les traitements actifs sur la réduction du LDL, il s'agit des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe), de la squalène synthase, de la MTP (*Microsomal Triglyceride transfert Protein*), du mipomersen, un ARN antisens inhibiteur de l'Apo-B, ou encore de l'anacétrapid, une molécule permettant d'inhiber la CETP (*Cholesterol Ester Transfert Protein*), d'où une diminution du LDL-c et une augmentation du HDL.

D'autres techniques thérapeutiques – telles que la délipidation du plasma

qui consiste à convertir, dans du plasma prélevé, la forme alpha-HDL saturée en cholestérol en une forme dite prébêta qui, elle, est "acceptrice" de cholestérol et serait la forme de HDL la plus active pour le transport inverse du cholestérol depuis la plaque d'athérome – sont aujourd'hui en cours de développement. Il a été montré que cette technique permettait de réduire la taille de la plaque d'athérome en se basant sur des données d'échographie endocoronaire (IVUS). D'après J. Kastelein, il ne resterait maintenant qu'à prouver que diminuer le LDL-c en plus des statines a un réel impact clinique positif, de même que confirmer l'hypothèse qu'augmenter le HDL est bénéfique sur le plan cardiovasculaire.

>>> Le Pr C. Baigent (Oxford, Royaume-Uni) a commenté les résultats de l'étude SHARP et ouvert des perspectives. Le rationnel de cette étude repose sur :

– d'une part, l'observation que la relation linéaire existant dans la population générale entre la cholestérolémie et les maladies cardiovasculaires n'est pas retrouvée chez l'insuffisant rénal, chez lequel des valeurs de cholestérol total inférieures à 5,3 mmol/L s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité,

– et, d'autre part, le fait que les études dont nous disposons n'ont pas permis de conclure à un éventuel lien entre la diminution du LDL-c grâce aux statines et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC ischémique et revascularisations coronaires).

En effet, dans l'étude 4D, l'atorvastatine à la dose de 20 mg/j a permis, chez des patients diabétiques dialysés, une diminution non significative de 8 % la mortalité cardiovasculaire, mais ce résultat était grevé d'une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude AURORA, bien que la rosuvastatine ait pu diminuer le taux de cholestérol de façon importante et significative, aucune différence de survenue d'événements cardiovasculaires n'a pu être observée entre les patients sous rosuvastatine et ceux sous placebo.

C'est dans ce contexte que l'étude SHARP a inclus 9438 patients insuffisants rénaux (dont 3023 dialysés), sans antécédent cardiovasculaire. Les patients ont été randomisés soit dans un groupe simvastatine 20 + ézétimibe 10, soit dans un groupe placebo. A un an, le LDL-c avait diminué de 0,34 mmole/L sous l'association vs simvastatine seule et de 1,09 mmole/L vs placebo. A 2,5 ans, la diminution du LDL-c était de 0,85 mmole/L comparativement au placebo ($p < 0,0001$). D'après une méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2010, une diminution de 1 mM de LDL-c est associée à une diminution de 25 % du taux d'événements cardiovasculaires. Le résultat principal de l'étude SHARP a montré que l'association simvastatine 20 + ézétimibe 10 permettait une diminution de 17 % des événements cardiovasculaires (IDM non fatal, décès cardiovasculaire, AVC ischémique, revascularisation artérielle).

Ces bénéfices ont été observés tant chez les patients dialysés que chez les non dialysés.

En analysant de plus près les résultats, seuls les AVC ischémiques et les revascularisations ont été significativement diminués dans le groupe traité, alors que pour les événements coronariens, la significativité statistique n'était pas atteinte (RR: 0,92; IC 95 % : 0,76-1,11; p = 0,37).

Il est intéressant de noter que les critères principaux de jugement dans l'étude SHARP faisaient intervenir les revascularisations, ce qui n'était le cas ni dans 4D, ni dans AURORA. A noter que ces deux dernières études étaient de moindre envergure que l'étude SHARP. Concernant la sécurité d'emploi, le nombre de cancers n'est pas augmenté de manière significative ainsi que le taux d'atteinte musculaire, d'hépatite ou de calculs biliaires.

En pratique, l'association simvastatine-ézétimibe est bien tolérée, sans danger et avec une bonne efficacité puisque, même avec une compliance estimée à seulement 70 % dans l'étude SHARP, cette association diminue le risque cardiovasculaire de 17 %.

>>> Le Dr Michael Davidson (Chicago, Etats-Unis) a conclu le symposium en rappelant les options thérapeutiques efficaces basées sur les associations de traitements :

L'étude EZ-PATH a montré que l'association ézétimibe-atorvastatine 40 était plus efficace qu'une augmentation de l'atorvastatine à la dose de

80 mg/j (diminution du LDL-c de 27 % vs 11 %, du cholestérol de 17 % vs 7 %, des triglycérides de 12 % vs 6 % dans les groupes en faveur de l'association).

L'étude IMPROVE-IT, en cours, nous permettra de savoir si une association ézétimibe-simvastatine 40 permettra de réduire encore plus les événements cardiovasculaires chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu récent par rapport à une stratégie utilisant de la simvastatine + placebo. Les patients inclus dans l'étude ont des taux relativement peu élevés de LDL-c car, chez ceux présentant un taux très élevé de LDL-c, l'association simvastatine-placebo n'était pas éthiquement acceptable. La fin de l'étude est prévue pour 2013.

Une autre combinaison de traitement associant un fibraté à des statines a été comparée à l'utilisation d'une statine seule + placebo dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Cette association ne diminue pas plus les événements cardiovasculaires (événements cardiovasculaires fatals, IDM non fatal, AVC ischémique non fatal) que la simvastatine seule.

Concernant l'acide nicotinique, si des résultats sur la mortalité cardiovasculaire ont pu être démontrés, ils n'étaient observés qu'après 15 ans de traitement. Peu d'effets secondaires sont rencontrés avec l'acide nicotinique si ce n'est l'augmentation de la glycémie chez les patients diabétiques, qui diminue d'ailleurs après

24 semaines de traitement. En réalité, le problème actuel est ici un problème de compliance puisque la présence de flushs limite très clairement l'utilisation de la molécule. Une solution a été trouvée en combinant à l'acide nicotinique un traitement limitant les flushs, comme le laropirant.

L'étude AIM-HIGH a été conçue pour déterminer si traiter une dyslipidémie résiduelle avec de l'acide nicotinique permettrait de réduire davantage les événements cardiovasculaires. L'étude a été arrêtée précocement en raison d'une absence de diminution du risque cardiovasculaire ainsi qu'une augmentation inexpliquée du taux d'AVC dans le groupe acide nicotinique *versus* placebo. Mais, le principal reproche que l'on peut faire ici est que le nombre de sujets nécessaires pour permettre de conclure à la présence d'un effet favorable de ce traitement était loin d'être atteint. En fait, l'étude HPS2-THRIVE, de plus grande envergure, devrait permettre de conclure ou non à l'efficacité de l'acide nicotinique/laropirant sur la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par simvastatine ± ézétimibe. La fin de l'étude est prévue pour 2013.

C'est ainsi qu'aujourd'hui, on ne sait toujours pas si l'augmentation du HDL a un rôle bénéfique sur la réduction des événements cardiovasculaires à court et moyen termes. De plus, en se basant sur ces études, on ne peut pas tirer de conclusions sur les éventuels bénéfices cardiovasculaires d'une augmentation du HDL en comparaison à la réduction du LDL-c.