

Les inhibiteurs de la PCSK9 : une innovation majeure dans le traitement médicamenteux des dyslipidémies ?

Nicolas Paquot

Chargé de cours, Chef de service associé, Département de Médecine interne, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Université de Liège

L'arrivée voici environ 20 ans des médicaments de la classe des statines a constitué un remarquable progrès pour la prise en charge des patients présentant une hypercholestérolémie. Ce traitement, efficace et en règle générale bien toléré, a permis d'obtenir une réduction substantielle de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Néanmoins, la prise en charge de certaines catégories de patients dyslipidémiques représente encore un challenge. En particulier, il reste souvent difficile d'atteindre la cible thérapeutique chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale ou encore chez les sujets à risque cardiovasculaire très élevé pour lesquels un niveau de LDL-C inférieur à 70 mg/dl est souhaitable. Dès lors, l'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la PCSK9, constitue un espoir important dans la prise en charge de ces patients.



MÉCANISME D'ACTION

En 2003, la découverte d'une mutation sur un gène situé sur le chromosome 1 qui s'accompagne d'une hypercholestérolémie familiale autosomique dominante ouvre la voie à une nouvelle perspective thérapeutique. Ce gène code pour une protéine, la « Protéine Convertase Subtilisine/kexine de type 9 » ou PCSK9. Cette protéine est principalement exprimée au niveau du foie et circule ensuite dans le plasma où elle se lie aux récepteurs des LDL (LDL-R) (voir figure). Le PCSK9 favorise la dégradation du LDL-R ce qui aboutit dès lors à une moindre captation des particules LDL au niveau plasmatique et donc à une élévation

du LDL-C dans le sang. Il faut également signaler que le facteur de transcription SREBP-2 régule l'expression du gène codant à la fois pour PCSK9 mais aussi pour le LDL-R. Les statines, qui augmentent l'activité de SREBP-2, favorisent donc la synthèse des récepteurs aux LDL-R mais augmentent aussi la production de PCSK9, qui dégrade ces récepteurs. Ces deux effets sont donc opposés et contribuent à limiter hypocholestérolémiant des statines ; ceci justifie d'un point théorique l'association thérapeutique combinant statines et inhibition de PCSK9. Compte tenu des éléments repris ci-dessus, des inhibiteurs de PCSK9 - principalement basés sur le développement d'anticorps monoclonaux

- ont été développés – il s'agit de l'évolocumab pour la société Amgen et de l'alirocumab pour les sociétés Sanofi/Regeneron. En inhibant le PCSK9, ces anticorps devraient favoriser l'expression d'un plus grand nombre de récepteurs aux LDL qui captent les particules LDL circulantes et dès lors contribuer à l'abaissement du taux de LDL-C plasmatique.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

De nombreuses études de phase 3 sont actuellement en cours, suite aux résultats très favorables obtenus dans les phases d'expérimentation précédentes. Globalement, elles

