

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques<sup>MD</sup>

### La prise en charge de l'hypercholestérolémie chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire à haut risque – Une nouvelle stratégie pour réduire davantage le risque

Par DAVID FITCHETT, M.D., FRCPC

Revu par GORDON MOE, M.D., FRCPC

Les maladies cardiovasculaires (MCV), notamment les maladies coronariennes et cérébrovasculaires, sont la deuxième cause la plus fréquente de mortalité au Canada, responsables de 25 % de la mortalité en 2013. De plus, 2,4 millions d'adultes canadiens souffrent des séquelles d'une MCV. L'hypercholestérolémie, et notamment des taux élevés de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), sont des facteurs de risque de MCV connus établis par de nombreuses données probantes issues d'études cliniques et du monde réel et de multiples méta-analyses. Cet ensemble de données a également démontré de façon définitive que la réduction du taux de C-LDL en utilisant des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase, appelés également statines, peut réduire les événements CV et la mortalité. Cependant, l'utilisation des statines est associée à un risque CV résiduel important, même à des doses maximales tolérées, et un pourcentage faible mais significatif de patients présente une intolérance aux statines. Parmi les options thérapeutiques autres que les statines, deux inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) approuvés par Santé Canada pour certains patients offrent une nouvelle thérapie puissante et sûre pour réduire significativement les taux de C-LDL. Dans le présent numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons le nouveau rôle des inhibiteurs de la PCSK9, les données sur les résultats de l'étude FOURIER présentées récemment ainsi que le profil des patients CV à haut risque qui pourraient bénéficier de cette nouvelle option thérapeutique.

Malgré les progrès effectués depuis des décennies en pharmacothérapie et dans les traitements chirurgicaux, les maladies cardiovasculaires (MCV) demeurent une cause importante de morbidité et de mortalité au Canada. En 2013, les MCV étaient la cause de plus d'un quart de tous les décès au Canada<sup>1</sup>. Environ 2,4 millions de Canadiens âgés de  $\geq 20$  ans sont atteints d'une maladie cardiaque, notamment 490 300 ont souffert d'au moins un infarctus du myocarde (IM) et 426 000 d'un accident vasculaire cérébral<sup>2,3</sup>. Selon une analyse de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, on estime un risque moyen global d'événement lié à une MCV sur 10 ans de 8,9 % parmi les Canadiens âgés de 20 à 79 ans, et 19,7 % étaient classés dans la catégorie des patients présentant un risque élevé de MCV conformément aux lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (i.e. ayant une maladie associée à un risque élevé ou un score de Framingham  $\geq 20$  %)<sup>4,5</sup>. Les maladies cardiaques sont la première cause de mortalité chez les femmes de plus de 55 ans, étant responsables d'un plus grand nombre de décès chez les femmes que chez les hommes. Les femmes sont plus susceptibles de mourir d'une maladie cardiaque que de toute autre maladie<sup>2</sup>.

Les MCV représentent également une charge pharmaco-économique importante pour le système de soins de santé canadien, le coût estimé étant de 20,9 milliards de dollars annuellement en 2005 et le coût prévu en 2020 devrait atteindre 28,3 milliards de dollars (estimations en dollars constants de 2008)<sup>6</sup>.

#### Prise en charge de la dyslipidémie avec les statines

Il est bien établi que les MCV résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (tableau 1)<sup>7,8</sup>. Le principal processus à l'origine des MCV est l'athérosclérose, caractérisée par l'accumulation de lipides, de molécules inflammatoires et d'autres débris cellulaires dans les parois artérielles. Glass et ses collaborateurs ont décrit un taux élevé de cholestérol sérique comme étant un facteur de risque CV unique, car il suffit à initier le développement de l'athérosclérose en l'absence d'autres facteurs de risque<sup>7</sup>. Les taux de cholestérol intracellulaire sont contrôlés par des facteurs de transcription SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*), qui stimulent plusieurs gènes qui initient la biosynthèse du cholestérol, y compris l'expression accrue de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA-R)<sup>9</sup>. La HMG-CoA-R est une enzyme cinétiquement limitante qui induit la biosynthèse du cholestérol endogène et est la cible des statines<sup>7,9</sup>.

