

# Actualités thérapeutiques en lipidologie

## *Recent progresses in the treatment of dyslipidemia*

**P. van de Borne**

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme, ULB

### RESUME

*Il y a une relation linéaire entre la concentration de LDL-cholestérol plasmatique et la survenue d'événements coronaires, tant après un événement coronaire aigu que dans la pathologie coronaire stable. Tous les agents pharmacologiques qui modifient le profil lipidique n'ont toutefois pas un effet positif sur les événements cardiovasculaires (par exemple la niacine, les inhibiteurs de la " cholesteryl ester transfer protein "). Les statines augmentent discrètement le risque de diabète de type II chez des patients prédisposés. On sait aussi à présent que les statines accroissent l'expression d'un facteur de transcription qui augmente à la fois les récepteurs au LDL-cholestérol et une protéine dénommée " PCSK9 ". PCSK9 réduit le nombre de récepteurs au LDL-cholestérol sur l'hépatocyte, et limite par conséquent l'efficacité des statines. Les mutations qui rendent PCSK9 inopérant réduisent le LDL-cholestérol ainsi que le risque coronarien. Ceci a été reproduit avec un grand nombre de mutations qui affectent les concentrations du LDL-cholestérol plasmatique. Si on ajoute à une statine des anticorps monoclonaux qui inactivent PCSK9, le LDL cholestérol diminue considérablement à 30 mg/dl et seul 4,4 % des patients présentent un infarctus myocardique, contre 6,3 % dans le groupe placebo. Ces médicaments constituent par conséquent une nouvelle classe thérapeutique prometteuse pour la prévention secondaire d'évènements ischémiques chez des patients à risque.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 357-60*

### ABSTRACT

*There is a linear relationship between LDL-cholesterol plasma concentration and coronary events, both in patients with stable angina pectoris and after an acute event. All medications that affect the lipid profile do not have a favorable effect on cardiovascular events (i.e. niacin, inhibitors of the cholesteryl ester transfer protein). Statins increase slightly the risk of type II diabetes in subjects at risk. We have also learnt that statins activate a transcription factor that increases LDL-cholesterol receptors, as well as a protein named " PCSK9 ". This latter protein reduces the number of LDL-cholesterol receptors on the hepatocyte and hampers thereby the LDL-cholesterol lowering effects of statins. Spontaneous mutations that render PCSK9 ineffective reduce the LDL-cholesterol, and prevent coronary heart disease. Similar observations have been reproduced with numerous mutations that affect LDL-cholesterol levels. If a monoclonal antibody against PCSK9 is provided in addition to statin therapy, LDL-cholesterol plasma concentration falls at unprecedented low concentrations of 30 mg/dl. 4.4% of these patients present a myocardial infarction, as compared to 6.3% in the placebo group. This new class of medication seems therefore promising for the secondary prevention in patients at risk of recurrent ischemic events.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 357-60*

*Key words : LDL-Cholesterol, coronary heart disease, PCSK9*

## INTRODUCTION

La pathologie ischémique constitue la première cause de décès en Belgique. Toutefois la compréhension des mécanismes qui régulent le LDL-cholestérol plasmatique, et son rôle dans la pathologie ischémique, a fortement progressé au cours des dernières années. L'influence de mutations qui modifient les taux de LDL-cholestérol et leurs répercussions sur la maladie coronaire sont à présent mieux connues. Enfin, des innovations thérapeutiques ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles susceptibles d'aboutir à une prévention toujours plus efficace de la pathologie ischémique.

