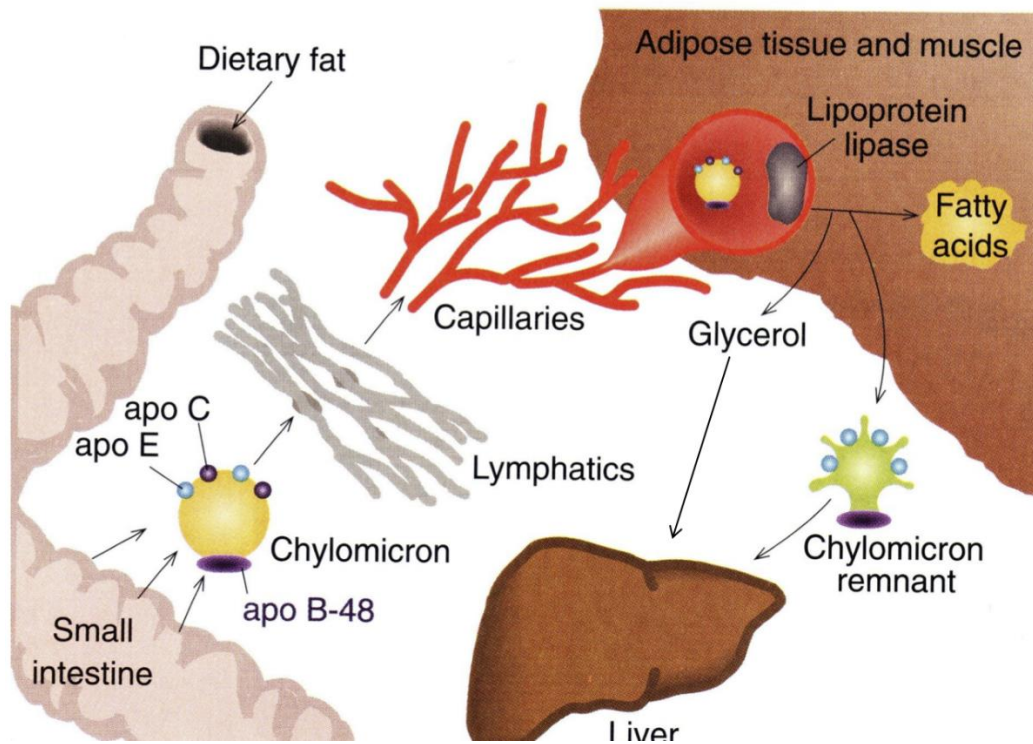


Approches thérapeutiques

Hyperchylomicronémie familiale

Les patients atteints d'hyperchylomicronémie familiale (HCF) ont une forme rare d'hypertriglycéridémie caractérisée par une chylomicronémie et des épisodes récurrents de pancréatites aiguës. L'HCF est causée par une déficience de la lipoprotéine lipase ou l'un de ses cofacteurs (molécules nécessaires pour le fonctionnement de la lipoprotéine lipase).

La lipoprotéine lipase est une enzyme nécessaire pour métaboliser les lipides (matière grasse organique) au niveau des cellules musculaires et adipeuses. Elle se situe à la surface des cellules et en contact avec le sang dans les capillaires. Elle métabolise/dégrade les triglycérides (TG) en molécules plus petites qui pourront être utilisées par les cellules pour produire de l'énergie. Si cette enzyme ne fonctionne pas, il y aura alors accumulation de TG/chylomicrons (Capsule contenant les triglycérides) dans le sang. Ce mécanisme cause l'HCF. Voir l'image ci-dessous.



<https://www.studyblue.com/notes/note/n/lipids/deck/6444003>

Les personnes atteintes d'HCF ont généralement un taux de triglycérides (TG) très élevé (1000-2000+ mg/dL). Conséquemment, la thérapie typique consiste en une diète très faible en gras (moins de 20g par jour) qui est difficile à suivre. De plus, les traitements communs permettant d'abaisser le niveau de TG (fibrates, niacine et huile de poisson) dans des cas plus communs d'hypertriglycéridémie n'ont pas d'effet chez les personnes atteintes de HCF.

