

Importance du traitement de l'hypercholestérolémie avec des anticorps PCSK9

Une nouvelle ère dans la réduction du cholestérol LDL

Les maladies cardiovasculaires sont toujours en tête de série en termes de morbidité et de mortalité. Un défi particulier est représenté par le fait que la première manifestation clinique est souvent un événement mortel soit par la mort cardiaque soudaine, par l'infarctus aigu du myocarde ou par l'accident vasculaire cérébral. Le cholestérol LDL (LDL-C) est considéré comme étant un facteur de risque particulièrement important en plus du tabagisme et de l'hypertension.

Les statines se sont imposées non seulement par leur réduction particulièrement efficace des taux élevés de cholestérol LDL (LDL-C) mais aussi par leur diminution du risque de maladies cardio-vasculaires. Cela est notamment vrai pour les patients qui ont déjà subi un événement cardiovasculaire. En prévention primaire, l'effet des statines a été étudié dans une méta-analyse de 26 essais randomisés chez des adultes présentant un risque cardiovasculaire accru (n=170 000), mais sans antécédents d'événements cardiovasculaires (1). Par une réduction de LDL-C de 1 mmol/l avec une thérapie par statines, la mortalité cardio-vasculaire a été réduite de 16%, le taux de mortalité totale de 10%. Le bénéfice de la thérapie par statine est d'autant plus grand que le risque cardiovasculaire est augmen-



Pr Walter F. Riesen

té. L'avantage de la réduction des lipides est avéré non seulement pour le traitement avec des statines mais aussi avec des non-statines comme l'a montré l'étude IMPROVE-IT qui comparait un traitement de 40 mg de simvastatine par rapport à la simvastatine 40 mg, plus 10 mg de l'ézétimibe (2). La combinaison avec l'ézétimibe a abouti à un abaissement supplémentaire de LDL-C d'environ 20% associé à un abaissement supplémentaire relatif du risque cardio-vasculaire de 6,4%. Cette réduction supplémentaire est en effet faible, mais elle correspond à la relation entre la réduction relative du taux de LDL-C et la réduction totale des événements cliniques obtenue dans la méta-analyse des études de traitement de l'hypercholestérolémie (3). Cette analyse montre que, dans la gamme très faible de cholestérol LDL, seulement de petites réductions supplémentaires dans les résultats cliniques sont théoriquement possibles. La conclusion de ces études est que la réduction de LDL-C est associée à un risque réduit d'événements cardiovasculaires et de mortalité de toutes causes et que plus le taux de LDL-C est bas plus le risque cardio-vasculaire est bas.

Le risque résiduel avec un traitement par statine

Les différentes études sur les statines ont également montré que ce traitement est associé à un risque résiduel significatif et que la cible de LDL-C ne peut pas toujours être atteinte (à très haut risque 1,8 mmol/l). Le risque résiduel est en moyenne plus élevé que la réduction du risque réel (4). En plus d'autres facteurs de risque cardiovasculaire qui ne sont pas affectés par le traitement par statines, il a été constaté qu'une augmentation de la valeur de lipoprotéine (a) (Lp(a)) contribue au risque résiduel. Ainsi, dans l'étude JUPITER (5) pour une valeur de LDL-C obtenue de 1,6 mmol/l avec 20 mg de rosuvastatine, l'incidence des événements cardiovasculaires était de 1,20 pour 100 personnes années avec un taux de Lp(a) de 50 mg/dl vs. 0,99 avec un taux en dessous de 10 mg/dl. Dans l'étude LIPID une valeur de LDL-C de 2,9 mmol/l était obtenue par le traitement avec la pravastatine 40 mg. Les patients avec des taux de Lp(a) supérieurs à 73,7 mg/l montraient un MACE augmenté de 23% par rapport à ceux avec des taux de Lp(a) inférieurs à 50 mg/l (6). Ces données soulignent le rôle indépendant de Lp(a) en tant que facteur de risque d'événements cardiovasculaires malgré un traitement par statine optimal

