

## Et ailleurs...?

### LDL-cholestérol (LDL-C): une arme innovante

#### La question

Le LDL-C est un déterminant important des maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse sur l'efficacité des statines avait montré que pour chaque réduction de 1 mmol/l de LDL-C les événements cardiovasculaires baissaient de 20%. Beaucoup de patients n'atteignent pas le chiffre cible de 2,6 mmol/l. Le LDL-C est métabolisé en se fixant sur des récepteurs des hépatocytes. Ces récepteurs sont eux-mêmes dégradés par une proprotéine convertase (PCSK9). Plus les récepteurs sont dégradés moins le LDL-C est métabolisé et son taux sanguin augmente. Il existe des familles génétiquement déficientes en PCSK9 et leur taux de LDL-C est très bas, 0,4 mmol/l. Ces personnes n'ont pas de maladies cardiovasculaires. La synthèse de PCSK9 peut être inhibée par un microRNA interférant. Ce microRNAi se lie spécifiquement au RNA messager chargé de la synthèse de PCSK9. En résumé: microRNAi spécifique se liant au RNA messager à moins de synthèse de PCSK9 à moins de dégradation des récepteurs du LDL-C à augmentation de la métabolisation du LDL-C et baisse de son taux sanguin. Ouf! Cela marche-t-il?

#### La méthode

Le microRNAi spécifique (appelé ALN-PCS) a été injecté i-v en doses croissantes chez 24 volontaires sains. Les doses ont varié de 0,015 mg/kg à 0,400 mg/kg. L'injection était précédée par l'administration de dexaméthasone et d'antihistaminiques 1 et 2. Huit sujets ont reçu un placebo, la dexaméthasone et les antihistaminiques. L'issue primaire était la tolérance et la sécurité et les issues secondaires, entre autres, les taux sanguins de PCSK9, de LDL-C et la pharmacocinétique du microRNAi.

#### Les résultats

En général, l'injection de microRNAi a été bien tolérée mis à part parfois un rash cutané présent aussi chez certains sujets recevant le placebo dû probablement aux antihistaminiques. Il n'y a pas eu de changement des tests hépatiques et de la CRP. Chez les sujets recevant 0,400 mg/kg de microRNAi, le taux de LDL-C a baissé en moyenne de 40% en 3 à 4 jours. La PCSK9 a chuté de près de 70% ( $p < 0,001$ ).

#### Les problèmes et commentaires

Cette petite étude de phase 1 apporte la preuve que le microRNAi agit bien sur la synthèse de PCSK9 et par la même sur la métabolisation du LDL-C. Cette approche est totalement innovante et on peut imaginer une foule d'autres applications avec d'autres microRNAi intéressant la synthèse d'autres protéines. Un bémol bien sûr est la nécessité de l'injection i-v mais une préparation sous-cutanée est en cours. L'effet sur le taux de PCSK9 est relativement court, environ 9 jours. De plus, la baisse du LDL-C n'est pas une certitude que les événements cardiovasculaires vont baisser ipso facto. La baisse du LDL-C est un substitut d'une action bénéfique mais pas une donnée clinique «dure». Des études importantes avec des issues cliniques devront être entreprises. Des études précédentes avaient montré que l'injection d'anticorps anti-PCSK9 conduisait aussi à une baisse, un peu plus importante, du LDL-C. Il semble bien que pour les malades ne tolérant pas les statines ou n'atteignant pas le taux désiré de LDL-C, d'autres voies thérapeutiques totalement nouvelles sont en train peut-être de voir le jour, grâce à la recherche fondamentale...

Fitzgerald K, et al. Lancet.2014;383:60-8. / AdT

### Entérovirus 71: enfin un vaccin, made in China...

L'entérovirus 71 est une cause majeure du syndrome pieds-mains-bouche (hand, foot and mouth disease), et de l'herpangine. Ce virus peut aussi provoquer des méningites aseptiques et même la mort. Une équipe de chercheurs chinois vient de mettre au point un vaccin inactivé contre ce virus. Une période de surveillance a montré la haute efficacité d'environ 98% du vaccin dans la prévention de cette maladie. Après 2 injections, le taux de séroconversion a été de 100%. Bravo!

Zhu F, et al. New Engl J Med. 2014;370:818-28. / AdT

### Insulinémie et poids à la naissance: corrélation?

On sait que les enfants prématurés et petits pour l'âge gestationnel sont à risque d'obésité plus tard dans la vie. Une équipe de Baltimore vient de démontrer une corrélation inverse entre l'âge gestationnel et l'insulinémie à la naissance et même jusqu'à 6 ou 7 ans d'âge. Pour déterminer l'importance de cette anomalie métabolique dans une future résistance à l'insuline ou le développement d'un diabète de type 2, il faudra suivre ces enfants sur le long terme.

Wang G, et al. JAMA. 2014;311:587-96. / AdT

### Insuffisance rénale terminale chez les donneurs vivants: un problème?

Le don d'un rein peut-il conduire à une insuffisance rénale terminale du donneur? C'est un problème grave surtout à cause du manque chronique de donneurs. >96 000 donneurs recrutés entre 1994 et 2011 ont été suivis et comparés à >20 000

participants de la National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). A 15 ans, le risque d'insuffisance rénale terminale estimé chez les donneurs est de 30,8/10 000 et de 3,9/10 000 chez les contrôles. Les donneurs de race noire sont 3 fois plus à risque que les donneurs caucasiens. On sait que les Noirs ont un nombre de néphrons par rein souvent inférieur à ceux des personnes de race blanche. Heureusement que les nombres absolus sont faibles: 99 personnes en insuffisance rénale terminale 8,6 an en moyenne après le don dans la cohorte des donneurs. Le don reste un geste altruiste magnifique!

Muzaale A, et al. JAMA. 2014;311:579-86. / AdT

### Prévention du diabète: toujours la Méditerranée!

Une analyse d'un sous-groupe d'une étude espagnole dans la prévention du diabète a montré un net avantage du régime méditerranéen (huile d'olive extra vierge 50 ml/j en supplément, fruits, légumes, poisson, viande blanche...) dans la prévention du diabète de type 2 avec un suivi de 4 ans. Les patients, âgés entre 55 et 80 ans, étaient non diabétiques au départ avec un BMI de 30 et à haut risque cardiovasculaire. A la fin de l'étude, 80 cas de diabète sont survenus dans le groupe régime méditerranéen contre 101 dans le groupe contrôle (régime pauvre en graisse). Les poids n'ont pas varié. En plus c'est bon!

Salas-Salvado J, et al. Ann Int Med. 2014;160:1-10. AdT

Auteur dans ce numéro: Antoine de Torrenté (AdT)