

NOUVEAUX TRAITEMENTS HYPOLIPÉMIANTS DANS LE DIABÈTE

MÉDICAMENTS NON- STATINES CIBLANT LE LDL-C ET LES LDLs

L'inhibition de la PCSK9, un chaperon des récepteurs hépatiques aux LDLs (LDL-R) sécrété par le foie et qui dirige les complexes LDL-R/LDL vers la dégradation lysosomale, a montré un fort potentiel dans la réduction du LDL-C, de la lipoprotéine(a) [Lp(a)] et des événements cardiovasculaires (CV). Parmi les PCSK9-inhibiteurs (PCSK9-i), l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab, de l'evolocumab et de l'inclisiran sont bien établies, et ces médicaments sont déjà commercialisés pour le traitement de l'hypercholestérolémie à LDL-C.

Anticorps monoclonaux ciblant la PCSK9 - Alirocumab

L'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab ont été évaluées pendant 24 semaines chez des patients DT2 présentant un taux élevé de LDL-C ou de non-HDL-C et une maladie CV athérosclérotique, traités par statine à dose maximale tolérée, par rapport aux soins habituels/placebo dans les essais ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (n=142) (NCT02642159) et DM-INSULIN (n=177) (NCT02585778). L'alirocumab a réduit de façon significative le LDL-C, le non-HDL-C, l'apoB100 et le nombre de particules LDL (LDL-P). Davantage de patients ont atteint leurs objectifs respectifs

de non-HDL-C <100 mg/dL (64,6 % sous alirocumab contre 23,8 % dans DM-DYSLIPIDEMIA; 65,4 % contre 14,9 % dans DM-INSULINE), d'apoB100 <80 mg/dL (75,1 % sous alirocumab contre 35,4 %; 76,8% sous alirocumab contre 24,8 %, respectivement). Dans une analyse groupée des études, une proportion équivalente de patients sous alirocumab ou de témoins ont rapporté des effets indésirables, de distribution similaire ^[1].

L'étude ODYSSEY OUTCOMES, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a examiné l'alirocumab administré à raison de 75 mg toutes les 2 semaines (éventuellement augmenté à 150 mg/2 semaines à ≥2 mois pour atteindre un taux de LDL-C entre 15 et 50 mg/dL) pendant une durée médiane de 2,8 ans sur le délai de survenue d'un critère d'évaluation primaire (CEP) composite (décès par maladie coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, AVC ischémique mortel/non mortel et angor instable nécessitant une hospitalisation). Au total, 18924 patients (29 % de diabétiques) traités par de fortes doses d'atorvastatine (40-80 mg) ou de rosuvastatine (20-40 mg) ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) récent (1-12 mois), avec un taux de LDL-C ≥70 mg/dL, et/ou un taux de non-HDL-C ≥100 mg/dL, et/ou un

taux d'apoB100 ≥80 mg/dL ont été inclus dans l'étude.

Le taux moyen de LDL-C était de 92 mg/dL au départ. Chez les patients traités par alirocumab, le taux de LDL-C en cours de traitement après 4, 12 et 48 mois était respectivement de 38 mg/dL (-62,7 %), 42 mg/dL (-61,0 %) et 53 mg/dL (-54,7 %). Le CEP est survenu significativement moins souvent chez les patients traités par alirocumab (9,5 % contre 11,1 % dans le groupe placebo; hazard ratio (HR) 0,85; intervalle de confiance (IC) 95 % 0,78-0,93). Les décès toutes causes confondues ont également été moins nombreux sous alirocumab: 3,5 % contre 4,1 % pour le placebo (HR 0,85; IC95% 0,73-0,98). L'alirocumab a permis de prévenir davantage le CEP chez les patients dont le taux initial de LDL-C était plus élevé (≥100 mg/dL). Les taux d'événements indésirables étaient comparables entre alirocumab et placebo, à l'exception de réactions, sans gravité, aux sites d'injection de l'alirocumab (NCT01663402) ^[2,3].

Une analyse préspecifiée de l'essai clinique randomisé ODYSSEY OUTCOMES a étudié la manière dont l'homéostasie du glucose au départ modulait les effets de l'alirocumab sur les résultats CV et métaboliques après un SCA récent. À l'inclusion, 27,7 % des

18924 patients étaient normoglycémiques, 43,6 % prédiabétiques et 28,8 % diabétiques. Aucune différence n'a été observée entre ces sous-groupes en ce qui concerne le LDL-C initial ou le LDL-C après 4 mois de traitement par alirocumab ou placebo. Dans le groupe placebo, les diabétiques ont souffert davantage du CEP (16,4 % ont développé un composite de décès par maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC ischémique fatal/non fatal ou d'angor instable avec hospitalisation) que les prédiabétiques (9,2 %) et les non-diabétiques (8,5 %), soit une incidence 2,1 fois plus élevée que les non-diabétiques.