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

#### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Kamran Ahmad, MD  
Abdul Al-Hesayan, MD  
Paul Angaran, MD  
Akshay Bagai, MD  
Chris Buller, MD  
Asim Cheema, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Kim Connelly, MD  
Paul Dorian, MD  
Jeremy Edwards, MD  
Neil Fam, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
John J. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD (chef)  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD  
Arnold Pinter, MD  
Andrew Yan, MD

Hôpital St. Michael  
30 Bond St.,  
6-040 Donnelly Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL  
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY  
OF TORONTO



**Tableau 1 : Facteurs de risque génétique et environnemental liés aux maladies cardiovasculaires<sup>7,8</sup>**

- Âge
- Sexe
- Antécédents familiaux
- Facteurs génétiques
- Diabète sucré / résistance à l'insuline
- Tabagisme
- Mode de vie sédentaire
- Obésité / habitudes alimentaires
- Hypertension
- Dyslipidémie
  - Taux élevés des lipoprotéines de basse densité et de très basse densité (LDL et VLDL)
  - Faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL)
  - Petites particules de LDL
  - Lipoprotéines (a) sériques élevées
- Homocystéine sérique élevée
- Facteurs prothrombotiques
- Marqueurs inflammatoires

Les statines inhibent l'activité de la HMG-CoA-R, qui active la SREBP, augmente les récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) et produit une clairance hépatique accrue des LDL<sup>7</sup>. Il existe actuellement six statines approuvées au Canada : la lovastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine. Ces agents ont été étudiés dans de multiples études de référence, comprenant des patients souffrant de MCV établie et ceux à risque. La méta-analyse 2010 de *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration* a permis de conclure que chaque réduction de 1 mmol/L du cholestérol LDL (C-LDL) avec un traitement par des statines correspondait à une réduction de 22 % du risque d'événements CV majeurs<sup>10</sup>. Un bénéfice similaire a été observé pour tous les taux initiaux de C-LDL, même ceux qui étaient < 2 mmol/L et la relation entre le C-LDL et le risque d'événements CV est demeurée constante, quelles que soient les caractéristiques cliniques des patients ou les facteurs pronostics initiaux. Des analyses ultérieures montrent que ce bénéfice a été observé, quelle que soit la méthode de réduction du C-LDL utilisée (analyse de méta-régression de Robinson).

La Société canadienne de cardiologie (SCC) recommande les statines comme traitement standard de première intention pour la plupart des patients exposés à un risque d'événements CV modéré ou élevé<sup>11</sup>. Les lignes directrices de l'*American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* recommandent un traitement fondé sur les observations faites dans les études cliniques qui ne prennent pas en considération les taux cibles de cholestérol<sup>12</sup>. Pour les patients à haut risque, les lignes directrices recommandent un traitement intensif par des statines sans viser à atteindre des taux cibles de LDL. Par opposition, les lignes directrices de la SCC et européennes<sup>13</sup> considèrent qu'atteindre les objectifs du traitement constitue la norme thérapeutique.

L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé a révélé que 39 % des Canadiens âgés de 6 à 79 ans ont un taux de cholestérol total élevé, notamment 57 % des personnes âgées de 40 à 59 ans ; le C-LDL était  $\geq 3,5$  mmol/L chez 40 % du groupe âgé de 40 à 59 ans<sup>14</sup>. Les statines ont été prescrites chez 2,8 millions de Canadiens âgés de 20 à 79 ans, ce qui représente 11,6 % de cette population et 3,7 millions répondaient aux critères utilisés dans les recommandations des lignes directrices de la SCC pour recevoir un traitement par des statines<sup>5</sup>.

### Les limites de l'efficacité des statines

Malgré les bénéfices importants du traitement par les statines, ces médicaments présentent des limites. Un risque d'événement CV résiduel persiste même lorsque le taux de C-LDL est réduit au maximum avec des statines. Les CTT ont déterminé un taux annuel d'événements CV majeurs de 3,2 %, malgré l'administration d'un traitement par des statines<sup>10</sup>. Comme le notent Sampson et ses collaborateurs<sup>15</sup>, 3 études qui évaluaient le bénéfice additionnel d'un traitement par des statines à haute intensité pour réduire les événements CV – PROVE IT-TIMI 22, IDEAL et TNT – ont révélé des taux d'événements CV majeurs de 22,4 %, de 12,0 % et de 8,7 % respectivement, dans les groupes de patients recevant l'atorvastatine 80 mg<sup>16-18</sup>.

L'intolérance aux statines est un facteur important à prendre en considération dans la prise en charge des patients à risque CV élevé. Un certain nombre d'effets indésirables ont été associés à l'utilisation des statines (tableau 2)<sup>19</sup>. Malgré une incidence relativement faible d'événements indésirables graves dans les études cliniques, une Conférence de consensus du Groupe de travail canadien a souligné qu'un grand nombre de patients étaient intolérants aux statines, étant donné la prévalence élevée des ordonnances de statines<sup>20</sup>. Dans leur étude des conséquences cliniques et économiques de l'intolérance aux statines, Graham et ses collaborateurs ont établi un taux de 5 % parmi tous les utilisateurs de statines<sup>21</sup>. Une analyse d'une base de données sur le système de santé a révélé que 14,3 % des patients à haut risque chez qui les statines étaient indiquées ont arrêté leur traitement en raison d'une intolérance, parmi lesquels 3,0 % présentaient une allergie aux statines<sup>22</sup>.