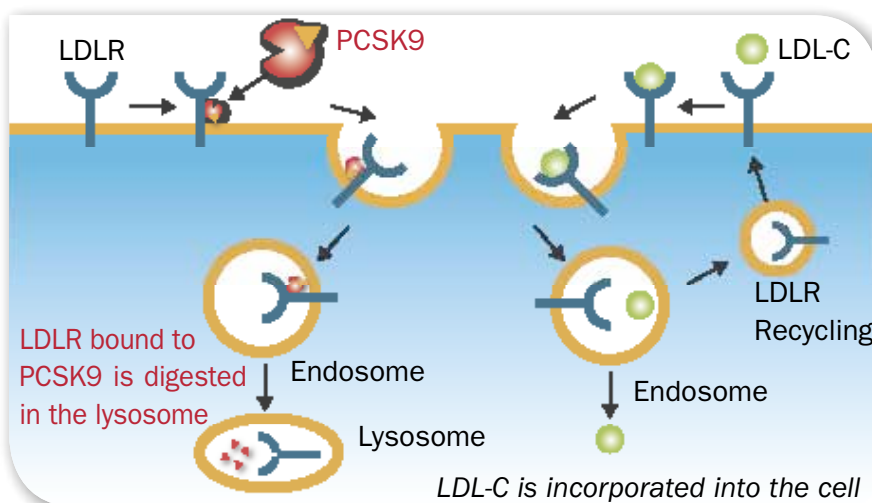
étudient l'efficacité et la tolérance suite à l'administration sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines de ces anticorps, au sein de différentes populations (en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants chez des sujets avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, intolérants aux statines ou encore à très haut risque cardiovasculaire qui n'atteignent pas l'objectif thérapeutique <70 mg/dl de LDL-C). On peut résumer brièvement les résultats de ces études de la manière suivante. En monothérapie chez des patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire, les anticorps anti-PCSK9 réduisent de façon majeure le niveau de LDL-C plasmatique, de 55 à 75 % selon les études. En combinaison avec différentes doses quotidiennes de statines, ces traitements permettent d'obtenir une réduction supplémentaire du LDL-C plasmatique de 66 à 75 % ! Chez les patients intolérants aux statines, l'évolucumab permet d'obtenir une réduction significative d'environ

38 % du taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe. Chez des sujets atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par une dose stable de statines associée à de l'ézétimibe, l'évolucumab permet de majorer encore la réduction du taux de LDL-C plasmatique de 60 à 66 %. Actuellement cependant, les études tendant à démontrer que cette réduction impressionnante du taux de LDL-C plasmatique est associée à une diminution du risque cardiovasculaire sont toujours en cours. Les autres paramètres lipidiques semblent également influencés de manière favorable par les anticorps anti-PCSK9 (réduction significative des taux de triglycérides, de non-HDL-C, des ApoB et augmentation du taux de HDL-C). Concernant la tolérance, ces nouveaux traitements, qui s'administrent par voie sous-cutanée toutes les deux ou quatre semaines à l'aide de dispositifs d'auto-injection, apparaissent bien supportés par les patients. Il ne semble pas exister à l'heure actuelle d'effets indésirables

majeurs. On note essentiellement des réactions au niveau du point d'injection. Le moment où nous pourrions disposer des médicaments de cette nouvelle voie thérapeutique pour la prise en charge des patients hypercholestérolémiques n'est pas encore établi. Même si les données actuelles sont prometteuses, elles restent à confirmer, notamment sur un plus long terme. De plus, compte tenu du prix probablement élevé de ces produits, il restera à déterminer à quels patients les réserver dans un souci de rendement pharmaco-économique optimal.

CONCLUSIONS

La mise en évidence d'une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement des patients hypercholestérolémiques constitue un avancée majeure, du moins pour certaines catégories de patients insuffisamment contrôlés avec les traitements actuels. Le développement et l'utilisation d'anticorps visant à neutraliser le PCSK9, inhibiteur naturel du récepteur au LDL, permet d'obtenir des résultats reproductibles et assez impressionnants avec une diminution de plus de 50 % du taux de LDL-C plasmatique et une amélioration des autres paramètres lipidiques (HDL-C et triglycérides), le tout avec une bonne tolérance et une sécurité qui apparaît jusqu'à présent excellente. Si les résultats actuels se confirment, il ne fait pas de doute que cette nouvelle classe médicamenteuse s'imposera rapidement dans la stratégie thérapeutique des patients hypercholestérolémiques, en particulier pour les formes les plus sévères. ■



Interaction entre PCSK9 et LDLR. PCSK9 se lie au niveau du LDLR exprimé à la surface de la cellule (principalement au niveau de l'hépatocyte) et favorise ainsi sa digestion au niveau du lysosome, réduisant dès lors l'expression membranaire du LDLR ce qui contribue à augmenter le taux plasmatique de LDL-C. PCSK9: Proprotéine Convertase Subtilisine/kexine de type 9, LDLR: récepteur au LDL, LDL-C: Cholestérol lié au LDL