

Réduction du cholestérol LDL basée sur l'ARN

L'inclisiran est très efficace même à long terme (1)

De nouvelles données à long terme montrent que le puissant effet de réduction du LDL-C induit par l'inclisiran (LEQVIO®), un inhibiteur de la PCSK9 basé sur l'ARN, ne s'estompe pas, même après trois ans (1). De plus, cette thérapie innovante comporte non seulement peu d'effets secondaires, mais elle est aussi facile à utiliser, comme cela a été démontré lors d'un symposium au Congrès de printemps de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG) à Bâle (2).

La maladie coronarienne est à l'origine de 20 % des décès en Europe et est également considérée comme la première cause de mortalité dans le monde (3). Les patient-e-s qui ont déjà subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire présentent un risque accru de développer d'autres incidents coronariens et cardiovasculaires (CV) (4). C'est la raison pour laquelle la première année suivant l'événement est décisive pour le traitement, a expliqué le professeur Dr méd. Christian Schmied de l'Hôpital universitaire de Zurich, lors du congrès de la SSMIG à Bâle. «Les taux de mortalité sont dramatiques et me choquent. Mais ils me poussent tout autant à réagir».

Une réduction insuffisante des lipides malgré des médicaments efficaces

Le cardiologue estime que la réduction des lipides est «absolument centrale» pour réduire les risques. Des données pharmacologiques indépendantes montrent sans équivoque qu'il existe un lien de cause à effet entre le taux de LDL-C et le risque de maladie coronarienne (5). «Chaque diminution du taux de LDL-C d'un mmol/l entraîne une réduction du risque CV annuel d'environ 20 %», a expliqué le professeur Schmied (5). Cependant, bien trop de patient-e-s n'atteignent pas leur taux cible de cholestérol en Suisse (6). Ainsi, à peine un cinquième des patient-e-s à très haut risque cardiovasculaire atteignent le taux cible de LDL-C visé <1,4 mmol/l (6). Même avec un traitement optimisé par des statines et de l'ézétimibe, environ la moitié des personnes traitées présentent toujours des taux de LDL-C trop élevés (6). «Les progrès sont absolu-

ment insuffisants, surtout chez les patient-e-s à haut risque, c'est-à-dire chez celles et ceux qui auraient le plus urgemment besoin d'une réduction du LDL-C», explique le spécialiste. Et pourtant, une large offre thérapeutique ambulatoire permettant «d'avoir plusieurs cordes à son arc» serait disponible. En effet, selon les directives de l'ESC datant de 2021, un traitement par une statine à haute dose permet de réduire le LDL-C de 50 % (7). Si l'administration intensive d'ézétimibe est utilisée en complément, cette valeur passe à 65 %. Pour ob-

tenir une réduction encore plus importante, la «très puissante» inhibition de la PCSK9 entre en jeu. Ce qui n'est pas évident pour beaucoup, c'est qu'idéalement, il convient, selon le professeur Schmied, d'ajouter l'inhibition de la PCSK9 en complément du traitement existant, ce qui permettrait de réduire encore davantage le LDL-C (8). L'adaptation de la limitation, qui permet désormais de traiter de manière adéquate et spécifique un plus grand nombre de personnes concernées, constitue un avantage (9).

Présentation d'un cas

(d'après le Dr Mohammed Barigou de l'Hôpital universitaire de Lausanne)