Le Groupe de travail canadien a reconnu que les symptômes musculaires constituaient la principale limite à l'utilisation des statines<sup>20</sup>. Environ 7 à 29 % des patients ont rapporté des symptômes musculaires associés aux statines, selon les observations faites par un groupe de consensus de la Société européenne d'athérosclérose dans les études cliniques, les registres de patients et l'expérience clinique<sup>23</sup>. Cependant, nombre de ces patients ne présentent pas une réelle intolérance et souffrent d'un effet nocebo entretenu par une presse mal informée et des informations inadéquates fournies par les professionnels de la santé.

### Traitements modifiant les lipides (TML) autres que les statines

D'autres stratégies de réduction du cholestérol s'ajoutant aux statines ou les remplaçant incluent un traitement pour réduire davantage les taux de LDL afin de diminuer le risque résiduel et pour réduire le taux de LDL chez les patients qui ne parviennent pas à atteindre les taux cibles de LDL malgré l'utilisation de la

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés associés aux statines<sup>19</sup>**

- Symptômes musculaires
- Enzymes hépatocellulaires élevées
- Cancer
- Diabète d'apparition nouvelle
- Accident vasculaire cérébral hémorragique
- Fatigue
- Effets neuro-psychiatriques et insomnie
- Protéinurie / hématurie
- Dysfonction érectile
- Alopécie

dose maximale tolérée de statine et chez les patients qui sont intolérants aux statines. Les options pour réduire le taux de C-LDL autres que les statines incluent l'ézétimibe, les chélateurs des acides biliaires et les inhibiteurs de la PCSK9. Les fibrates n'ont pas un impact important sur la réduction du taux de LDL et sont principalement utilisés chez les patients ayant un taux élevé de triglycérides et un faible taux de C-HDL. La niacine n'est plus recommandée pour le contrôle des lipides en raison des résultats négatifs obtenus dans les études cliniques<sup>11,24,25</sup>.

Les chélateurs des acides biliaires ont réduit significativement les événements CV, bien que l'étude clé ait été réalisée avant l'avènement des statines<sup>26</sup>. Les lignes directrices de la SCC indiquent qu'il semble raisonnable, malgré l'absence de données d'études cliniques, d'envisager d'administrer un chélateur des acides biliaires chez les patients à haut risque qui ne peuvent pas atteindre les taux cibles de C-LDL avec une statine à la dose maximale tolérée<sup>11</sup>.

L'ézétimibe a été approuvé en 2003 par Santé Canada pour la prise en charge, seul ou en traitement combiné, de l'hypercholestérolémie primitive, de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et de la sitostérolémie homozygote<sup>27</sup>. Sur la base des résultats de l'étude IMPROVE-IT<sup>28</sup>, les lignes directrices de la SCC recommandent l'ézétimibe en association avec une statine à la dose maximale tolérée comme option du traitement de la dyslipidémie (C-LDL < 2,0 mmol/L ou réduction > 50 %) ainsi que pour réduire les événements CV chez les adultes âgés ≥ 50 ans atteints d'insuffisance rénale chronique non traitée par une dialyse ou une greffe de rein<sup>11</sup>.

#### *Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)*

Récemment, deux membres d'une nouvelle classe de TML ont été approuvés par Santé Canada. L'évolocumab et l'alirocumab sont des anticorps monoclonaux entièrement humains qui ciblent la PCSK9, une protéase sérine qui régule les récepteurs de surface cellulaire, incluant le récepteur des LDL, et qui est principalement exprimé dans le foie<sup>29,30</sup>. La PCSK9 favorise la dégradation lysosomale des récepteurs des LDL, qui inhibe le recyclage des récepteurs des LDL et altère ainsi la clairance du C-LDL. L'inhibition de la PCSK9 représente un nouveau mécanisme de la réduction du C-LDL qui s'ajoute à celui des statines, et qui fournit une option puissante de TML pour les patients qui sont intolérants ou ne répondent pas aux statines. Le développement d'un troisième inhibiteur de la PCSK9, le bococizumab, a été interrompu car il était associé à une diminution progressive de la baisse du taux de C-LDL, à un niveau élevé d'immunogénicité et à des réactions au point d'injection<sup>31</sup>.

