

Congrès de l'American Heart Association

Les voies du futur ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Le développement des anti-PCSK9

La recherche pharmacologique dans le domaine des lipides est particulièrement active, tant en ce qui concerne de nouvelles cibles thérapeutiques (Lp (a), apoCIII, triglycérides...) qu'un panel encore jamais vu de voies pharmacologiques innovantes.

Ainsi, par exemple, dans le seul domaine de la voie des anti-PCSK9, sont en développement le lerodalcipep, une protéine recombinante, au moins deux molécules actives par voie orale (le MK-0616 et le NNC0385-0434), un nouvel anticorps humanisé injectable de très longue durée d'action, la voie vaccinale et enfin la modification génétique par la technique CRISPR-Cas9.

Deux études ont été présentées lors de l'AHA faisant état des avancées de deux

de ces nouvelles voies pharmacologiques de traitement anti-PCSK9.

Un anti-PCSK9 injectable de longue durée d'action

L'étude REMAIN a été conduite en Chine dans l'objectif d'évaluer les effets à long terme sur le LDL d'un anticorps monoclonal anti-PCSK9 injectable, le recaticimab, pour lesquelles les injections pourraient n'avoir lieu que toutes les 4, 8 ou 12 semaines. L'étude a été conduite contre placebo chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote jugée non contrôlée par un traitement comprenant une statine. Les groupes traités étaient constitués en moyenne de 150 patients et les groupes placebo de 75 patients.

Au terme d'une durée moyenne de 48 semaines, les résultats ont montré que chaque dose testée (150 mg toutes les 4 semaines, ou 300 mg toutes les 8 semaines ou 450 mg toutes les 12 semaines) permet une diminution

nettement significative et prolongée du LDL tout le temps compris entre les injections. Cette diminution a été de l'ordre de 60 % pour les formes injectables toutes les 4 et 8 semaines et de l'ordre de 50 % pour celle injectable toutes les 12 semaines (**fig. 1**). L'apoB et la Lp (a) ont elles aussi été significativement diminuées sous traitement.

Les effets indésirables ont été évalués comme comparables à ceux du placebo.

Il serait donc possible de disposer d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9 injectables tous les 2 à 3 mois. Toutefois, le problème soulevé par cette molécule est que le recaticimab est un anticorps humanisé et qu'il n'est pas exclu qu'il soit immunogène, conduisant à la formation d'anticorps limitant son efficacité à moyen et long termes. Des études de plus grande ampleur et durée seront donc nécessaires pour juger de l'efficacité et de la sécurité de cette molécule pour au moins deux raisons : il s'agit d'un traitement de prévention de long terme et il existe de nombreuses autres options

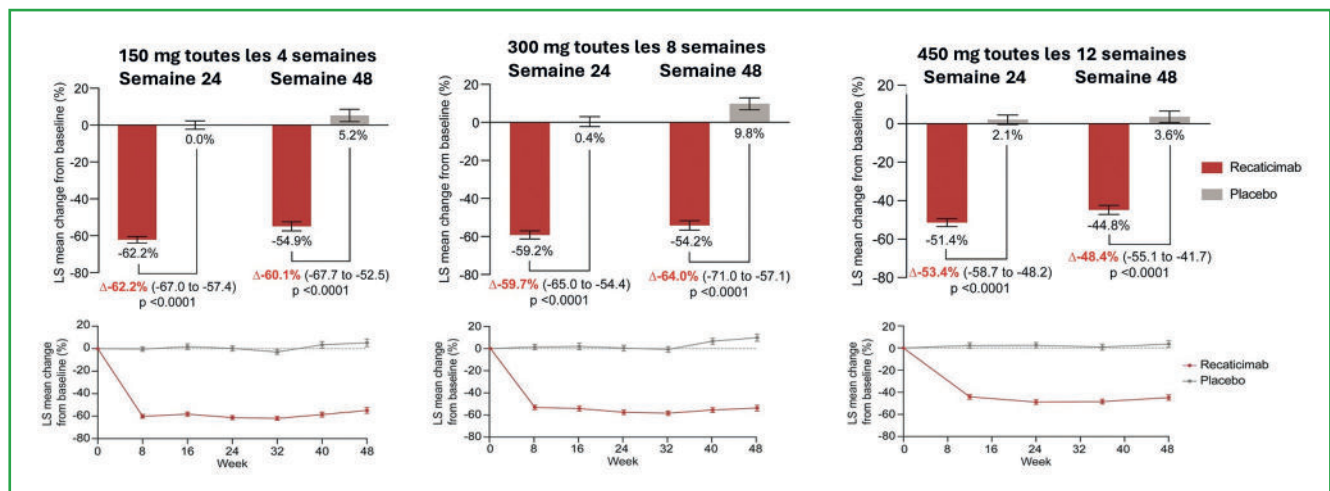


Fig. 1 : Effet du recaticimab selon la dose et le délai d'administration sur le LDL cholestérol à 24 et 48 semaines.

