

# Diminution de longue durée du LDL-C avec deux administrations par an<sup>\*</sup>

**Les choses bougent en matière de réduction des lipides:** depuis peu, nous disposons d'un nouveau principe actif, l'inclisiran (LEQVIO®), un inhibiteur de PCSK9 qui bloque la synthèse de PCSK9 au niveau de l'ARNm dans les cellules hépatiques, réduisant ainsi le taux de LDL-C d'environ 50% chez les patients à risque CV <sup>(1, 2)</sup>. Outre la grande efficacité de l'inclisiran, sa très bonne tolérance, son administration seulement deux fois par an et l'adhésion thérapeutique élevée qui devrait en découler ont été mises en évidence lors du congrès de la SSMIG à Bâle.

<sup>\*</sup>LEQVIO® est administré au début du traitement, après 3 mois, puis une fois tous les 6 mois <sup>(10)</sup>.

«Les lipides et le cholestérol LDL en particulier sont assurément un facteur de risque moteur de maladies cardiovasculaires», a expliqué le Prof. Dr méd. Georg Noll, de la Clinique de cardiologie Hirslanden, lors d'un symposium organisé par la société Novartis à l'occasion du congrès de printemps de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG) à Bâle <sup>(3)</sup>. Dès lors, la prévention primaire et la prévention secondaire sont utiles: une diminution du taux de LDL-C de 1 mmol/l entraîne une réduction d'environ 25% du risque CV <sup>(3)</sup>. Cependant, selon une étude réalisée en Suisse, plus de 80% des patients à très haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas les valeurs cibles de LDL-C (LDL-C < 1,4 mmol/l) malgré un traitement par statine <sup>(4)</sup>. «Et même si l'on administre de l'ézétimibe en complément au traitement par statine à forte dose, seule la moitié des patients à haut risque CV se trouve dans l'intervalle cible souhaité», a déclaré l'expert <sup>(4)</sup>.

## pARNi: petit et puissant

Les personnes atteintes de la forme hétérozygote de l'hypercholestérolémie familiale, relativement fréquente, présentent également un risque CV particulièrement élevé <sup>(3)</sup>. Elles sont confrontées toute leur vie à des taux élevés de LDL-C et doivent être traitées, averti le professeur Noll. Pour les personnes à risque cardiovasculaire élevé et très élevé, l'inhibition de l'enzyme PCSK9 offre un mécanisme d'action extrêmement intéressant, soit par le biais d'anticorps anti-PCSK9 (evolocumab ou alirocumab), soit par l'inhibition de la synthèse de la protéine PCSK9 à l'aide d'un petit ARN double brin (pARNi: «petit ARN interférent») <sup>(5)</sup>. La liaison du pARNi (inclisiran, LEQVIO®) à l'ARN messager (ARNm) de la PCSK9 inhibe la production de cette enzyme

(voir encadré) <sup>(6, 7)</sup>. Il en résulte une nette diminution du taux de LDL-C dans le sang, selon le professeur Noll. «Il est fantastique de voir tout ce qui peut être réalisé grâce à cet ARN interférent.»

## Une réduction de 70% de la PCSK9 et de 50% du LDL-C

L'administration d'une dose unique d'inclisiran entraîne effectivement une réduction d'environ 70% de la PCSK9 dans le plasma <sup>(1)</sup>, ce qui permet également de réduire considérablement le taux de LDL-C d'environ 50% <sup>(1)</sup>. Ces effets

durent environ six mois, raison pour laquelle le médicament ne doit être injecté que deux fois par an après le début du traitement et une nouvelle dose initiale après trois mois <sup>(10)</sup>. Voilà pourquoi il convient de souligner la très grande facilité d'utilisation de l'inclisiran, a expliqué le professeur Noll. De nombreuses personnes concernées choisiraient donc le traitement semestriel, ce qui favoriserait l'adhésion thérapeutique, selon le cardiologue. Autre avantage: contrairement aux anticorps anti-PCSK9, l'inclisiran peut être conservé à température ambiante.