L'évolocumab et l'alirocumab sont indiqués comme traitement combiné avec des statines à la dose maximale tolérée pour réduire le taux de C-LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou de MCV athéroscléreuse (MCVAS) clinique<sup>32,33</sup>. L'évolocumab est également indiqué dans le cadre d'un traitement combiné visant à réduire le taux de C-LDL chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). Les lignes directrices de la SCC suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de la PCSK9 soit envisagée pour réduire les taux de C-LDL chez les patients atteints de MCV athéroscléreuse qui n'ont pas atteint la valeur cible de C-LDL, malgré l'administration de doses maximales tolérées de statines avec ou sans traitement par l'ézétimibe<sup>11</sup>. Cependant, pour les patients dont le C-LDL diffère de > 20 % du taux cible, aucun autre médicament d'appoint qu'un inhibiteur de la PCSK9 ne pourra permettre d'atteindre les valeurs cibles de C-LDL.

L'évolocumab et l'alirocumab sont administrés avec un auto-injecteur pré-rempli. La dose pour l'évolocumab chez les patients atteints de HFHe ou de MCV est soit 140 mg toutes les deux semaines (q2sem) soit 420 mg une fois par mois<sup>32</sup>. Pour les patients atteints de HFHo, la dose initiale d'évolocumab est de 420 mg par mois. La dose peut être augmentée après 12 semaines à 420 mg q2sem si le patient obtient une réponse inadéquate. La dose de départ d'alirocumab est de 75 mg q2sem. Elle peut être augmentée à une dose maximale de 150 mg q2sem<sup>33</sup>.

Des études cliniques ont démontré que les inhibiteurs de la PCSK9, combinés à des statines ± d'autres médicaments hypolipidémiques, produisent une réduction de 40 à 60 % du taux de C-LDL supérieure à celle obtenue avec les statines<sup>34-38</sup>. Les taux très bas de C-LDL qui en résultent ne sont pas associés à une augmentation significative des effets indésirables.

#### *Inhibiteurs de la PCSK9 chez les patients intolérants aux statines*

L'évolocumab et l'alirocumab ont été mis à l'essai par rapport à l'ézétimibe dans des cohortes de patients intolérants aux statines.

L'étude GAUSS-3 a permis d'identifier des patients présentant un C-LDL non contrôlé (LDL moyen initial 5,7 mmol/L) et une intolérance aux statines confirmée par la reprise de leur traitement selon une méthodologie à l'insu et contrôlée avec placebo et 218 de ces patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'évolocumab ou l'ézétimibe<sup>39</sup>. La réduction moyenne en pourcentage du taux de C-LDL à 24 semaines dans le groupe recevant l'ézétimibe était de 16,7 % par rapport à la valeur initiale ; l'évolocumab a réduit le taux de C-LDL de 52,8 % à la semaine 24 par rapport à la période initiale ( $p < 0,001$ ). En termes d'innocuité, le groupe recevant l'ézétimibe a rapporté un plus grand nombre de symptômes musculaires que ceux recevant l'évolocumab (28,8 % vs 20,7 %) et un plus grand nombre de patients recevant l'ézétimibe que de patients recevant l'évolocumab ont arrêté leur traitement en raison de symptômes musculaires (6,8 % vs 0,7 %).

Dans l'étude ODYSSEY ALTERNATIVE, 361 patients présentant un risque CV modéré ou élevé, qui ont arrêté les statines en raison de symptômes musculaires, ont été répartis au hasard pour recevoir l'alirocumab 75 mg q2sem, l'ézétimibe 10 mg par jour ou l'atorvastatine 20 mg par jour (reprise du traitement) pendant 24 semaines<sup>40</sup>. La dose de l'alirocumab pouvait être augmentée à 150 mg q2sem à la semaine 12. Le critère d'évaluation principal – la variation moyenne en pourcentage du taux de C-LDL de la période initiale à la semaine 24 – était de 14,6 % pour l'ézétimibe et de 45,0 % pour l'alirocumab ( $p < 0,0001$ ). L'alirocumab a entraîné un moins grand nombre de symptômes musculosquelettiques (32,5 % vs 41,1 %) et de symptômes musculosquelettiques entraînant l'arrêt du traitement (15,9 % vs 20,2 %) comparativement à l'ézétimibe.