### LDL Cholestérol et pathologies cardiovasculaires

Un grand nombre d'études pharmacologiques ont montré qu'il existe une relation linéaire entre la concentration de LDL-cholestérol plasmatique et la survenue d'événements coronaires, tant après un événement coronaire aigu que dans la pathologie coronaire stable<sup>1-3</sup>. Dans l'étude 4S, le LDL-cholestérol des patients coronariens stables avoisinait 190 mg/dl dans le groupe placebo, et plus d'un patient sur 4 présentait une récurrence ischémique sur une période de 5 années. Actuellement, avec un LDL-cholestérol à plus ou moins 80 mg/dl, cela ne concerne plus qu'un patient sur 20<sup>1-3</sup>. Après un syndrome coronaire aigu, le risque de récurrence est plus grand que dans la forme stable de la maladie, mais les bénéfices des statines sont tout aussi substantiels<sup>1-3</sup>. Plus récemment, il a même été démontré que chez des personnes qui présentaient un risque cardiovasculaire peu augmenté (des hommes de plus de 55 ans, des femmes de plus de 65 ans, avec un facteur de risque cardiovasculaire additionnel), la Cérivastatine avait un effet favorable sur les événements ischémiques<sup>4</sup>.

Tous les agents pharmacologiques qui modifient le profil lipidique n'ont toutefois pas un effet positif sur les événements cardiovasculaires. En effet, la Niacine, tout en ayant un effet favorable sur le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol<sup>5,6</sup>, ne prévient pas les événements cardiovasculaires<sup>5,6</sup>, induit beaucoup d'effets secondaires<sup>5,6</sup> et tend même à augmenter (de 9%, P=0,08) le risque de décès<sup>5,6</sup>. Les inhibiteurs de la *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) sont aussi décevants sur la majorité des critères d'évaluation clinique (tels que les décès cardiovasculaires, les infarctus myocardiques, les accidents vasculaires cérébraux et les hospitalisations pour angine de poitrine instable ou une revascularisation coronaire), alors qu'ils diminuent le LDL-cholestérol athérogène et augmentent le cholestérol HDL<sup>7</sup>. Le HDL cholestérol bas apparaît ainsi de plus en plus comme un marqueur de risque cardiovasculaire, mais il n'est plus fait mention de cibles thérapeutiques à atteindre en ce qui le concerne<sup>8</sup>.

### Statines : quels effets secondaires ?

Les statines peuvent induire une myopathie auto-immune, mais cette complication grave est heureuse-

ment très rare (incidence estimée à 2, voire 3 cas pour 100.000 patients traités par statines)<sup>9</sup>. Cet effet secondaire est attribué à une modification de la conformation de l'HMG-CoA reductase quand elle se lie à une statine, engendrant une réponse auto-immune<sup>9</sup>.

Les statines augmentent le risque de diabète de type II d'environ 0,2 %<sup>8</sup>. Ceci implique qu'il faut traiter 255 patients durant 4 ans pour accélérer l'apparition d'un cas de diabète<sup>8</sup>. Cette augmentation très faible du risque de diabète de type II est plus fréquente si on administre de hautes doses de statines puissantes (Atorvastatine, Cérivastatine), et également si le patient présente un risque très important de développer un diabète dans un avenir proche, en raison d'un excès pondéral, d'une insulino-résistance et d'un âge avancé<sup>8</sup>.

Plusieurs études randomisées en double aveugle comportant différents médicaments qui abaissent le LDL-cholestérol et un placebo ont déterminé si les douleurs musculaires aspécifiques, qui ne sont pas attribuables à une rhabdomyolyse, étaient moindres avec une classe de médicament plutôt qu'une autre<sup>10-12</sup>. Force est toutefois de constater que ces patients continuent à présenter des plaintes musculaires, et ce, quelle que soit la nature du traitement qui leur est administré (statine, Ezetimibe, placebo, ainsi que toute autre modalité thérapeutique)<sup>10-12</sup>. Les nouveaux hypolipémiants ne vont donc, selon toute vraisemblance, pas faire disparaître les douleurs musculaires attribuées aux statines. Ces plaintes devront toujours être prises en considération par le praticien, car source importante de non adhérence au traitement et de contrôle insuffisant du LDL-cholestérol<sup>8</sup>.