L'alirocumab a réduit de façon comparable le risque relatif du CEP dans chaque sous-groupe et, dans une plus large mesure, l'incidence absolue du CEP chez les diabétiques (-2,3 %; IC95%: 0,40-4,20), en raison de leur risque CV résiduel relatif plus élevé à l'inclusion. Cela s'est traduit par un nombre de patients à traiter sur une période comparable (NNT) plus faible chez les diabétiques (n=43) que chez les non-diabétiques (n=82). Il n'y a pas eu de différence entre ces sous-groupes glycémiques concernant les effets indésirables. Les taux de nouveaux cas de diabète dans les sous-groupes non-diabétiques étaient comparables chez les patients sous alirocumab (9,6 %) et placebo (10,1 %) (NCT01663402) [4].

Anticorps monoclonaux ciblant la PCSK9 - Evolocumab

Dans une analyse post-hoc des essais cliniques randomisés BANTING (NCT02739984) et BERTSON (NCT02662569) contrôlés par placebo, les effets de l'evolocumab (140 mg/2 semaines ou 420 mg/mois) sur l'apoB100, le

non-HDL-C, le LDL-C et l'atteinte des objectifs ESC/EAS 2019 ont été spécifiquement étudiés chez des patients atteints de DT2 avec ou sans dyslipidémie athérogène (DA), recevant tous des statines à l'inclusion. Après 10-12 semaines, l'evolocumab a réduit de manière significative le cholestérol de toutes les particules athérogènes, à savoir le LDL-C (-67 à -74 %), le non-HDL-C (-53 à -66 %), le cholestérol remnant (RC) des lipoprotéines riches en triglycérides (TG) ou TRLs (-29 à -34 %), et la lipoprotéine(a) [Lp(a)] (-35 à -54 %), indépendamment des TG de base. L'evolocumab a également réduit les taux de TG de 18 à 20 %. En ce qui concerne les objectifs lipidiques de l'ESC/EAS 2019, l'evolocumab a atteint le double objectif de LDL-C <55 mg/dL et d'une réduction du LDL-C de >50 % chez 75-80 % des diabétiques. L'objectif ESC/EAS 2019 d'un taux de non-HDL-C <85 mg/dL a été atteint chez >75 % des participants, et celui d'une réduction de l'apoB100 <65 mg/dL chez >67 % [5,6].

Dans l'étude FOURIER, 2564 patients ont été randomisés pour recevoir soit 140 mg d'evolocumab/14 jours ou 420 mg/mois, soit un placebo. Les participants présentaient une maladie CV au départ et un taux de LDL-C ≥70 mg/dL sous statine. Ils ont été suivis sur une médiane de 2,2 ans. Sous evolocumab, le taux médian de LDL-C a été réduit de 59 %, pour atteindre 30 mg/dL en médiane. Le CEP de FOURIER (décès d'origine CV, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable ou pontage aorto-coronarien) a été significativement réduit (HR 0,85) par l'evolocumab (9,8 % vs. 11,3 %; IC95 %: 0,79-0,82). Les

principaux résultats composites secondaires (décès d'origine CV, infarctus du myocarde ou AVC) ont été nettement réduits (HR 0,80) chez les patients traités par evolocumab (5,9 % contre 7,4 % sous placebo; IC95 % 0,73-0,88). Il n'y a pas eu de différence entre groupes en ce qui concerne les effets indésirables, à l'exception de réactions non graves au point d'injection avec l'evolocumab (NCT01764633) [7].

Dans une analyse FOURIER préspecifiée comparant les patients non-diabétiques (22,4 %), les prédiabétiques (37,5 %) et les diabétiques (40,0 %) à l'inclusion, l'efficacité et la sécurité de l'evolocumab sur la glycémie à jeun, l'HbA1c et l'apparition de nouveau diabète ont été étudiées, avec les mêmes résultats CV primaires et secondaires clés que dans l'étude principale. L'evolocumab a réduit le LDL-C de 60 % chez les non-diabétiques et de 57 % chez les diabétiques. Les diminutions du non-HDL-C, de l'apoB100 et des TG étaient également comparables dans les trois sous-groupes glycémiques. L'evolocumab a réduit le CEP de manière similaire chez les non-diabétiques (HR 0,87; IC95 % 0,79-0,96) et les diabétiques (HR 0,83 ; IC95 % 0,75-0,93). L'evolocumab a également diminué les principaux résultats CV secondaires de manière similaire chez les non-diabétiques (HR 0,78; IC95 % 0,69-0,89) et les diabétiques (HR 0,82; IC95 % 0,72-0,93).

