

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude OCEAN (a) Dose : la Lp (a) sera-t-elle une nouvelle cible lipidique en thérapeutique ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeux

1. La Lp(a)

En 2023, la cible principale de la prévention du risque cardiovasculaire (CV) par une action passant par les paramètres lipidiques est le LDL-cholestérol. Mais la Lp(a) a le potentiel pour devenir une autre cible lipidique thérapeutique.

La Lp(a) a été identifiée comme étant une fraction du LDL en 1963 et il a été démontré que sa concentration plasmatique est génétiquement déterminée. Il a ensuite été constaté qu'il existe une corrélation entre ses taux plasmatiques et le risque de maladie coronaire. Des études en randomisation mendélienne ont ensuite indiqué que la Lp(a) serait un facteur causal de l'athérome, de sa progression, mais aussi de la survenue de calcifications de la valve aortique et donc du rétrécissement valvulaire aortique.

Si ce marqueur de risque n'a, jusqu'à présent, pas été pris en compte comme cible thérapeutique, c'est qu'il n'y avait pas de traitement permettant de le diminuer significativement. Les statines et l'ézétimibe ne modifient pas les taux de Lp(a) et les anti-PCSK9 les diminuent modérément (autour de 30 %). L'analyse des études ayant évalué des anti-PCSK9 suggère qu'à réduction identique de LDL, les

patients qui ont aussi eu une réduction de la Lp(a) ont obtenu un bénéfice plus ample du traitement par anti-PCSK9, ce qui indique qu'il pourrait y avoir un intérêt clinique à diminuer la Lp(a) en sus de diminuer le LDL.

Dans les recommandations de pratique, la Lp(a) est actuellement considérée comme un appoint à la quantification du risque CV des patients chez lesquels un événement coronaire survient dans le jeune âge ou chez lesquels les valeurs des paramètres lipidiques usuels expliquent mal la survenue d'un événement coronaire. Le dosage de la Lp(a) peut aussi permettre de comprendre pourquoi chez certains patients la baisse du LDL est nettement inférieure à celle attendue sous statine.

2. L'olpasiran

L'olpasiran, comme l'indique son suffixe dérivé de "*short interfering RNAs*" (siRNAs) est une petite molécule agissant en interférant sur l'ARN. Elle a été créée pour agir spécifiquement sur le gène de la Lp(a) afin de ne plus permettre l'assemblage de la Lp(a) dans l'hépatocyte.

Elle doit être utilisée en injection sous-cutanée et les données animales ont montré qu'elle peut réduire de façon prolongée et de plus de 80 % les taux circulants de Lp(a). Dans les études de phase I chez des hommes ayant une élévation notable de Lp(a), la tolérance a été bonne et il a pu être observée une réduction de plus de 90 % des taux de Lp(a) pendant trois à six mois.

L'étude OCEAN (a) Dose est une étude de phase II conduite dans l'objectif d'évaluer les rapports effets biologiques-risques de diverses modalités d'utilisation de l'olpasiran (doses et périodicité d'injection), afin d'envisager la conduite d'un essai de phase III.

■ Méthode de l'étude OCEAN (a) Dose

L'étude OCEAN (a)-Dose a donc été un essai thérapeutique contrôlé de phase 2, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer, les effets de l'olpasiran, en injection sous-cutanée à diverses doses et délais d'administration : 10 mg toutes les 12 semaines, 75 mg toutes les 12 semaines, 225 mg toutes les 12 semaines et 225 mg toutes les 24 semaines.

Les patients inclus devaient être en prévention CV secondaire et avoir une concentration plasmatique de Lp(a) supérieure à 150 nmol/L.

Le critère d'efficacité était constitué par les taux plasmatiques de Lp(a) et la sécurité d'emploi du traitement était évaluée en parallèle.