Une ancienne fumeuse de 72 ans ayant subi un triple pontage coronarien souffre de taux élevés de lipides. Bien que son médecin de famille lui ait prescrit un traitement hypolipémiant optimisé à base de simvastatine, de pravastatine ou d'atorvastatine et qu'elle ait en outre modifié son mode de vie, elle n'atteint pas les taux cibles de LDL-C recommandés par l'ESC. Au cours des 6 derniers mois, elle a reçu 40 mg de rosuvastatine et 10 mg d'ézétimibe, ainsi que 50 mg de métoprolol, 100 mg d'aspirine et 1,5 mg d'indapamide. Son profil lipidique indique un taux de cholestérol total de 4,1 mmol/l, un taux de HDL-C de 1,2 mmol/l, un taux de triglycérides de 1,6 mmol/l et un taux de LDL-C de 2,1 mmol/l. À l'Hôpital universitaire de Lausanne, la décision a été prise d'intensifier davantage le traitement. Les critères de l'AGLA/du GSLA pour utiliser l'acide bempédoïque, des inhibiteurs de la PCSK9 ou l'inclisiran sont remplis (taux de LDL-C non < 1,8 mmol/l malgré la dose maximale tolérée de deux statines différentes plus l'ézétimibe) (15). Après une dose initiale d'inclisiran, elle en reçoit une autre trois mois plus tard, puis tous les six mois. De plus, un professionnel spécialisé tente d'améliorer son adhésion au traitement. Ses taux de cholestérol total, de LDL-C et d'apolipoprotéine B sont tous inférieurs aux valeurs cibles 6 mois après le début du traitement par l'inclisiran. Comme la plupart des patients victimes d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral et présentant un taux de LDL-C initial compris entre 1,8 et 3 mmol/l (16, 17), elle a elle aussi atteint sa cible grâce à l'inclisiran, a rapporté le Dr Barigou de l'Hôpital universitaire de Lausanne.

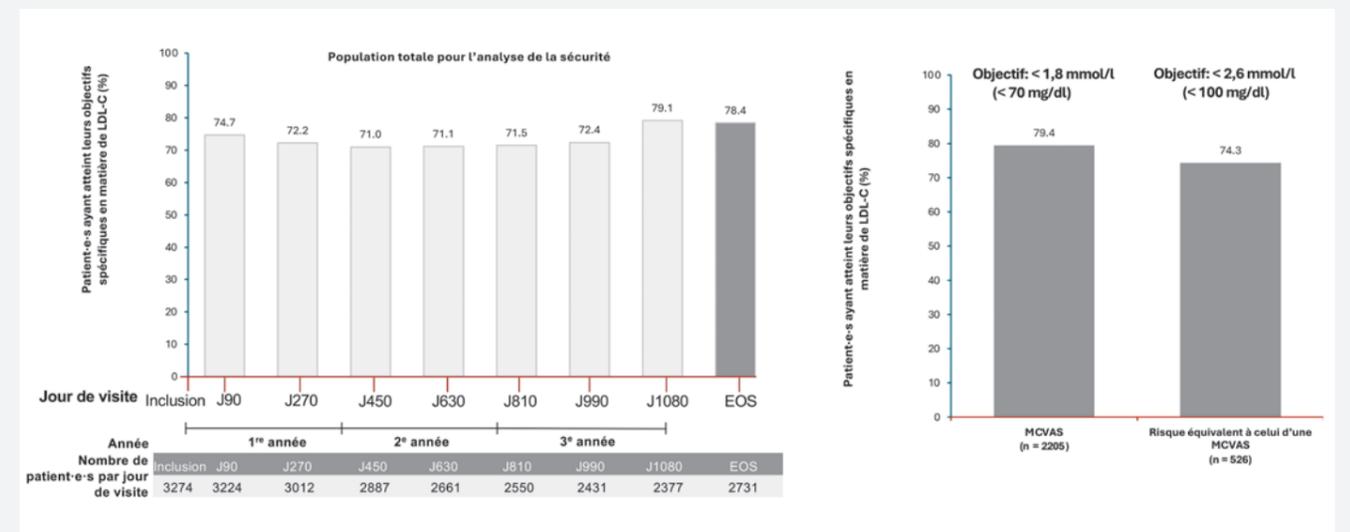


Figure 1: Critères d'évaluation principaux de l'étude ORION-8: proportion de patient-e-s ayant atteint leurs objectifs spécifiques en matière de LDL-C. Objectifs spécifiques en termes de LDL-C: MCVAS < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl); risque équivalent à celui d'une MCVAS < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl). MCVAS, maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; EOS, fin de l'étude (end of study); LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité (*low-density lipoprotein cholesterol*); n, nombre de patient-e-s; J, jour. Adapté d'après (1).