#### *Hypercholestérolémie familiale hétérozygote*

Dans l'étude RUTHERFORD-2 de 12 semaines, 329 patients atteints de HFHe ont été répartis au hasard à l'évolocumab 140 mg q2sem ou à 420 mg par mois ou à un placebo<sup>34</sup>. Les patients prenaient des statines avec ou sans d'autres TML, 87 % d'entre eux étant sous traitement par statines à haute intensité. Le taux moyen initial de C-LDL était de 4,0 mmol/L. Comparativement aux témoins, les réductions moyennes du taux de C-LDL avec l'évolocumab 140 mg q2sem et 420 mg par mois étaient de 61 % et de 60 %, respectivement ( $P < 0,0001$  pour chaque posologie).

Dans les études ODYSSEY FH I et FH II, un total de 735 patients atteints de HFHe recevant une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans d'autres TML ont été répartis au hasard à

l'alirocumab 75 mg q2sem ou à un placebo<sup>35</sup>. Cette dose initiale a été augmentée à 150 mg q2sem chez les patients ayant un taux de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/L à la semaine 12, soit chez 43,4 % et chez 38,6 % des participants aux études FH I et FH II, respectivement. Les taux moyens initiaux de C-LDL étaient de 3,74 mmol/L dans l'étude FH I et de 3,48 mmol/L dans l'étude FH II. Les réductions moyennes du taux de C-LDL par rapport au placebo à la semaine 24 étaient de 56,3 % (FH I) et de 50,2 % (FH II) parmi les patients chez qui on avait augmenté la dose et de 48,4 % et de 47,6 %, respectivement, parmi les patients qui ont continué à recevoir la dose initiale d'alirocumab ( $p < 0,0001$  pour toutes les différences).

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Dans l'étude TESLA, Partie B<sup>31</sup>, 49 patients atteints de HFHo ont été répartis au hasard à l'évolocumab 420 mg par mois ou à un placebo en association avec d'autres TML (tous sous statines et 92 % sous ézétimibe). Dix patients étaient âgés de 13 à 17 ans, dont 7 recevaient de l'évolocumab. Le taux moyen de C-LDL initialement était de 9,0 mmol/L. À la semaine 12, la réduction moyenne du taux de C-LDL avec l'évolocumab était de 30,9 % vs le placebo ( $p < 0,0001$ ).

### MCVAS clinique

L'évolocumab a été évalué chez des patients atteints de MCVAS clinique dans l'étude LAPLACE-2 utilisant un traitement d'association et l'étude d'efficacité à long terme DESCARTES<sup>36,37</sup>. Dans l'étude LAPLACE-2, 296 patients atteints de MCVAS ont été répartis au hasard à différents traitements par des statines selon une méthodologie ouverte, puis ils ont été répartis au hasard à l'évolocumab 140 mg q2sem ou à 420 mg par mois ou à un placebo pendant 12 semaines<sup>36</sup>. Le taux moyen initial de C-LDL après 4 semaines de traitement par une statine était de 2,8 mmol/L. À la semaine 12, le taux de C-LDL a été réduit vs le placebo de 74 % pour la dose de 140 mg q2sem et de 63 % pour la dose de 420 mg par mois ( $P < 0,0001$  pour chaque posologie). Dans l'étude DESCARTES, les patients ont été traités par l'un des quatre TML de fond pendant une période préliminaire de 4 à 12 semaines : régime alimentaire seul, régime alimentaire + atorvastatine 10 mg par jour, atorvastatine 80 mg par jour ou atorvastatine 80 mg par jour + ézétimibe 10 mg par jour<sup>37</sup>. Les patients ayant un taux de C-LDL  $\geq 1,9$  mmol/L après ce traitement préliminaire ont été répartis au hasard à l'évolocumab 420 mg par mois ou à un placebo. Le taux moyen initial de C-LDL avec le traitement de fond était de 2,7 mmol/L. La réduction moyenne globale du taux de C-LDL vs le placebo était de 57,0 % ( $p < 0,001$ ) et était significative ( $p < 0,001$ ) pour tous les groupes de traitement initial.

Les études COMBO I et COMBO II ont évalué l'alirocumab chez des patients atteints d'hypercholestérolémie présentant un risque CV très élevé<sup>38</sup>. Tous les patients de l'étude COMBO I ont reçu des statines à la dose maximale tolérée avec ou sans autres TML, alors que les patients de l'étude COMBO II ont reçu l'ézétimibe 10 mg par jour en plus de leur traitement en cours par des statines comme médicament témoin. Les patients ont été répartis au hasard à l'alirocumab 75 mg q2sem ou à un médicament témoin, avec l'option d'augmenter la dose (150 mg q2sem) conformément à d'autres études. Le taux moyen initial de C-LDL était de 2,6 mmol/L dans l'étude COMBO I et il était