## Étude de cas (d'après le Dr Mohammed Barigou du CHUV, Lausanne)

Les taux lipidiques d'une patiente de 50 ans ayant eu à un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST sont les suivants: cholestérol total: 4,2 mmol/l, triglycérides: 1,5 mmol/l, HDL: 0,9 mmol/l et cholestérol LDL: 2,6 mmol/l. À la suite de son infarctus, on lui a posé un stent et elle prend 20 mg d'énalapril, 20 mg d'atorvastatine, 100 mg d'Aspirine, 75 mg de clopidogrel et 25 mg d'aténolol. Son frère et sa sœur souffrent également d'hypercholestérolémie, de sorte qu'elle est considérée comme une patiente à très haut risque cardiovasculaire en raison de ses facteurs de risque personnels (SCA plus infarctus du myocarde) et de ses antécédents familiaux. Selon les recommandations 2023 du GSLA, il faut viser une valeur cible < 1,4 mmol/l et une diminution de 50% du LDL-C chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (voir encadré GSLA) <sup>(12)</sup>. Après quelques années, la patiente développe une intolérance à plusieurs statines différentes. En outre, des troubles gastro-intestinaux apparaissent sous ézétimibe. Étant donné que le taux de LDL-C se situe à présent à 4,5 mmol/l, soit nettement au-dessus de l'objectif, un traitement de troisième ligne par des anticorps anti-PCSK9 est mis en place. Bien qu'une bonne réponse à ce traitement soit observée, la patiente développe des effets secondaires. Après l'arrêt du traitement par les anticorps anti-PCSK9, le taux de LDL-C s'établit à 4,0 mmol/l. Un traitement par l'inclisiran (LEQVIO®) est alors instauré. Trois mois plus tard, aucun effet secondaire n'est à déplorer et le taux de LDL-C est de 1,1 mmol/l. Après trois mois supplémentaires, on ne constate toujours pas d'effets secondaires, mais le taux de LDL-C a augmenté à 1,9 mmol/l, qui s'explique par quelques écarts diététiques.

## Diminution des LDL-C au niveau de l'ARN

Normalement, les particules de LDL se lient aux récepteurs LDL et sont absorbées sous forme de complexe par les cellules hépatiques via leur surface. Pendant que les molécules de LDL sont digérées à l'intérieur de la cellule, les récepteurs de LDL migrent à nouveau vers la surface de la cellule et absorbent à nouveau des particules de LDL<sup>(6)</sup>. Cependant, l'enzyme PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) est également synthétisée dans les cellules hépatiques, ce qui inhibe en fin de compte l'absorption des LDL<sup>(9)</sup>. En effet, si la PCSK9 se lie aux récepteurs LDL, ceux-ci sont dégradés et ne sont plus disponibles pour une nouvelle absorption de LDL. En conséquence, le taux de LDL-C sanguin augmente<sup>(9)</sup>. Le pARNi inclisiran (LEQVIO®) permet d'éviter cela, car il bloque déjà la synthèse de la protéine PCSK9 au sein des cellules hépatiques<sup>(6)</sup>. En effet, l'inclisiran se lie à l'ARN messager (ARNm) de la PCSK9 et entraîne sa dégradation<sup>(6, 7)</sup>.

## Les nouvelles recommandations du GSLA

En 2023, le Groupe de travail Suisse Lipides et Athérosclérose (GSLA) a publié une mise à jour de ses recommandations pour la diminution du taux de cholestérol LDL (LDL-C)<sup>(12)</sup>. Le risque cardiovasculaire individuel peut être déterminé à l'aide du calculateur de risque du GSLA. Chez les patients présentant un risque élevé, le LDL-C doit être abaissé à < 1,8 mmol/l et d'au moins 50% par une statine hautement efficace. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être associé à l'ézétimibe. En cas d'hypercholestérolémie familiale, le traitement doit être effectué avec de l'ézétimibe et de l'acide bempédoïque ou avec un inhibiteur de PCSK9 (alirocumab, évolocumab ou inclisiran), en fonction des facteurs de risque supplémentaires présents. Chez les patients présentant un risque très élevé, la valeur cible du LDL-C précédemment en vigueur, de < 1,8 mmol/l, a été abaissée à < 1,4 mmol/l et une réduction d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale a en outre été exigée<sup>(13, 12)</sup>. Si une diminution à < 1,8 mmol/l n'est pas possible avec des statines hautement efficaces, on peut utiliser soit un inhibiteur de PCSK9 (alirocumab, évolocumab ou inclisiran) avec ou sans ézétimibe, soit l'ézétimibe suivi d'acide bempédoïque. Le traitement par l'inclisiran (LEQVIO®) ne nécessite pas de garantie de prise en charge des coûts. La première prescription est effectuée par un spécialiste (médecin spécialiste FMH en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie, neurologie ou experts reconnus en hypercholestérolémie), les prescriptions subséquentes peuvent être établies par tous les médecins.