Comme pour l'alirocumab, l'evolocumab a réduit dans une plus large mesure le risque absolu de maladie CV incidente chez les diabétiques pour le CEP (-2,7 %; IC95 % 0,70-4,80), en raison d'un risque CV résiduel relatif

de phase III *Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen* (CLEAR), avec et sans statines, chez (i) des patients présentant un risque CV modéré à élevé, (ii) intolérants et/ou (très) mal traités ou non traités par des statines, et (iii) présentant un risque CV très élevé en raison d'une maladie CV et/ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (NCT02666664). Chez de nombreux patients, l'AB a permis d'obtenir des réductions du LDL-C similaires à celles obtenues avec des statines d'intensité modérée ou élevée [18]. Le fait d'être diabétique était associé à une réduction plus importante du LDL-C sous AB [19].

Dans une analyse *post-hoc* des données groupées de 3 essais cliniques, l'efficacité de l'AB chez des patients diabétiques, prédiabétiques et normoglycémiques a été évaluée en ce qui concerne les effets hypolipidémiques et l'homéostasie du glucose chez 3621 patients recevant des statines maximale-ment tolérées à l'inclusion. Le taux annuel de diabète incident était de 0,3 % (AB) contre 0,8 % (placebo) chez les patients normoglycémiques, et de 4,7 % (AB) contre 5,9 % (placebo) chez les prédiabétiques. Chez les diabétiques et prédiabétiques, l'HbA1c a diminué de 0,12 % et 0,06 %, respectivement, tandis que la glycémie à jeun est restée inchangée. L'efficacité de l'abaissement du LDL-C (-17,2 % à -29,6 %) était comparable dans les sous-groupes glycémiques, de même que la sécurité de l'AB [20].

L'étude prospective randomisée en double aveugle CLEAR Outcome (NCT02993406) a récemment démontré que l'AB vs placebo diminue de manière substantielle et significative les

événements CV incidents chez des patients intolérants aux statines, présentant une maladie CV ou un risque élevé de développer une maladie CV, avec intolérance confirmée aux statines et un taux de LDL-C de base ≥ 100 mg/dL sous hypolimémiant(s) maximale-ment toléré(s) [21].

Réduction Pharmacologique de la lipoprotéine(a)

L'inhibition de la PCSK9 par anticorps monoclonaux ou inclisiran est modérément active dans la réduction de la Lp(a), bien que la manière dont ces réductions se traduiront par une amélioration des résultats CV reste à démontrer dans des essais dédiés. D'autres molécules à l'étude ciblent spécifiquement la Lp(a) [22-28]. L'efficacité et la sécurité d'un oligonucléotide anti-sens (ASO) GalNAc3 ciblant l'ARNm de l'apo(a) hépatique (AKCEA-APO(a)-LRx (pelacarsen ou IONIS-APO(a)-LRx ou TQJ230) ont été documentées dans un essai contrôlé randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et portant sur l'évaluation de la dose chez des patients atteints de maladie CV et avec un taux élevé de Lp(a) ≥ 60 mg/dL ou ≥ 150 nmol/L, dont 13 % souffraient de DT2. La réduction de la Lp(a) par l'APO(a)-LRx était dose-dépendante (35-80 %), et sûre. Une réduction des phospholipides oxydés pro-inflammatoires de l'apoB100 et de l'apo(a) ont été observées (NCT03070782) [23].

L'olpasiran, un autre siRNA conjugué à GalNAc3, dirigé vers les hépatocytes et ciblant la traduction de l'ARNm du gène de la Lp(a) ou LPA, a été modifié avec des substitutions 2'-fluoro et 2'-méthoxy et l'ajout de liaisons phosphorothioates internucléotides pour la protection contre

la dégradation nucléolytique. Cela permet une administration sous-cutanée très espacée. Chez l'homme, l'olpasiran a réduit en toute sécurité la Lp(a) de 71-97 % sur une période prolongée de plusieurs mois (NCT03626662) [26]. Dans l'étude d'évaluation de posologie OCEAN[a]-DOSE, l'olpasiran a réduit de manière significative et marquée les taux de Lp(a) en fonction de la dose chez des patients atteints de maladie CV et avec un taux élevé de Lp(a) > 150 mg/dL, dont 88 % prenaient des statines, 52 % de l'ézétimibe et/ou 23 % un PCSK9-i à l'inclusion (NCT04270760) [28].