■ Résultats de l'étude OCEAN (a) Dose

En moyenne et à l'inclusion, les 281 patients de l'étude étaient âgés de 61,9 ans, avaient une concentration plasmatique de Lp(a) de 260,3 nmol/L (soit

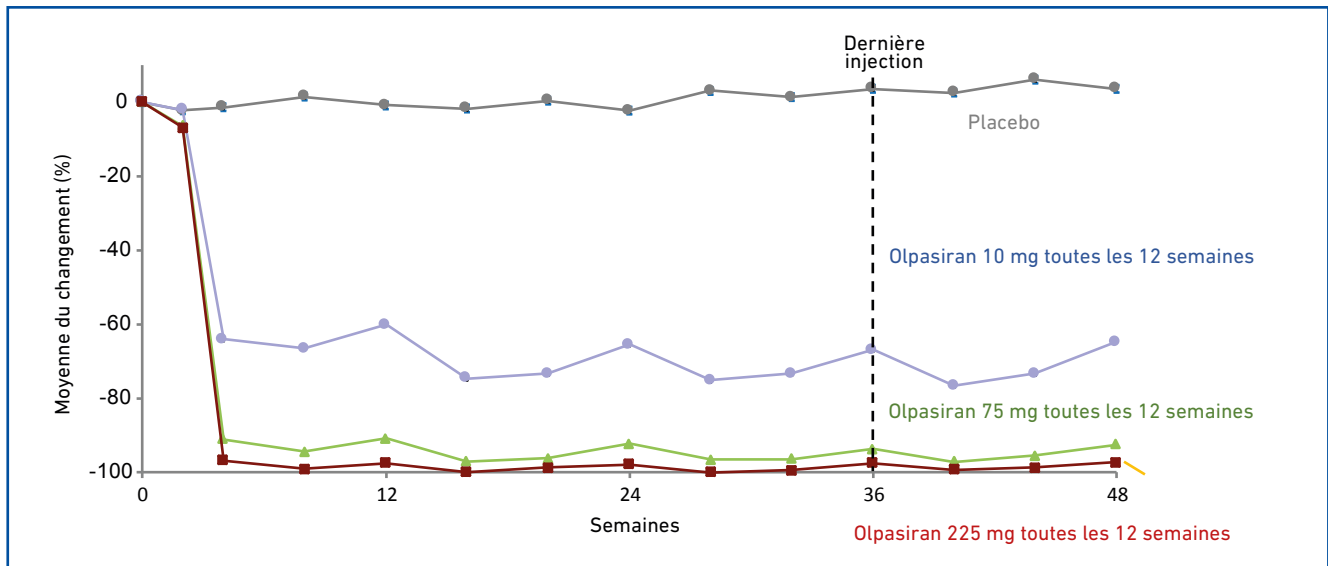


Fig. 1 : Étude OCEAN (a) DOSE. Évolution des taux plasmatiques de Lp(a).

104 mg/dL), un LDL-cholestérol à 0,67 g/L, 88 % recevaient une statine, 52 % de l'ézétimibe et 23 % un anti-PCSK9.

Au terme du suivi prévu de 36 semaines, la concentration plasmatique de Lp(a) a augmenté de 3,6 % dans le groupe placebo et a diminué significativement dans tous les groupes ayant reçu l'olpasiran, de façon dose-dépendante, avec par rapport à l'évolution sous placebo, une diminution de 70,5 % sous 10 mg, de 97,4 % sous 75 mg et de 101,1 % sous 225 mg toutes les 12 semaines et de 100,5 % sous 225 mg toutes les 24 semaines ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons au placebo).

Les taux de patients ayant atteint une concentration plasmatique de Lp(a) inférieure à 125 nmol/L ont été de 66,7 % sous 10 mg toutes les 12 semaines, de 100 % sous 75 et 225 mg toutes les 12 semaines et de 98,1 % sous 225 mg toutes les 24 semaines.

En parallèle, le LDL-c a diminué de plus de 20 % sous olpasiran par rapport au placebo et l'apoB de plus de 15 %.

Les taux d'événements indésirables ont été similaires dans tous les groupes avec

quelques réactions au site d'injection et des réactions d'hypersensibilité plus fréquentes sous olpasiran mais de gravité légère.

■ Discussion

L'étude OCEAN (a) Dose démontre donc qu'il est possible de réduire considérablement et avec une bonne tolérance, les taux plasmatiques de Lp(a) par une molécule interférant avec l'ARN. Elle ouvre la voie à un essai clinique de phase III permettant de savoir si la diminution de la Lp(a) apporte un bénéfice clinique.

Cette étude de phase III a déjà été mise en route : dénommée OCEAN (a) Outcomes, il est prévu qu'elle puisse inclure 6 000 patients ayant une maladie coronarienne et un taux plasmatique de Lp(a) au moins égal à 200 nmol/L.