de 2,8 dans le groupe recevant l'alirocumab et de 2,7 dans le groupe témoin (ézétimibe) dans l'étude COMBO II ; chez 16,8 % des patients recevant l'alirocumab, la posologie a été augmentée dans l'étude COMBO I et elle a été augmentée chez 18,4 % d'entre eux dans l'étude COMBO II. À 24 semaines, la réduction du taux de C-LDL comparativement aux patients recevant le placebo était de 42,7 % chez les patients dont la dose a été augmentée et de 46,0 % chez ceux qui ont continué à recevoir la dose initiale ( $p < 0,0001$  pour chaque pourcentage) dans l'étude COMBO I. Dans l'étude COMBO II, la différence moyenne dans la réduction du taux de C-LDL pour l'alirocumab vs l'ézétimibe était de 27,7 % (47,8 % vs 20,1 % ;  $p < 0,0001$ ).

### Effet sur la mortalité et la morbidité CV : Étude FOURIER

Récemment, l'étude FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) a évalué l'impact de l'évolocumab sur les critères composites incluant les événements CV majeurs (critère d'évaluation principal : mort CV, IM, AVC, hospitalisation pour angine instable ou revascularisation coronarienne ; critère d'évaluation secondaire : mort CV, IM ou AVC) chez 27 564 patients atteints de MCVAS dont le taux de C-LDL était  $\geq 1,8$  mmol/L<sup>42</sup>. Tous les patients recevaient une dose efficace de statine, dont 69,3 % à haute intensité.

Les patients ont été répartis au hasard aux doses d'évolocumab évaluées antérieurement (140 mg q2sem ou 420 mg par mois) ou à un placebo. Le taux initial médian de C-LDL était de 2,4 mmol/L, et 69,3 % des patients prenaient des statines de haute densité. La majorité des patients souffraient d'une affection à haut risque CV :

- 81,1 % avaient souffert d'un IM
- 19,4 % avaient des antécédents d'AVC non hémorragique
- 13,2 % souffraient d'une maladie artérielle périphérique
- 36,6 % souffraient de diabète sucré

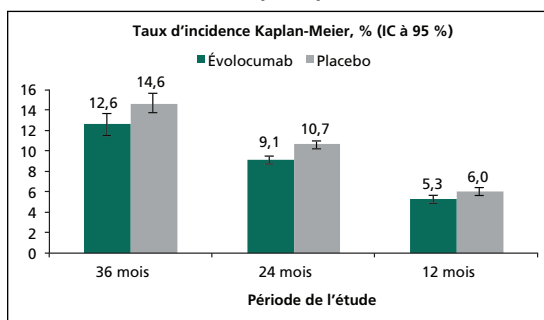
La durée médiane du suivi était de 2,2 ans.

La réduction moyenne du taux de C-LDL à 48 semaines pour l'évolocumab vs le placebo était de 59 % ( $p < 0,0001$ ). Des réductions significatives ont été observées dans les critères d'évaluation principal et secondaire avec l'évolocumab vs le placebo. Le critère d'évaluation principal est survenu chez 9,8 % des patients recevant l'évolocumab et chez 11,3 % des témoins, ce qui représente une réduction de 15 % du risque (*hazard ratio* 0,85 ; IC à 95 % 0,79-0,92 ;  $p < 0,001$ ) (Figure 1). La prévalence du critère d'évaluation secondaire clé a été réduite de 20 % avec l'évolocumab (5,9 % vs 7,4 % ; HR 0,80 ; IC à 95 % 0,73-0,88 ;  $p < 0,001$ ). L'incidence des événements cardiaques mortels et non mortels a été réduite, notamment on a noté une réduction relative de 26,1 % des IM (3,4 % pour l'évolocumab vs 4,6 % pour le placebo ;  $p < 0,001$ ), de 21,1 % des AVC (1,5 % VS 1,9 % ;  $p = 0,01$ ) et de 21,4 % de la revascularisation coronarienne (5,5 % vs 7,0 % ;  $P < 0,001$ ). Cependant, on n'a noté aucune réduction significative de la mortalité CV et toutes causes confondues ou de l'hospitalisation pour angine instable. Ces effets de l'évolocumab étaient constants dans les différents groupes de patients (p. ex. âge, sexe, type de maladie vasculaire athéroscléreuse), taux initiaux de C-LDL et degré d'intensité des statines.

Les investigateurs ont noté que ces réductions du risque CV avaient tendance à augmenter avec le temps. Pour le critère d'évaluation principal, le bénéfice était de 12 %



**Figure 1 : Étude FOURIER : incidence du critère d'évaluation principal<sup>42</sup>**



durant la première année et de 19 % par la suite. Les bénéfices durant la première année et ultérieurement étaient de 16 % et 25 %, respectivement. Un phénomène similaire a été observé avec le traitement par des statines<sup>43</sup>.