TAB. 1 Les critères pour le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote selon le Dutch Lipid Clinics Network		
	Critères	Score
Anamnèse familiale	Parent de premier degré avec CHD prématuré ¹ et/ou Parent de premier degré avec LDL-C ≥ 5 mmol/l	1
	Relatif de premier degré avec xanthomes des tendons et/ou gérontoxon et/ou enfants < 18 ans avec LDL-C > 95 ^{ème} percentile	2
Anamnèse personnelle	Maladie coronarienne prématurée	2
	Maladie cérébrale/periphérique vasculaire prématurée	1
Examen clinique	Examen clinique	6
	Gérontoxon < 45 ans	4
LDL-C (mmol/l)	> 8.5	8
	6.5-8.4	5
	5.0-6.4	3
	4.0-4.9	1
Tests génétiques	Détection d'une mutation causale	8
Total	Somme des scores	
Évaluation	HF définitive	> 8
	HF probable	6-8
	HF possible	3-5
	Aucun diagnostic	< 3

¹ homme < 55 ans, femme < 60 ans

et expliquent au moins en partie le risque résiduel associé à un traitement par statine.

Les études sur les résultats cliniques et avec IVUS (échographie intravasculaire), cependant, ont étudié le taux de cholestérol LDL seulement jusqu'à environ 1,4 mmol/l.

L'inhibition de la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine de type kexine 9) permet une réduction supplémentaire du taux de cholestérol LDL en plus de statine et ézétimibe (7). En outre, les inhibiteurs de Lp PCSK9 abaissent également la Lp(a) (8).

L'hypercholestérolémie familiale

On estime que le diagnostic est souvent fait seulement après une crise cardiaque. En Suisse seulement 13% de tous les cas d'hypercholestérolémie familiale sont détectés (9). Mais un diagnostic précoce et correct est essentiel pour la poursuite, étant donné que l'exposition au taux élevé de LDL-C commence déjà à la naissance (années de grammes de cholestérol) et en conséquence des complications athérosclérotiques peuvent survenir plus tôt. Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ont un risque cardiovasculaire environ 3 fois plus élevé que celui des sujets correspondant sans antécédents familiaux avec la même valeur de LDL-C (10). Le score AGLA-PROCAM et le score ESC ne sont pas applicables à la forme familiale de l'hypercholestérolémie. La plupart de ces patients ont, en particulier à un jeune âge un risque faible pour le calcul du score. Cependant, ils ont un risque élevé en raison de leur exposition durant toute la vie, avec des valeurs élevées. Pour cette raison, non seulement le LDL-C devrait être plus bas mais la thérapie devrait commencer le plus tôt.

Les critères pour le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote selon les cliniques lipidiques néerlandais sont donnés dans le tableau 1.

L'inhibition de PCSK9 – un nouveau principe pour la réduction du LDL-C

En dépit de la forte réduction du LDL-C par les statines puissantes et leur combinaison avec l'ézétimibe, pas tous les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote atteignent la valeur cible recommandée pour un risque élevé ou très élevé. La découverte de variantes avec perte de fonction du gène PCSK9 et leurs effets sur le taux de LDL-C (11,12) ont incité à développer des médicaments basés sur l'inhibition de PCSK9.

La PCSK9 est une protéase qui joue un rôle important dans le métabolisme du récepteur LDL et par cela régule le taux de LDL-C.

L'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®) et leurs effets

Depuis la découverte de mutations perte de fonction dans le gène PCSK9, un peu plus d'une décennie a passé, deux produits basés sur ce constat sont apparus sur le marché: l'anticorps monoclonal humain de 100% à PCSK9 alirocumab (Sanofi/Regeneron) et évolocumab (Amgen). Le développement d'un autre anticorps monoclonal contre la PCSK9 pas totalement humain, le bococizumab, a été arrêté en raison de ses effets indésirables.