### Pas de perte d'efficacité, même à long terme

Les données groupées des études ORION, portant sur 3660 patients à risque CV indiquent que le profil de sécurité de l'inclisiran administré tous les six mois (plus statines) correspond à celui des groupes sous placebo<sup>(2, 11, 12)</sup>. Les effets indésirables étaient principalement des irritations autolimitées au niveau des sites d'injection ainsi que des symptômes de type bronchique, a expliqué le PD Dr méd. Thilo Burkard, de l'Hôpital universitaire de Bâle. Les données actuelles à long terme sur l'efficacité et la sécu-

rité proviennent de l'étude d'extension ouverte ORION-3, un suivi d'ORION-1<sup>(11)</sup>. Dans le cadre de cette analyse, 370 patients à risque CV ont reçu de l'inclisiran pendant quatre années supplémentaires. 127 patients d'un deuxième groupe (bras initialement sous placebo) ont été traités pendant un an par un anticorps anti-PCSK9, puis sont également passés à l'inclisiran pendant trois ans. Sur toute la période de l'étude, on a effectivement observé dans le premier groupe une diminution moyenne stable du LDL-C de 47,5% par rapport à la valeur initiale<sup>(11)</sup>. «Aucun affaiblissement de l'effet ne

**«Il est fantastique de voir tout ce qui peut être réalisé grâce à cet ARN interférent.»**

Prof. Dr méd. Georg Noll



Prof. Dr méd. Georg Noll  
Herzklínik, Hirslanden Zürich

s'est produit au fil du temps», a déclaré le docteur Burkard. Une efficacité stable a également été observée dans le deuxième groupe, avec une réduction du LDL-C de 45,3%. L'effet de l'anticorps était légèrement meilleur la première année en comparaison. «Cela signifie que même si nous procédons à un changement de traitement chez les patients, nous pouvons nous attendre à une diminution stable du LDL-C à long terme». Là encore, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé en ce qui concerne les effets indésirables; 14% des patients ont présenté une irritation cutanée au niveau des sites d'injection et 19% une rhinopharyngite. Conclusion du docteur Burkard: «L'inclisiran joue bien son rôle»<sup>(2)</sup>.

### Source:

Symposium de la société Novartis: Lipid management simplified. First Swiss experiences with Inclisiran. Congrès de printemps 2023 de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG), 11 mai 2023 à Bâle

### Responsable du contenu de cet article

Novartis Pharma Schweiz AG  
Suurstoffi 14  
6343 Rotkreuz

### Références

1. Ray KK et al.: Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440.
2. Wright RS et al.: ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-1193.
3. Ference BA et al.: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459-2472.
4. Gencer B et al.: Health utility indexes in patients with acute coronary syndromes. *Open Heart*. 2016; 3:e000419.
5. Lambert G et al.: The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53(12): 2515-24.
6. Wang N et al.: A New Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circ Res* 2017; 120: 1063-1065
7. Fitzgerald K et al.: A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017; 376: 41-51
8. Goldstein JL et al.: The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4): 431-8.
9. Kohoury PE et al.: PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 49.
10. Information professionnelle de LEQVIO®, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch); l'information professionnelle abrégée se trouve à la 2<sup>ème</sup> page de la couverture.
11. Ray KK et al.: Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11: 109-19.
12. Guide de poche «Prévention de l'athérosclérose» du GSLA (2023)
13. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Novartis fournit les références listées sur demand.