Congrès de l'American Heart Association

pour diminuer le LDL par la voie des anti-PCSK9, notamment l'inclisiran pouvant permettre une injection tous les 6 mois.

La modification des gènes de PCSK9 par la technique CRISPR-Cas9

C'est un pari osé que celui de vouloir modifier de façon définitive la fonction d'un gène chez l'humain. Mais c'est un pari devenu possible depuis le développement de la technique CRISPR-Cas9. Et c'est même un pari réussi puisque l'utilisation de cette technique a été autorisée en Europe depuis le 15 décembre 2023 dans deux maladies sanguines, la drépanocytose ou la bêta-thalassémie.

À l'AHA, le gène visé était celui de la protéine PCSK9 et toujours par la technique CRISPR-Cas9 dans sa modalité d'administration chez l'homme dénommée VERVE.

Pour évaluer le traitement, les investisseurs ont choisi une population particulière : des patients ayant une maladie coronaire sévère et une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec des taux de LDL restant élevés malgré les traitements en cours.

Validée dans des modèles expérimentaux et animaux, la technique VERVE permet en une injection d'inactiver la synthèse hépatique de PCSK9 en modifiant une base de l'ADN du gène de PCSK9.

Les patients sélectionnés ont reçu préalablement à l'injection de la dexaméthasone et des antihistaminiques et les résultats présentés concernent l'efficacité du traitement sur le LDL à 1 an, la sécurité du traitement et la recherche de dose. Il est à noter que conformément à la demande de la FDA, le suivi des patients sera assuré pendant 14 ans.

Dix patients ont été inclus et quatre doses évaluées 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,45 mg/kg et 0,6 mg/kg. En moyenne, ils étaient âgés de 54 ans, avaient un LDL à 1,93 g/L, neuf avaient une mutation du récepteur au LDL, tous étaient coronariens dont neuf avaient été revascularisés et l'un avait un antécédent d'arrêt cardiaque.

Le résultat de cette étude sans groupe contrôle, a montré une relation effet-dose : pas d'effet sur le LDL de la faible dose, diminution de l'ordre de 10 % du LDL avec la dose de 0,3 mg/kg, de 48 % avec la dose de 0,45 mg/kg et de 55 % avec la plus forte dose, cette diminution étant maintenue à 6 mois de recul (fig. 2).

La tolérance a été jugée bonne mais il est survenu un arrêt cardiaque fatal, 5 semaines après l'administration chez un patient ayant reçu la dose de 0,3 mg/kg et un infarctus du myocarde avec tachycardie ventriculaire non soutenue, quelques jours après l'administration de la dose de 0,45 mg/kg chez un patient qui avait, en fait, un angor instable préalable. Un comité d'évaluation indépendant a jugé que ces événements étaient plus en rapport avec la maladie sous-jacente qu'avec le traitement administré et a autorisé la poursuite de l'étude.

Les chercheurs ont donc prévu d'enrôler une plus large cohorte en 2024 en ne retenant que les doses de 0,45 et 0,60 mg/kg, puis de débiter en 2025 une grande étude contre placebo de phase II.

Ainsi, il apparaît donc possible de modifier efficacement la synthèse génétique de PCSK9 chez l'homme afin, avec un traitement en administration unique, d'obtenir une baisse constante et potentiellement définitive et de moitié de la valeur plasmatique du LDL cholestérol. On entrevoit les enjeux de cette voie thérapeutique, tant à l'échelle individuelle pour les patients à très haut risque cardiovasculaire, que potentiellement à l'échelle populationnelle.