L'inclisiran: un mécanisme d'action fascinant

Avec l'inclisiran (LEQVIO®), on dispose depuis 2022 en Suisse d'un inhibiteur de la PCSK9 basé sur l'ARN présentant peu d'effets secondaires et facile à utiliser (2). De plus, l'inclisiran possède un «mécanisme d'action fascinant», a expliqué le cardiologue. Ainsi, les particules de LDL sont normalement absorbées dans le sang par les récepteurs correspondants sur les cellules hépatiques et métabolisées à l'intérieur de ces cellules (10-13). Les récepteurs du LDL migrent ensuite vers la surface des cellules. La protéine PCSK9 empêche ce processus de recyclage, de sorte qu'un plus petit nombre de récepteurs du LDL sont disponibles à la surface des hépatocytes, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de LDL-C dans le sang. L'inclisiran, un petit ARN interférent (pARNi) à double brin, est introduit dans la cellule hépatique via les lysosomes et inhibe ensuite la production de la protéine PCSK9 par clivage de l'ARNm de la PCSK9. En conséquence, les récepteurs du LDL peuvent à nouveau être recyclés normalement et les particules de LDL-C «repêchées» efficacement dans le sang (10-13). L'inclisiran a également un effet sur d'autres graisses. Ainsi, les triglycérides peuvent être réduits de 5 à 10% et la lipoprotéine (a) de 18 %, tandis que la concentration de HDL, qui est, elle, bénéfique, augmente de 5 à 6 % (14). En outre, le professeur Schmied estime que l'administration d'inclisiran est très simple, avec seulement deux injections par an.

Nouvelles données à long terme sur l'inclisiran

L'inclisiran a été étudié de manière très approfondie dans de nombreuses études du pro-

gramme ORION. Les données actuelles provenant d'ORION-8 montrent à présent l'efficacité et la sécurité à long terme de cette substance, en complément d'un traitement par une statine (1).

L'étude ouverte a inclus 3274 patient-e-s à haut risque cardiovasculaire en provenance des quatre études randomisées précédentes ORION-3, ORION-9, ORION-10 et ORION-11, dont 2446 (75%) ont achevé le suivi de trois ans. Les participants qui avaient été traités auparavant par un placebo ont reçu une injection sous-cutanée initiale d'inclisiran, puis une autre après 90 jours, suivie de traitements tous les six mois. Chez les patient-e-s traité-e-s dès le début par l'inclisiran, le rythme d'administration du traitement tous les 6 mois a été maintenu. Et en effet, même après trois ans, 78,4 % des sujets étudiés présentaient toujours leur taux cible spécifique de LDL-C et 79,4 % affichaient un taux < 1,8 mmol/l, a rapporté la Dre méd. Annina Vischer, privat-docent, de l'Hôpital universitaire de Bâle (fig. 1). En moyenne, le taux de LDL-C a diminué environ de moitié au cours de la période étudiée. Aucun effet d'accoutumance ne s'est manifesté et le LDL-C a été réduit de manière stable pendant toute la durée de l'étude, a souligné la cardiologue. Les effets secondaires liés au traitement ont été rares, les plus fréquents étant des effets légers à modérés au site d'injection (5,9 %). De plus, une nouvelle analyse exploratoire de ces données montre que les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) ont été numériquement moins nombreux chez les patient-e-s traité-e-s dès le début par l'inclisiran que chez les participants se trouvant initialement dans le bras sous placebo (14,4 % contre 16,3 %,

HR = 0,85, p = 0,091), et ce, sur l'ensemble de la période de suivi (1). Toute une série d'autres données d'études sur l'inclisiran, portant sur la prévention primaire et secondaire, ou encore sur la rémission de la plaque, ainsi que des études réalisées en conditions réelles sont attendues. Jusqu'à présent, les données provisoires semblent très bonnes, a indiqué la Dre Vischer.

Source

Symposium satellite de Novartis sur la gestion des lipides en 2024 – Où en sommes-nous? Congrès de printemps de la SSMIG à Bâle. 29.05.2024

Responsabilité du contenu de cet article

Novartis Pharma Schweiz AG
Suurstoffi 14
6343 Rotkreuz

Kurzfachinformation

Vous trouverez l'information professionnelle abrégée de LEQVIO à la page xx.



Références

La bibliographie complète se trouve dans la version en ligne de l'article à l'adresse <https://phc.swisshealthweb.ch/fr/article/doi/phc-f.2024.1582392273/>

Novartis fournit les références mentionnées sur demande.