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe recevant l'évolocumab et le groupe témoin en termes d'effets indésirables, notamment le diabète sucré d'apparition nouvelle et les événements neurocognitifs. L'unique exception était les réactions au point d'injection, qui étaient plus fréquentes dans le groupe recevant l'évolocumab (2,1 % vs 1,6 % ;  $p < 0,001$ ).

#### Effets indésirables potentiels

Malgré le profil d'innocuité global de l'évolocumab et de l'alirocumab dans les études cliniques, certaines préoccupations ont été émises quant aux effets indésirables potentiels. La Food and Drug Administration américaine a demandé au début de 2014 un suivi des patients recevant des inhibiteurs de la PCSK9, afin d'identifier la présence de tout effet indésirable neurocognitif<sup>43</sup>. En raison de la forte concentration du cholestérol total dans le cerveau, on pensait qu'une réduction significative pourrait avoir un effet indésirable sur la fonction neurologique. Cependant, aucune étude jusqu'à présent n'a établi une relation causale entre la réduction du cholestérol dans le système nerveux central et toute altération fonctionnelle<sup>44</sup>.

#### Effet sur la fonction cognitive : Étude EBBINGHAUS

L'étude EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence On Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) a évalué l'effet de l'évolocumab sur la fonction cognitive en utilisant l'outil d'évaluation CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)<sup>45</sup>. Dans cette étude, 1974 personnes provenant de l'étude FOURIER ont été recrutées, le critère d'évaluation principal étant un index reflétant les fonctions exécutives (Spatial Working Memory strategy index). Conformément aux présentations faites à la réunion de l'ACC 2017, la modification moyenne du critère d'évaluation principal était de -0,21 pour l'évolocumab et de -0,29 pour le placebo (P pour la non infériorité  $< 0,0001$ )<sup>46</sup>. De plus, aucune différence entre l'évolocumab et le placebo n'a été observée pour tous les critères d'évaluation secondaires ou le questionnaire rempli par les patients et l'analyse détaillée des événements indésirables, et aucune différence dans les tests cognitifs chez les patients payant obtenu le C-LDL le plus bas, même  $< 0,65$  mmol/L.

Des préoccupations ont été émises concernant l'augmentation potentielle de la prévalence du diabète sucré d'apparition nouvelle chez les patients traités par des inhibiteurs de la PCSK9. Les données des études réalisées jusqu'à présent

n'appuient pas cette hypothèse. Une analyse des données regroupées des études ODYSSEY de phase III n'a démontré aucune preuve d'incidence accrue du diabète sucré chez 3448 patients qui ne souffraient pas de diabète sucré initialement<sup>47</sup>.

#### Conclusion

Étant donné que la morbidité et la mortalité d'origine CV demeurent élevées parmi la population canadienne, les recherches continuent, afin d'élargir les options thérapeutiques qui s'offrent aux cliniciens. La hausse du taux de C-LDL est un facteur causal établi et une cible thérapeutique dans le développement et la prévention des événements CV majeurs. Bien que les statines soient les médicaments de première intention actuellement utilisés, le risque résiduel et l'intolérance à ces médicaments sont des facteurs importants dans la prise en charge des patients présentant un risque CV élevé. Les inhibiteurs de la PCSK9 représentent une option thérapeutique importante pour réduire de façon significative le taux de C-LDL. Il est particulièrement important pour les cliniciens de fournir des preuves des effets bénéfiques importants découlant de l'utilisation de l'évolocumab dans la réduction du risque d'événement CV sans une augmentation marquée des effets indésirables.

*Le Dr Fitchett est un professeur agrégé de médecin à l'Université de Toronto et un cardiologue à l'Hôpital St. Michael's, Toronto, Ontario.*

