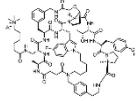


ARTICLES RECOMMANDÉS

Clinique

Article recommandé par Philippe Moulin



ESSAI RANDOMISÉ DE PHASE 2B D'UN INHIBITEUR DE PCSK9 ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE (MK-0616)

Ballantyne CM et al. J Am Coll Cardiol. 2023. DOI: [10.1016/j.jacc.2023.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018)



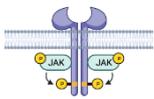
Contexte. L'inhibition de PCSK9 est devenue un enjeu majeur pour le contrôle des hypercholestérolémies sévères. Le coût des anticorps monoclonaux (Mab) anti PCSK9 a généré un encadrement drastique de leur prescription conduisant à l'exclusion des malades à haut risque en prévention primaire. L'apparition de nouvelles molécules administrables par voie orale pourrait aboutir à une baisse des coûts et à un élargissement des périmètres de remboursements introduisant de la « pharmacodiversité ». A ce titre, la publication de l'essai de phase 2b du MK-0616 est une étape importante.

Points à retenir. Ce peptide macrocyclique a été administré en mono-prise orale quotidienne (6, 12, 18 ou 30 mg) dans un essai randomisé contre placebo, en complément d'un traitement hypocholestérolémiant [statine (60%) et/ou ezetimibe (15%) ; LDLc initial voisin de 1,2 g/l]. Lors d'une exposition courte (2 mois), il n'a pas été observé d'effets secondaires accrus. Après 8 semaines de traitement, la baisse du LDLc vs placebo a atteint respectivement -41%, -56%, -59% et -61% avec une diminution cohérente de l'apoB et du non-HDLc. La Lp(a) s'est abaissée de 15% environ. Il n'a pas été observé de modification du HDLc. Avec une dose ≥ 12 mg/j, des baisses de la triglycéridémie (-15%) et du VLDLc (-13%) ont été observées. 75% des malades ont ainsi pu atteindre leur cible thérapeutique.

Le point de vue de la NSFA. Avec une amplitude d'effet voisine des Mab anti-PCSK9, cet essai de phase 2b devrait conduire à la poursuite du développement de cette voie thérapeutique. Il reste à valider sa sécurité d'emploi et à démontrer son impact en prévention CV en ouvrant à moyen terme le champ des options. L'enjeu n'étant pas en soi la voie orale, puisque la tolérance et l'acceptation des injections sous cutanée des Mab anti-PCSK9 est excellente, mais l'ouverture et l'extension du marché de l'inhibition de PCSK9 pour un plus large accès aux hypocholestérolémiants puissants.

Fondamental

Article recommandé par Soraya Taleb



IMPACT DE LA MUTATION JAK2V617F SUR LES MACROPHAGES RÉSIDENTS VASCULAIRES : CAS D'ANEVRISMES AORTIQUES DISSEQUANTS

Al-Rifai et al. Nature Communications, 2022. DOI: [10.1038/s41467-022-34469-1](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34469-1)



Contexte. L'hématopoïèse clonale consiste en une augmentation d'un seul clone dominant de cellules souches hématopoïétiques. Ceci peut être provoqué par des mutations somatiques de gènes classiquement associées à des pathologies myéloïdes, et plus récemment aux maladies cardiovasculaires (MCV). L'activation de JAK2 (Just Another Kinase 2) est impliquée dans plusieurs voies de signalisation favorisant la survie, la prolifération cellulaire et l'inflammation. La mutation clonale « gain de fonction » JAK2V617F est caractéristique des syndromes myéloprolifératifs. Dernièrement, des études ont montré que la mutation JAK2V617F aggravait le développement des MCV.

Points à retenir. Dans cette étude, un nouveau lien entre JAK2 et les cellules immunitaires, en particulier les macrophages résidents vasculaires, a été mis en évidence. L'utilisation de modèles murins et des modulateurs pharmacologiques a permis de montrer que la mutation JAK2V617F induisait une déviation du phénotype des macrophages vasculaires résidents vers un profil pro-inflammatoire responsable de la production locale de protéases matricielles, de cytokines et de chimiokines, favorisant le remodelage délétère aortique aggravé par les monocytes recrutés depuis la circulation. Chez l'homme, les patients ayant la mutation JAK2V617F ont une augmentation significative du diamètre aortique.

Le point de vue de la NSFA. Cette étude a permis de révéler un nouveau mécanisme d'action lié à la mutation JAK2 classiquement associée à l'hématopoïèse clonale. Dans un modèle murin, le blocage de cette voie a permis de protéger contre la maladie aortique, ce qui permet d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques pour atténuer les MCV résultant de cette mutation chez l'homme.

LES ACTUALITÉS DE LA NSFA

CONGRES NSFA du 21 au 23 juin 2023 à Biarritz. Pour consulter le programme [cliquez ici](#).

ALLOCATIONS DE FIN DE THESE 2023. Les allocations de recherche de fin de thèse de la NSFA permettent de **finaliser un travail de recherche** aboutissant à la soutenance d'une thèse effectuée en France **dans une université française**. Peuvent faire acte de candidature tous les doctorants justifiant d'une inscription universitaire en troisième année de thèse. Les formulaires 2023 sont [disponibles sur le site](#) ; **date limite de dépôt 29 mai 2023**.