L'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®) ont été étudiés dans différentes populations en les comparant et en les combinant avec un traitement avec statine ou statine plus ézétimibe et en monothérapie (tableaux 2 et 3). Avec l'alirocumab en combinaison avec statines un abaissement de LDL-C de plus de 60% a été

TAB. 2 Etudes cliniques avec l'alirocumab

Etude	Design	Réd. de LDL-C (%)
ODYSSEY Mono	Alirocumab vs ézétimibe dans l'hypercholestérolémie familiale avec risque modéré	-32
ODYSSEY Combo I	On top d'une thérapie avec statine max. tolérée +/- d'autres hypolipémiants	-46
ODYSSEY Combo II	Comparaison avec l'ézétimibe on top d'une thérapie avec statin	-30
ODYSSEY FH I and FH II	FH hétérozygote	-51 à -58
ODYSSEY Long Term	Combinaison avec statine	-62
ODYSSEY Alternative	Intolérance aux statines	-30
ODYSSEY High FH	FH hétérozygote sévère	-39
ODYSSEY I and II	Comparaison de différentes stratégies pour réduction additionnelle de LDL-C chez des patients à haut risque qui n'atteignent pas la valeur cible	

TAB. 3 Etudes cliniques avec l'évolocumab

Etude	Design	Réduction de LDL-C (%)
Mendel-2	Monothérapie vs l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie	-38 à -40
Rutherford-2	Monothérapie dans l'hypercholestérolémie familiale, 140q2w ou 420 q4w	-60 à -66
LAPLACE-2	Combinaison avec thérapie avec statines modérée ou intensive	-63 à -75
DESCARTES	Effet et sécurité à long terme, l'atorvastatine 80mg plus l'ézétimibe	-49 à -62
GAUSS	Intolérance aux statines	-37 à -39
TESLA	FH homozygote	-31
OSLER-1, OSLER-2	Patients de 12 études de phase 2 et 3 études avec l'évolocumab	-61, maladies cardio-vasculaires HR 0.47

TAB. 4 Etudes de résultats cliniques avec l'alirocumab et l'évolocumab

	Alirocumab	Evolocumab
Sponsor	Sanofi-Regeneron	Amgen
Etude	ODYSSEY Outcomes	FOURIER
Nombre de patients	23 500	27 500
Patients	4-6 semaines après ACS	MI, accident cérébrovasculaire, PAVK
Statin	Thérapie hypolipémiante standard	Atorvastatin > 20 mg/d
LDL-C Baseline	>1.8mmol/l	>1.8mmol/l
PCSK9-Dosage	q2w	q2w-q4w
Critère clinique	Mort cardiaque, MI, accident cérébral vasculaire, hospitalisation pour angor	Mort cardiaque, MI, accident cérébral vasculaire, hospitalisation pour angor, révascularisation

observé. L'alirocumab montrait aussi un abaissement de l'ordre de 40 % dans les hypercholestérolémies familiales sévères.

L'évolocumab était étudié dans des populations similaires et également dans le cadre de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Les résultats de diverses études sont montrés dans le tableau 3.

Les différentes études montrent une réduction de LDL-C avec l'évolocumab allant jusqu'à 75 %. L'évolocumab a montré une réduction du taux de cholestérol LDL de 60 % en FH hétérozygote et jusqu'à 31 % en FH homozygote. Mais il faut noter que les patients atteints de FH homozygote sans aucune activité résiduelle des récepteurs de LDL ne montrent pas d'abaissement de LDL-C avec les inhibiteurs de PCSK9

Etudes avec résultats cliniques

L'étude GLAGOV (13) en utilisant IVUS (échographie intravasculaire) a démontré une réduction moyenne du volume de l'athérome de 1 % et environ les deux tiers des patients ont montré une régression des plaques avec 420 mg de l'évolocumab par mois. Dans une analyse de sous-groupe, il a été constaté que, parmi les patients qui avaient un taux de LDL-C basal à 1.8 mmol/l et une valeur de LDL-C en moyenne de 0,6 mmol/l sous l'évolocumab, une plus grande régression de l'athérome (-1.97 % changement PAV) était observée et 81 % ont eu une régression.