### La révolution des anticorps monoclonaux

Une protéine sécrétée par la cellule hépatique, totalement inconnue il y a une bonne dizaine d'années, permet dès à présent des avancées thérapeutiques importantes<sup>13</sup>. Cette protéine (au nom compliqué, appelée également " PCSK9 ") joue un rôle important dans la régulation de la densité des récepteurs au LDL-cholestérol à la surface de l'hépatocyte. PCSK9 est une protéine " chaperon " qui conduit à la destruction des récepteurs LDL, après leur internalisation dans l'hépatocyte<sup>13</sup>. En effet, en l'absence de PCSK9, le cholestérol est détruit dans un lysosome, mais le récepteur au LDL-cholestérol est recyclé à la surface de l'hépatocyte. Il s'en suit donc qu'en l'absence de PCSK9, il y a beaucoup plus de récepteurs au LDL cholestérol sur l'hépatocyte. Le foie est dès lors en mesure de capturer davantage de LDL-cholestérol dont la concentration plasmatique diminue fortement. A l'inverse, lorsque le foie produit beaucoup de PCSK9, elles mènent à la destruction du LDL-cholestérol et de son récepteur, la densité des récepteurs au LDL-cholestérol diminue à la surface de l'hépatocyte et le cholestérol LDL plasmatique s'en trouve augmenté<sup>13</sup>. Cette découverte extraordinaire a permis de comprendre pourquoi les statines, même administrées

à leur plus haut dosage, ne réduisent le LDL-cholestérol que de 60 %<sup>8</sup>.

En effet, on sait à présent que les statines augmentent l'expression d'un facteur de transcription qui augmente à la fois la production de récepteurs au LDL-cholestérol et de PCSK9<sup>13</sup>. Ainsi, en secrétant simultanément des récepteurs LDL et la protéine " chaperon " qui conditionne leur destruction, la cellule hépatique limite l'action hypocholestérolémiante des statines. Si on ajoute un traitement pharmacologique de plus en plus puissant à un régime hypocholestérolémiant, on s'aperçoit que la concentration plasmatique en PCSK9 augmente de 336 à 528 ng/ml (sous 80 mg d'Atrovastatine et 10 mg d'Ezetimibe)<sup>14</sup>. Ceci restreint le nombre de récepteurs au LDL-cholestérol sur le foie, et limite par conséquent l'efficacité du traitement pharmacologique<sup>14</sup>.

On a aussi découvert que 2 à 3 % de la population adulte présente des mutations qui réduisent l'activité de la protéine PCSK9<sup>15</sup>. Ces mutations conduisent à une réduction spontanée (c'est-à-dire en l'absence de régime et de tout traitement) du LDL-cholestérol, et ceci s'accompagne d'un nombre moindre d'événements cardiovasculaires. 2 % des sujets afro-américains présentent une ou deux mutations non-sens au niveau du gène de la protéine PCSK9<sup>15</sup>. Leur LDL-cholestérol est de 100 mg/dl, au lieu de 138 mg/dl quand il n'y a pas de mutation. La distribution du LDL-cholestérol, gaussienne dans la population générale, est asymétrique et centrée sur une valeur comprise entre 50 et 75 mg/dl quand il y a une mutation. Le suivi de ces patients montre que toute réduction génétique de 39 mg/dl du LDL-cholestérol abaisse de 55 % le risque de la maladie coronaire<sup>16,17</sup>. Ces observations ont été reproduites avec un grand nombre de mutations qui abaissent ou élèvent génétiquement le LDL-cholestérol<sup>16,17</sup>. Le bénéfice clinique d'une mutation protectrice est plus important que lorsque la même réduction de LDL-cholestérol est obtenue avec un traitement médical, sans doute parce que les patients qui ont une mutation protectrice ont un taux moindre de cholestérol durant une période beaucoup plus prolongée et ils ne subissent pas les éventuels effets secondaires des traitements pharmacologiques<sup>8</sup>.