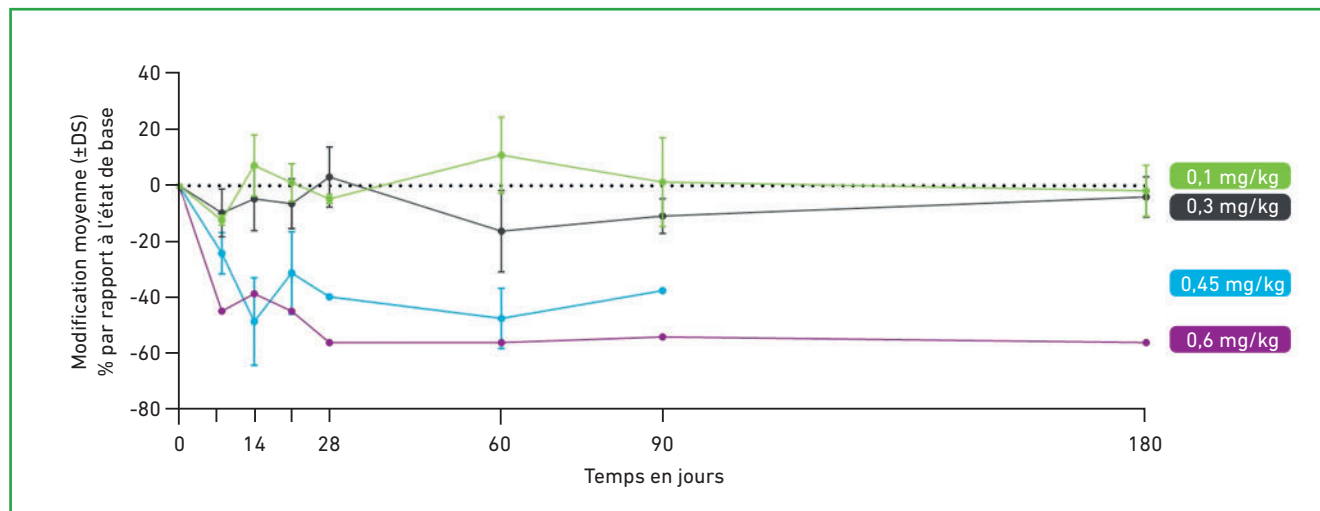


Fig. 2 : Effets de la modification du gène de PCSK9 sur le LDL à 6 mois en fonction de la dose du traitement.

Comme on le voit, avec cette étude, nous ne sommes qu'au début de ce que l'on peut probablement qualifier de véritable révolution thérapeutique. Il reste à démontrer la réelle innocuité à long terme de la technique, c'est-à-dire d'une part, l'absence d'effets génétiques hors cibles et d'autre part, la sécurité d'un abaissement définitif de la protéine PCSK9, puis à démontrer que cette voie thérapeutique améliore le pronostic cardiovasculaire des patients traités.

L'intelligence artificielle pour diagnostiquer précocement la décompensation cardiaque

L'étude SPEECH démontre que l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour analyser la voix, enregistrée quotidiennement sur un téléphone numérique, permet de prédire la survenue prochaine d'une décompensation cardiaque.

Principes

Le principe repose sur le fait que l'état d'hydratation influence le mécanisme de production de la voix, et notamment son enveloppe spectrale. Lorsqu'il y a une congestion, cette enveloppe spectrale est modifiée par rapport à l'état de base, initialement de façon imperceptible pour l'oreille humaine mais de façon

suffisante pour qu'un outil d'analyse de la fréquence vocale puisse conclure qu'il y a un changement (fig. 3).

Les auteurs de cette étude ont donc élaboré un protocole visant à créer un modèle de la voix d'un patient ayant une insuffisance cardiaque en phase stable puis en phase congestive. L'objectif a été de faire un enregistrement quotidien de la voix des patients inclus, sur un téléphone numérique, enregistrement transmis à un serveur central pour analyse par une IA afin de dépister des modifications de celle-ci, pouvant traduire un début de congestion. Dans ce protocole, le patient est son propre contrôle et le modèle est indépendant de la langue utilisée.

Méthode

Les principales étapes de l'étude ont été de classer un statut "sec" ou "congestif" des patients à partir de l'analyse de leur voix puis de tenter de détecter ce statut, sec ou congestif, à partir de nouveaux enregistrements de voix de ces patients, puis d'évaluer si cette méthode permet de détecter précocement la survenue d'une future décompensation cardiaque, puis progressivement par l'enrichissement de la base de données, d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'outil.