Une autre étude de phase III avec un autre traitement permettant de réduire la Lp(a) est en cours : l'étude Lp(a) HORIZON. Elle évalue le pelacarsen (Ionis Pharmaceuticals-Novartis) en injection sous-cutanée à 80 mg une fois par mois. Le pelacarsen est une molécule antisens, c'est-à-dire un brin d'ADN synthétique

destiné à interagir avec un ARNm pour inhiber la synthèse de la protéine correspondante. La phase de recrutement des 8 324 patients est terminée et les résultats de l'étude devraient être disponibles en 2025. Ses principaux critères d'inclusion sont un taux plasmatique de Lp(a) supérieur ou égal à 70 mg/dL, un infarctus du myocarde ou un AVC ischémique survenu il y a de plus de trois mois et moins de dix ans ou une artériopathie périphérique symptomatique. Le critère principal est constitué des décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals et des revascularisations coronaires en urgence.

Enfin, une troisième molécule a passé la phase I de développement, le SLN360 (*Silence Therapeutics*). Elle permet de réduire de 98 % les taux plasmatiques de Lp(a) à la dose la plus élevée évaluée.

Comme on le comprend, la Lp(a) est devenue l'objet d'une recherche thérapeutique intense mais encore en phase très préliminaire puisque les seules données valides dans le domaine sont qu'il existe des traitements bien tolérés et capables de la diminuer fortement. On comprend aussi que la recherche pharmacologique la plus récente cible de plus

■ Congrès – AHA novembre 2022

en plus l'ADN afin de modifier l'expression des gènes.

Il reste donc principalement à savoir si la diminution de la Lp(a) diminue le risque CV. Devant les nombreuses déconvenues enregistrées dans la prise en charge des paramètres lipidiques, on peut envisager que les essais thérapeutiques de phase III en cours reposent sur une logique simple dite "du tout ou rien", "ou cela marche, ou cela ne marche pas". Mais, si "cela marche" plusieurs questions resteront à résoudre :

– est-ce que la diminution de la Lp(a) apporte aussi un bénéfice clinique en prévention CV primaire, les études de phase III en cours n'incluant que des patients en prévention CV secondaire ?
– si un bénéfice existe, à quelle diminution de Lp(a) faut-il avoir recours

pour avoir un effet clinique optimal ? En d'autres termes, est-il besoin de disposer de traitements permettant de diminuer de 100 % la Lp(a) et cela est-il sans risque ?

– compte tenu des données de physiopathologie reliant la Lp(a) à la maladie athéromateuse, est-ce que la présence ou non de marqueurs de l'inflammation peut influencer l'effet clinique d'une diminution de la Lp(a) ?

– est-ce que la méthode par laquelle la Lp(a) est diminuée influence l'effet clinique potentiel ?

■ En pratique

Au moins deux traitements agissant sur l'ADN permettent dorénavant de diminuer nettement les taux plasmatiques de Lp(a). Ils sont d'ores et déjà en évaluation

dans des essais thérapeutiques contrôlés de phase III afin de juger si cet effet biologique procure un bénéfice clinique en matière de prévention CV.

Actuellement, la Lp(a) est à considérer uniquement comme un marqueur de risque CV, à n'utiliser que dans certaines situations cliniques. Son dosage n'est pas pris en charge par la solidarité nationale.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Jardiance® 10 mg (empagliflozine)

EXTENSION
D'INDICATION

**JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement
de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique¹**



Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I.

Insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG réduite ($\leq 40\%$) :

Remboursé Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect. en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

Insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG $> 40\%$:

Remboursé Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect.

JARDIANCE® doit être associé au traitement de fond standard dans l'insuffisance cardiaque.

Place dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$)² :

JARDIANCE® est un traitement de recours en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

L'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE® implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

En l'absence de comparaison à FORXIGA®, du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE® ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.

Place dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG $> 40\%$ ³ :

JARDIANCE® est un traitement de première intention.

Concernant les signaux de tolérance de type acidocétose, infections génitales, amputation, gangrène de Fournier qui ont été observés avec les gliflozines (dont l'empagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, il est rappelé que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE® nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements et une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.



1. Résumé des Caractéristiques du Produit JARDIANCE®.
2. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE® du 5 janvier 2022.
3. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE® du 1^{er} juin 2022.
Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publiques du médicament en flashant ce QR Code <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Boehringer
Ingelheim

Lilly