#### References:

1. Statistique Canada. Décès et taux de mortalité (normalisation selon l'âge utilisant la population de 1991), selon certains groupes de causes et le sexe, Canada, provinces et territoires. Disponible à : <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a05.jsessionid=E05B0409DE5148943BC3132FE17D06D9?id=01020552&lang=fra&retrLang=fra>. Date de consultation : 30 mai 2017.
2. Agence de la santé publique du Canada. Les maladies du cœur au Canada. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/maladies-coeur-canada.html>. Date de consultation : 30 mai 2017.
3. Ontario Stroke Network. Stroke stats & facts. Disponible à : <http://ontariorstrokenetwork.ca/information-about-stroke/strokestats-and-facts>. Date de consultation : 30 mai 2017.
4. Hennessy DA, Tanuseputro P, Tuna M, et coll. Incidence du traitement aux statines sur la santé de la population au Canada. Rapports sur la santé. No de catalogue 82-003-X. Date de diffusion : 20 janvier 2016.
5. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et coll. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult population. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-167.
6. Le Conference Board du Canada. Rapport : Achieving heart health targets would lead to big savings for Canada. News release 10-73; 2008. Disponible à : [http://www.conferenceboard.ca/press/newsrelease/10-02-08/report\\_achieving\\_heart\\_health\\_targets\\_would\\_lead\\_to\\_big\\_savings\\_for\\_canada.aspx](http://www.conferenceboard.ca/press/newsrelease/10-02-08/report_achieving_heart_health_targets_would_lead_to_big_savings_for_canada.aspx). Date de consultation : 30 mai 2017.
7. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503-516.
8. Sayols-Baixeras S, Luis-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014;7:15-32.
9. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane bound transcription factor. *Cell*. 1997;89:331-340.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
11. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et coll. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282.
12. Stone NJ, Robinson JC, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934.

13. Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS); Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et coll. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
14. Statistique Canada. Taux de cholestérol chez les Canadiens, 2009 à 2011. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11732-fra.htm>. Date de consultation : 30 mai 2017.
15. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL-cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-1504.
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et coll. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-1435.
18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et coll; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-2445.
19. Fitchett D, Mancini GBJ, Hegele R. Statin intolerance and adverse effects: Canadian Working Group consensus. Disponible à : [https://www.ccs.ca/images/Guidelines/Slide%20Decks/Lipids\\_Gui\\_2012\\_Statin\\_SD\\_EN.ppt](https://www.ccs.ca/images/Guidelines/Slide%20Decks/Lipids_Gui_2012_Statin_SD_EN.ppt). Date de consultation : 30 mai 2017.
20. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et coll. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011;27(5):635-662.
21. Graham JH, Sanchez RJ, Saseen JJ, Mallya UG, Panaccio MP, Evans MA. Clinical and economic consequences of statin intolerance in the United States: Results from an integrated health system. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):70-79.
22. Saeed B, Wright E, Evans M, Lewis M, Steinhubl S. Prevalence of statin intolerance in a high risk cohort and management strategies in contemporary cardiology. *Clin Med Res*. 2013;11(3):136. Abstract PS1-45.
23. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et coll; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015; 36(17):1012-1022.
24. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et coll. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203-212.
25. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et coll. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-2267.
26. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984; 251(3):351-364.
27. Merck Canada Inc. Ezetrol® (comprimés d'ézetimibe) monographie de produit. Date de préparation : 6 mars 2012.
28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397.
29. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et coll. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(24): 9820-9825.
30. Marais DA, Blom DJ, Petrides F, Gouëffic Y, Lambert G. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(6):511-7.
31. Pfizer Inc. Communiqué de presse : Pfizer discontinues global development of bococizumab, its investigational PCSK9 inhibitor. 1 novembre 2016. Disponible à : [http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_discontinues\\_global\\_development\\_of\\_bococizumab\\_its\\_investigational\\_pcsk9\\_inhibitor](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor). Date de consultation : 30 mai 2017.
32. Amgen Canada. Repatha™ (évolocumab) monographie de produit. Date d'approbation : 15 décembre 2016.
33. Sanofi-aventis Canada Inc. Praluent™ (alirocumab) monographie de produit. Date de rédaction : 11 avril 2016.
34. Raal F, Scott R, Somaratne R, et coll. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(20): 2408-2417.
35. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, et coll. ODYSSEY FH I and FH II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43): 2996-3003.
36. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et coll. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-1882.
37. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et coll; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809-1819.
38. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et coll. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:121.
39. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et coll; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-1590.
40. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et coll; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-769.
41. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et coll. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341-350.
42. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et coll; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
43. Collins R, Reith C, Emberson J, et coll. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561.
44. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf*. 2015;38(6):519-526.
45. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et coll; EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy—A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol*. 2017;40(2):59-65.
46. EBBINGHAUS: no effect on neurocognition with evolocumab. Disponible à : <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/13/17/44/sat-8am-ebbinghaus-cognitive-study-of-patients-enrolled-in-fourier-acc-2017>. Date de consultation : 30 mai 2017.
47. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, et coll. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2981-2989.

*Le Dr Fitchett a déclaré qu'il a reçu des honoraires suite aux activités de formation médicale continue et / ou de consultation de Amgen, Sanofi, Merck et AstraZeneca.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.*

Cette publication indépendante est rendue possible grâce au soutien éducatif de  
**Amgen Canada**

© 2017 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. <sup>100</sup>Cardiologie – Conférences scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.