Résultats

Les résultats présentés concernent une évaluation de l'outil chez des patients ayant une insuffisance cardiaque stabilisée afin de déterminer la sensibilité, la spécificité de l'outil et le délai dans lequel il permet de détecter une décompensation cardiaque.

Les patients inclus ont donc dû parler dans une application dédiée, dénommée CordioHearO, d'un téléphone numérique, afin de créer le modèle de base correspondant aux caractéristiques de leur voix en état non congestif. Puis tous les jours, ils ont dû enregistrer un message vocal simple sur ce même téléphone. L'analyse de la cohorte a été rétrospective afin d'analyser à partir de quel moment l'outil percevait une modification de la voix, corrélée à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

L'étude a porté sur les données de 263 patients testés et 153 patients servant de contrôle. L'observance à l'enregistrement quotidien d'un message a été bonne : 83 % des patients du groupe testé.

Le résultat principal est que ce système permet de détecter 76 % des cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, en moyenne 24 jours avant leur survenue. Le taux de faux positifs a été de 3,15 par patient-année.

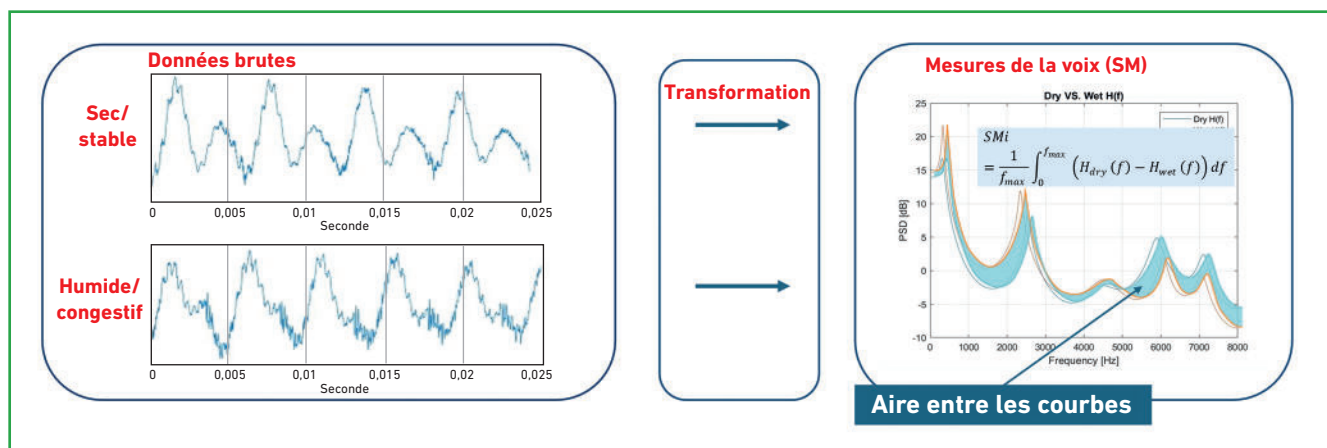


Fig. 3 : Modification de l'enveloppe spectrale de la voix en fonction de l'état congestif de patients ayant une insuffisance cardiaque.

■ Congrès de l'American Heart Association

En parallèle, les patients avaient aussi diverses mesures dont celle du poids : la variation du poids n'a permis de détecter précocement que 34 % des cas d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

■ Perspectives

Les auteurs ont donc conclu que cette technique, peu onéreuse, pourrait être utile comme moyen de télésurveillance de patients ayant une insuffisance cardiaque, afin de détecter suffisamment précocement un risque de décompensation cardiaque, et potentiellement

d'adapter la prise en charge pour éviter une hospitalisation.

Les données disponibles sont actuellement limitées, du fait du faible nombre de patients analysés et parce que l'étude a été rétrospective. Mais, en accord avec la FDA aux États-Unis, un essai prospectif a débuté afin de mieux évaluer l'apport de cette technique en pratique clinique.

Cette étude montre comment la constatation d'un phénomène physiologique pouvant paraître anecdotique notamment parce qu'il n'est pas perçu par

l'oreille humaine – le fait que la voix est modulée par l'état congestif – peut aboutir, grâce au développement de nouvelles technologies – numérisation de la voix, application numérique sur un téléphone reliée à un serveur, utilisation de l'IA – à une potentielle avancée médicale.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.