Les études avec outcomes cliniques à grande échelle sont actuellement en cours (tab. 4). FOURIER, une première étude a déjà été publiée (14). FOURIER était une étude avec plus de 27 000 patients à haut risque qui étaient traités soit avec 120 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines, soit 420 mg par mois. L'étude a montré que dans le cadre du suivi médian de 2.2 ans l'évolocumab abaissait le LDL de 59 % par rapport au placebo (de 2.38 mmol/l à 0.77 mmol/l). Le critère d'évaluation primaire (une combinaison de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'hospitalisation pour angor instable ou de revascularisation coronarienne) était réduit de 11.3 % à 9.8 %. HR 0.85; intervalle de confiance à 95 % de 0.79–0.92). Le critère secondaire important, une combinaison de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou de mort cardiovasculaire, était réduit de 7.4 % pour le placebo à 5.9 % (HR 0.80; 0.73–0.88). Le NNT était de 147/an. Les deux médicaments, l'alirocumab et l'évolocumab ont montré auparavant une réduction significative des événements cliniques dans une analyse post hoc (15).

Les possibilités d'inhibition de PCSK9 futures

Des médicaments basés sur l'inhibition de la PCSK9 par anticorps sont maintenant approuvés dans différents pays d'Europe et aux Etats-Unis. D'autres possibilités pour l'inhibition de la PCSK9 sont actuellement en cours d'études dans différentes phases cliniques, y compris les oligonucléotides antisense (16), la technologie siRNA: Inclisiran (Alnylam Pharmaceuticals) et la vaccination (18).

SiRNA (small interfering RNA, « petit ARN interférant »):

L'étude ORION-1 (17) une étude de phase 2 avec 501 patients randomisés à 200, 300 ou 500 mg de l'inclisiran (un siRNA) ou un placebo a montré qu'avec une dose unique de 500 mg la PCSK9 circulante a été abaissée au bout de 180 jours de 59,3 %, et le taux de cholestérol LDL de 41,9 %. Avec un régime posologique de deux fois 300 mg la PCSK9 circulante a été abaissée de 69,1 % et le taux de cholestérol LDL de 52,6 %. L'incidence des effets indésirables graves était de 11 % dans le groupe de l'inclisiran contre 8 % dans le groupe du placebo (17).

Pr Walter F. Riesen

Seestrasse 141, 8703 Erlenbach, riesen@medinfo-verlag.ch

✚ Conflit d'intérêts: L'auteur a déclaré des honoraires de conférencier et des participations d'Advisory Boards de Sanofi-Aventis, Amgen, AstraZeneca, MSD et Pfizer.

Article traduit de la revue «der informierte arzt» 6/2017.

Références:

1. Chou R et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults. Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;316:2008-24
2. Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97
3. Cholesterol Treatment Trial (CTT) Collaborators, Baigent C et al. Efficacy of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170'000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81
4. Zambon A. Residual cardiovascular risk in secondary prevention. *Intern Emerg Med* 2011;suppl 1:61-8
5. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207
6. Khera AV et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635-42
7. McKenney JM et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing statin therapy. *JACC* 2012;59:2344-53
8. Gupta S. Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:421-33
9. Leigh SE et al. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia data base. *Ann Hum Genet* 2008;72:485-98
10. Khera AV et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578-89
11. Abifadel M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6
12. Cohen JC et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *NEJM* 2006;354:1264-72
13. Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2373-2
14. Sabatine MS et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
15. Navarese EP et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis in treatment of dyslipidaemia shows mortality benefit. *Ann Int Med* 2015;doi:10.7326/M14-2957
16. Van Poelgeest EP et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(6):1350-61
17. Crossey E et al. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine* 2015;33:5747-55
18. Ray KK et al. Inclisiran in patients with high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40