

**Avertissement** : Notes prises au vol, erreurs possibles...prudence !

Mardi 12 avril 2016

Hôpital cantonal de Genève

## [Le nouveau médicament miracle contre le cholestérol... ?](#)

Prof. F. Mach

Le titre est un titre « à la Perrier » précise d'entrée le conférencier...il n'aurait certainement pas mis « miracle », s'il n'en tenait qu'à lui...il s'empresse aussi de nous préciser qu'il reçoit des « honoraires » de plusieurs Pharmas...et qu'il y a donc potentiellement « conflit d'intérêt » dans son exposé...

Voilà qui est dit...

Les maladies cardiovasculaires (cv) restent la principale cause de mort en Suisse...

Les facteurs de risque favorisant ces maladies sont :

- la prédisposition génétique
- l'âge
- le diabète
- l'hypertension artérielle
- l'obésité
- le tabagisme
- l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie a une influence prépondérante comme facteur de risque.

Dans les différents score de risque de maladies cv, le taux de LDL cholestérol, lorsqu'il dépasse 4 voire 5 ou 6 mmol/l entraîne un accroissement considérable du risque non seulement d'événements coronariens mais aussi cérébraux (AVC).

Il semble qu'homo sapiens soit le seul être vivant à développer une athérosclérose en lien avec son taux de LDL, et la durée de l'hypercholestérolémie.

Il y a des familles dans lesquelles le LDL est très élevé, et d'autres dans lesquelles le LDL est très bas...Ceci est en rapport avec des mutations affectant le récepteur membranaire du LDL...et dans ces familles, le taux d'événements cv est directement proportionnel au taux de LDL.

Lorsque l'on baisse le taux de cholestérol, et en particulier du LDL avec des statines, on obtient une réduction du risque d'événements cv (-27%), et ceci persiste en tout cas pendant 20 ans (cf étude écossaise WOSCOP avec suivi de 20 ans de 2 groupes : placebo versus pravastatine).

L'étude « Improve it » a montré qu'en rajoutant de l'ezetimibe à une statine on parvenait à abaisser encore le LDL avec une diminution conséquente des événements cv... « the lower the better »...

De plus à ce jour même s'il a été démontré que la prescription de statines pouvait augmenter légèrement la survenue d'un diabète...(pour 1 nouveau diabète il faut traiter 255 patients pendant 4 ans...)...on ne remarque aucuns changements ni dans la survenue de cancers, ni dans les insuffisances cardiaques, ni dans les fonctions neurocognitives...

Actuellement, en prévention secondaire, c'est à dire après un 1<sup>er</sup> événement cv, on recommande la cible de 1.8 mmol/l de LDL...

Souvent la cible n'est pas atteinte....

EUROASPIRE IV (European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes) prétend que seuls 1/ 5 patients arrivent à cette cible...

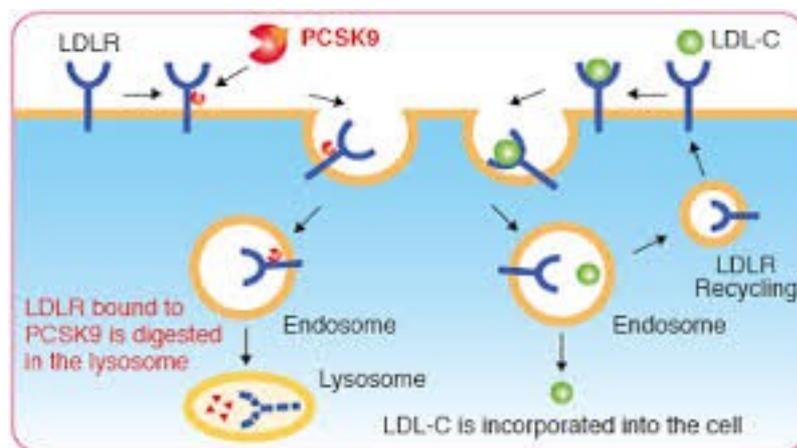
En Suisse on estime que 30% des patients sont dans la cible après 12 mois de traitement...

Pourquoi ?

- Parce qu'il y a une grande variabilité dans la réponse aux statines d'un individu à l'autre.
- Parce qu'il y a aussi une grande variabilité de l'absorption des statines d'un individu à l'autre.
- Et parce que les statines ont mauvaise presse...diabète...myopathie...donc peut-être qu'on ne les prend pas...

Peut-être que tout ça explique l'effet imprévisible...

Le LDL est habituellement fixé et internalisé dans la cellule grâce à des récepteurs membranaires...La dégradation du récepteur internalisé est effectuée par la protéine PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9)...donc lorsque la protéine PCSK9 est présente le récepteur est dégradé, il y en a donc moins à la surface de la cellule, et il y a plus de LDL circulant, alors que en l'absence de PCSK9 le récepteur remonte à la surface après internalisation, il recapte le LDL circulant qui diminue par conséquent...