Le praticien peut dès à présent rendre les protéines PCSK9 inopérantes via l'administration d'un anticorps monoclonal. Ce traitement, administré en plus d'une statine et de l'Ezetimibe, réduit le LDL-cholestérol de 60 % au-delà de ce qui était possible jusqu'à récemment<sup>14</sup>. Les premiers résultats cliniques de cette nouvelle classe thérapeutique ont été publiés récemment. L'étude " Fourier " a administré un anticorps monoclonal (l'Evolocumab, *versus* un placebo) dirigé contre la protéine PCSK9 à 27.564 patients dans 49 pays différents pendant 36 mois<sup>18</sup>. Les patients étaient âgés de 63 ans, 75 % étaient masculins. Ils présentaient un risque élevé d'événement cardiovasculaire (81 % avaient déjà présenté un infarctus myocardique, 19 % un accident vasculaire cérébral non hémorragique, et 13 % avaient une artérite symptoma-

tique des membres inférieurs). 93 % de ces patients recevaient également un traitement antiplaquettaire, 76 % des bêtabloquants et 78 % un médicament qui bloquait le système rénine angiotensine. Tous les patients recevaient des statines, leur LDL-cholestérol était en moyenne de 92 mg/dl et il a diminué avec l'anticorps monoclonal à 30 mg/dl (67 % des patients présentaient un LDL cholestérol < 40 mg/dl !). Ceci a réduit l'incidence d'infarctus myocardiques de 6,3 % (dans le groupe placebo) à 4,4 %, tandis que le nombre d'accidents vasculaires cérébraux a diminué de 2,6 % (dans le groupe placebo) à 2,2 %, mais les décès cardiovasculaires (peu prévalents dans ce groupe de patients coronariens stables) n'ont pas été affectés. D'autres études révèlent que l'anticorps monoclonal reste toujours aussi actif sur le LDL-cholestérol après 4 années de traitement<sup>19</sup>. L'année prochaine, nous apprendrons si un autre anticorps monoclonal (l'Alirocumab), administré cette fois à des patients qui ont présenté récemment un évènement coronaire aigu, est aussi bénéfique.

Ce traitement par anticorps monoclonal est remboursé en Belgique, en plus des statines et de l'Ezetimibe, mais uniquement à des patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale (avec un LDL-cholestérol > 100 mg/dl après un syndrome coronarien aigu ou, à défaut, si leur LDL-cholestérol est > 130 mg/dl). L'initiation du traitement est réservée au médecin spécialiste, mais son renouvellement est géré dès à présent par le médecin généraliste.

Le remboursement de ces nouveaux agents thérapeutiques sera sans doute étendu à des patients qui ne présentent pas d'hypercholestérolémie familiale dans les années à venir.

## CONCLUSION

Cette brève revue d'une série de progrès récents témoigne du dynamisme de la recherche en lipidologie. Elle aboutit déjà dès à présent à de nouvelles modalités thérapeutiques préventives prometteuses contre la récurrence d'événements ischémiques.

Conflits d'intérêt : Le Docteur P. van de Borne a participé à des congrès, *advisory boards* et présentations pour les sociétés Amgen, Sanofi-Regeneron, MSD en 2016-2017.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9(2):269-79.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC *et al*. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P *et al*. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L *et al*. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31.

5. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T *et al.* Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371(3):203-12.
6. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol-time to face facts. *N Engl J Med.* 2014;371(3):271-3.
7. Eyvazian VA, Frishman WH. Evacetrapib: Another CETP Inhibitor for Dyslipidemia With No Clinical Benefit. *Cardiol Rev.* 2017; 25(2):43-52.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
9. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(7):664-9.
10. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(6):758-69.
11. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N *et al.* Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(15):1580-90.
12. Filippov S, Pinkosky SL, Newton RS. LDL-cholesterol reduction in patients with hypercholesterolemia by modulation of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(4):309-15.
13. Stein EA, Raal FJ. New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43:1007-33.
14. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L *et al.* A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-19.
15. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
16. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A *et al.* Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-9.
17. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552-61.
18. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
19. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H *et al.* Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.

**Correspondance et tirés à part :**

P. VAN DE BORNE  
 Hôpital Erasme  
 Service de Cardiologie  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail: secretariat-medical.cardiologie@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 9 mai 2017 ; accepté dans sa version définitive le 19 mai 2017.