

## ARN en cardiologie : l'âge du silence

Pr F. Mach

L'orateur nous rappelle qu'il n'a pas de conflit d'intérêts, puisqu'il reverse les bénéfices de ses présentations à d'autres œuvres, comme le service de médecine des HUG. Le service de cardiologie reçoit des financements pharmaceutiques pour conduire des études.

Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité mondiale. En plus des facteurs connus, la pollution de l'air et le bruit deviennent des facteurs de risques.

Le principal problème cardiovasculaire reste l'athérosclérose.

Aujourd'hui on se penche sur le cholestérol LDL. Plus la durée de haut taux de cholestérol est longue, plus le risque d'un événement athéro-thrombotique augmente.

La première étude qui montre la corrélation entre la diminution de cholestérol et la diminution d'événements cardiovasculaires date de 1990. Celle-ci se base sur des patients qui ont reçu un by-pass gastrique.

On nous mentionne de nombreuses études qui montrent la même corrélation, le risque cardiovasculaire diminue lorsque le taux de cholestérol LDL diminue. La plupart sont des études sur les statines.

Même avec des médicaments efficaces comme les statines, 60% des patients suivis n'atteignent pas leurs valeurs cibles. Seuls 33% atteignent les nouvelles valeurs cibles de 2019.

Les patients se plaignent du traitement, de la régularité des prises, et des effets secondaires... En moyenne aux USA, 50% des patients suivent le traitement tel qu'il est prescrit. C'est la même chose pour les anticorps anti-PCSK9.

PCSK9 est une protéine sécrétée par le foie, qui s'accroche au récepteur à LDL et permet sa dégradation. Avec ces anticorps on empêche donc PCSK9 de dégrader le récepteur au LDL. Plus de récepteurs veut dire plus de capture de LDL vers l'intérieur des cellules, et ainsi une diminution de la quantité de LDL circulant dans le sang.

On nous présente un nouveau traitement basé sur l'utilisation d'ARN non codant, se sont des ARN qui régulent la production de protéines.

Inclisiran est un siARN (ARN interférant) rattaché à la protéine GalNAC, uniquement exprimée dans le foie. GalNAC s'accroche au récepteur hépatique et rentre dans la cellule. Dans le cytoplasme, le siARN se couple à l'ARN natif de PCSK9. Il provoque le clivage de l'ARN natif, ce qui réduit à zéro la production de protéine PCSK9. (d'où le concept de "silence" de production...)

L'entreprise NOVARTIS a racheté le laboratoire qui a développé ce médicament pour 9,7 milliards de dollars! Il faut bien faire fructifier maintenant...

L'étude [ORION-11](#) montre, pour des patients à risque, une diminution de 50% du LDL. Cette diminution est présentée comme universelle: quel que soit le type de patient, tous sont répondeurs et diminuent leur taux de 50% après 2 doses espacées de 6 mois.

Il n'y a pas d'effets secondaires à long terme, pas d'altération de la fonction hépatique ou rénale. On retrouve néanmoins plus de prurit au site d'injection que dans le groupe placebo.

Comme c'est pour les patients à risque ou haut risque, le médicament est uniquement injecté par le médecin. Tous les six mois, cela coïncide avec le suivi de base, ce qui permet aussi d'améliorer l'observance...

Il peut être pris en concomitance avec d'autres traitements hypolipémiants.

On attend ORION-4 ,15 000 patients à haut risque, avec des antécédents d'AVC, d'infarctus...

ORION-16 concerne des patients de moins de 16 ans et se base aux HUG:

- 2 premières injections en suisse début mai 2021, chez des sœurs avec hypercholestérolémie familiale.

Quand Novartis rachète les entreprises qui ont pris tous les risques, ça me fait un peu cet effet là...



Compte-rendu de la Dre Valentine Borcic

[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)

transmis par le laboratoire MGD

[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)