En 2003 une famille avec une hypercholestérolémie inexpliquée par les mutations génétiques connues à cette époque s'avère avoir trop de PCSK9 suite à une mutation nouvellement identifiée.

Plus tard on découvrira d'autres familles, dans lesquelles, au contraire, le cholestérol est très abaissé en lien avec une autre mutation entraînant une presque disparition du PCSK9.

Il y aurait 2 types de mutations pouvant conduire à cela...

Rapidement les chercheurs se mettent au travail et créent des « souris knocked out » chez lesquels le gène de la protéine PCSK9 a été supprimé...ces souris ont moins de cholestérol, et moins d'athérosclérose...

En 2006 et 2007, 2 cas cliniques sont publiés :2 femmes qui ont spontanément un LDL très bas , l'une à 0.36 mmol/l et l'autre à 0.40 mmol/l...les deux sont en bonnes santé...

On découvre que 2-3% de la population présente une mutation avec une baisse consécutive du PCSK9, des taux de cholestérol abaissés., et des taux d'évènements cv aussi abaissés.

Il n'en faut pas plus pour que les Pharmas se mettent à développer un anticorps monoclonal anti protéine PCSK9...et les 1ères molécules sont en train d'apparaître sur le marché...

Il y a l'Evolocumab (Repatha®), l'Alirocumab (Praluent®) et le Bococizumab (RN316)  
...

Ces médicaments sont injectables en s/c.

2 papiers sont sortis dans le même NEJM à ce propos: Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events Jennifer G. Robinson, M.D., N Engl J Med 2015; 372:1489-1499, et Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events Marc S. Sabatine, N Engl J Med 2015; 372:1500-1509.

Avec une injection 1-2x / mois chez les patients à haut risque, ne parvenant pas à atteindre la cible de 1.8 mmol/l de LDL avec Statines et Ezetimibe...la cible est atteinte chez à peu près tous les patients...

Les événements cv diminuent de plus de 50% à 1 an (mais c'est rétrospectif... précise t-on...et l'étude n'avait pas été dessinée pour cela...donc prudence...).

Comparativement on peut dire qu'avec les statines les événements cv diminuent de 22%, si on rajoute de l'ezetimibe, on diminue encore de 10%...mais avec les anticorps anti PCSK9 on diminue de 45%...

Une étude est encore en cours, l'étude FOURRIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk ),

comportant plus de 28'000 patients ayant déjà eu un événement cv, et n'atteignant pas la valeur cible malgré la prescription de statines. Cette étude compare un groupe statines+ placebo à un groupe statines +evolocumab 1 ou 2x/ mois.

Cette étude va être interrompue après plus de 2 ans alors qu'elle devait durer 4 ans ½, car les effets sont « trop » positifs, sans aucune augmentation des effets négatifs sur le muscle (CPK, douleurs musculaires) ni diabète.

Mais on aurait remarqué une modeste diminution des performances cognitives chez 46/6000 avec evolocumab, contre 9 sur 3000 avec placebo...

Une nouvelle étude (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects :EBBINGHAUS), a été donc commencée avec des patients de l'étude FOURRIER pour effectuer des tests neurocognitifs plus poussés...

Affaire à suivre...

En Suisse actuellement le Repatha®(Evolocumab) est le seul inhibiteur du PCSK9 en vente...La dose préconisée est de 140mg sc toutes les 2 semaines, ou 420mg 1x/mois...

Le Compendium dit...que c'est pour :

- l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère ou
- l'adulte atteint de maladie cardiovasculaire athérosclérotique cliniquement manifeste, ou
- l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote

On retiendra que les inhibiteurs du PCSK9 sont actuellement indiqués pour les patients à très haut risque n'atteignant pas la cible de 1.8 pour le LDL malgré un traitement maximal...ou qui sont (vraiment) intolérant aux statines...

Si l'on doit abaisser le LDL de moins de 50%, on peut y arriver avec Statines seules...s'il faut abaisser le LDL de plus de 50%, il faut rajouter l'Ezetimibe...

Dans le pipeline pour la suite, il y a le siRNA (short interfering ou silencing RNA) développé par Novartis qui ne s'injectera qu'une fois par an...

Last but not least...on signalera qu'un traitement d'1 an avec les inhibiteurs du PCSK9 coûte 8-9'000frsalors qu'un traitement par statines coûte aux alentours de 300frs...

Comme disait je ne sais plus qui... « la santé n'a pas de prix...mais elle a un coût... » ou encore « des einen Freud, des anderen Leid , [des einen Tod ist des andern Brot](#) »...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)