D'autres agents ciblant le LPA, le SLN360 (siRNA conjugué à GalNAc3) et le pelacarsen sont à l'étude. On ne dispose pas encore de données sur l'efficacité des ASO ciblant le LPA dans les populations diabétiques, ni sur l'effet de la réduction de la Lp(a) sur les événements CV dans le cadre d'essais cliniques randomisés prospectifs. L'essai clinique de phase III HORIZON (*Assessing the Impact of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on MACE in Patients With CVD*) déterminera si la réduction de la Lp(a) par AKCEA-APO(a)-LRx par rapport à un placebo réduit le CEP, à savoir le décès d'origine CV, l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC non fatal, et la re-vascularisation coronarienne urgente, chez les patients atteints de maladie CV et avec une Lp(a) ≥ 70 mg/dL (NCT04023552).

NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA DA, DES TRLS, DES RÉSIDUS DE TRLS & ET DU RC

La déclaration de consensus de l'EAS 2021 sur les TRLs et leurs résidus (remnants) a passé en revue quatre approches

en plus d'une statine, réduirait les événements CV incidents (IM, AVC, décès CV et revascularisation coronarienne) chez des patients DT2 avec DA à l'inclusion. En avril 2022, la société Kowa a décidé d'interrompre l'étude sur la base d'une analyse intermédiaire planifiée montrant que le CEP ne serait pas atteint, même s'il n'y avait pas de problèmes de sécurité (NCT03071692). Le pemafibrate ayant un impact favorable sur le métabolisme des lipoprotéines, l'inflammation et la fonction hépatique, il pourrait garder un potentiel thérapeutique dans la NAFLD/NASH, sur base de résultats prometteurs dans des modèles expérimentaux de NASH et de la réduction durable des enzymes hépatiques observée dans les essais cliniques. L'analyse intermédiaire de PROMINENT a fourni des données prometteuses concernant la NAFLD et la NASH, et un essai clinique spécifique est en cours pour la NAFLD (NCT03350165).

Autres Médications

Les AG omega-3 peuvent diminuer la disponibilité des TG pour l'assemblage des VLDL, mais seulement à doses élevées. L'inhibition de la synthèse des lipoprotéines porteuses d'apoB100 et d'apoB48 par

ASO, l'inhibition de la traduction de l'apoB100 par le mipomersen (Kynamro) ou l'inhibition de l'enzyme microsomale de transport des TG par le lomitapide peuvent diminuer la sécrétion des VLDL/chylomicrons, bien que cela puisse favoriser la stéatose hépatique.

L'inhibition de la CETP par l'evacetrapib ou l'anacetrapib peut réduire le RC, mais cette diminution ne s'est pas traduite par des résultats cliniques bénéfiques (evacetrapib). L'augmentation de la lipolyse des VLDL, comme le font les fibrates et les SPPARM α , peut toutefois amener une conversion massive de TRLs résiduelles en LDLs. Si elle a lieu sans diminution parallèle du nombre de LDL ainsi générés, par captation hépatique via le LDL-R, elle ne diminue pas l'apoB100, et n'apporterait vraisemblablement pas de bénéfice CV clinique.

Le ciblage d'inhibiteurs naturels de la lipoprotéine lipase, tels que l'apoCIII ou l'ANGPTL3, est un autre moyen d'améliorer la lipolyse des TRLs. Des ASO ciblant l'APOC3 comme le volanesorsen (Waylivra) ou des anticorps monoclonaux dirigés contre l'ANGPTL3 comme l'evinacumab (Evkeeza), ou des ASO ciblant l'ANGPTL3

comme le vupanorsen, ont été envisagés à cette fin. Cependant, le programme de développement clinique du vupanorsen a été interrompu à la suite des résultats de l'étude TRANSLATE-TIMI 70. Cette étude a atteint son objectif principal de réduction des taux de non-HDL-C, de TG et d'ANGPTL3. Cependant, l'ampleur des réductions du non-HDL-C et des TG n'a pas justifié la poursuite du développement clinique pour la réduction du risque CV en cas d'hypertriglycéridémie sévère. Le vupanorsen a été associé à une augmentation dose-dépendante de la graisse hépatique et, à doses élevées, à des élévations des enzymes hépatiques. Comme indiqué, malgré les effets hypotriglycéridémisants, une élimination de remnants par stimulation de la lipolyse des TRL et leur conversion en LDLs ne diminuerait pas *de facto* le risque CV lié aux résidus, à moins qu'elle ne soit associée à une élimination des LDLs ainsi produites via le LDL-R hépatique ^[40-44]. ■

Michel P. HERMANS,

MD PhD DipNatSci DipEarthSci
DipGeogEnv PGCert (SocSc)
Endocrinologie & Nutrition,
Cliniques universitaires St-Luc