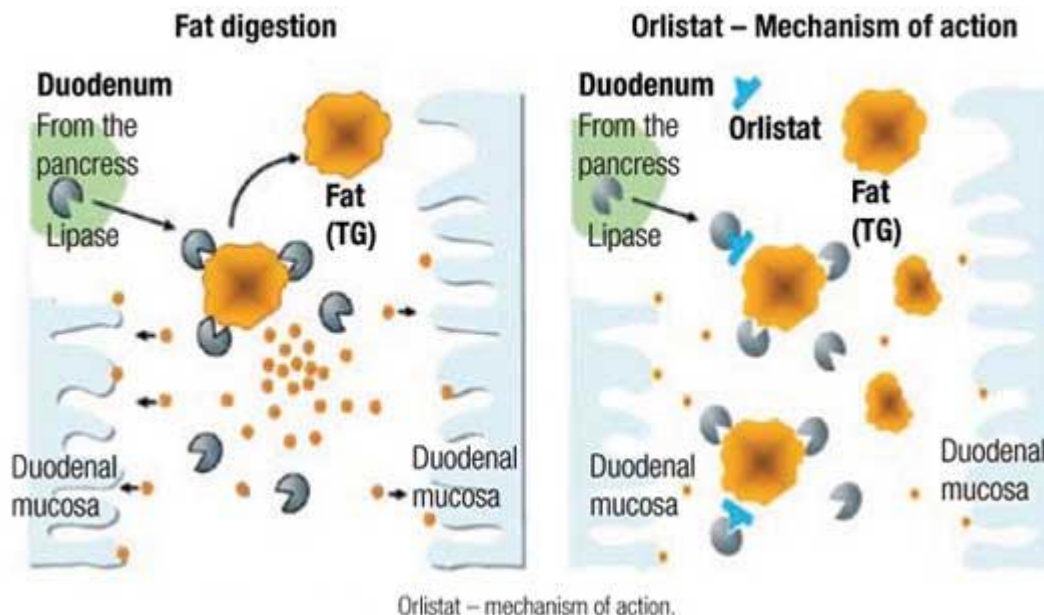
Il existe de nouveaux médicaments en développement ciblant les TG ou les chylomicrons. Il y a donc deux approches pour abaisser le niveau de triglycérides : bloquer la synthèse des TG ou augmenter leur élimination/évacuation du corps humain. Voici quelques exemples de thérapies en développement :

Inhibiteurs de LPL

L'Orlistat (Xenical de la compagnie Roche; Alli de la compagnie GlaxoSmithKline) est un inhibiteur de lipase intestinale. La lipase intestinale agit au niveau de l'intestin et permet la dégradation des gras ingérés en triglycérides. Ceux-ci passent à travers la paroi intestinale vers les chylomicrons. Les chylomicrons transportent ainsi les TG vers les cellules du corps à travers le système sanguin.

Donc, théoriquement, l'Orlistat permettrait d'inhiber la métabolisation des gras ingérés avant la production de TG. Cela se traduirait par une malabsorption des corps gras et leur élimination par les selles. Si les corps gras ne sont pas dégradés en TG, alors, ils ne seront pas disponibles pour passer à travers la membrane intestinale et le niveau de TG et la formation de chylomicrons pourraient diminuer dans le sang.

Voir ci-dessous : les petits points orange représentent les TG tandis que les grands globes orange sont des corps gras non-dégradés.



En date de mai 2017, la seule étude clinique pour enfants (8-18 ans) atteints d'HCF sur l'Orlistat est en période de recrutement.

- Évaluation de l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'Orlistat afin de réduire le niveau de TG chez les patients HCF.
- Une dose de 60 ou 120mg (en fonction du poids du patient) est prise 3 fois par jour durant 3 mois.
- Le site d'étude est au Southwestern Medical Center de l'Université du Texas (Texas, États-Unis)
- Contact : Claudia Quittner claudia.quittner@utsouthwestern.edu

Inhibiteurs de l'ApoC-III

L'apolipoprotéine C-III (ApoC-III) inhibe la lipoprotéine lipase (LPL), donc un inhibiteur de celle-ci (APOC-III) permettrait le fonctionnement de la LPP.

Volanesorsen, un inhibiteur de l'APOC-III, développé par Akcea Therapeutics/Ionis Pharmaceuticals est en essai clinique depuis quelques années (connu auparavant sous le nom APOCIII Rx). En mars 2017, Akcea a annoncé que le Volanesorsen abaisse de 77% le niveau de TG après 3 mois d'utilisation par des personnes atteintes de HCF contrairement au individus HCF prenant un placebo dont le niveau de TG a augmenté de 18%. De plus, les pancréatites sont survenues rarement lors de la période de traitement de 52 semaines. ([Akcea – Volanesorsen, mars 2017](#))

Essai clinique pour Volanesorsen chez les adultes en période de recrutement (>18ans) :

- Évaluation de l'efficacité à long terme du Volanesorsen sur le niveau de TG
- Une dose de 300mg par semaine durant 52 semaines
- Deux sites d'études au Québec : Montréal et Chicoutimi
- Contact: Patient Advocacy, 442-222-4685, patientadvocacy@akceatx.com

En juillet 2017, la compagnie Akcea/Ionis a fait une demande pour mettre en marché le Volanesorsen en Europe

Soumission par Akcea/IONIS d'une demande pour la mise en marché auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le Volanesorsen

Inhibiteurs de l'ANGPTL3

L'angiopoïétine-like 3 est une protéine produite par le foie inhibant la LPL. Il a été démontré que la perte de fonction d'ANGPTL3 cause une hypolipidémie (niveaux bas de TG, LDL et HDL). Ainsi, un inhibiteur d'ANGPTL3, l'anticorps evinacumab (Regeneron) abaisserait le niveau de TG d'environ 70 % avec une seule injection intraveineuse. ([FierceBiotech - Evinacumab Regeneron Novembre 2016](#))

Thérapie génique de remplacement de la LPL

Une thérapie génique (alipogène tiparvovec ou Glybera) a été développée et commercialisée en 2015 en Europe. Cependant, des questionnements sur son efficacité et son prix trop élevé ont entraîné son retrait du marché.

Protéine mimant ApoC-II

L'apolipoprotéine C-II est un cofacteur (protéine nécessaire au fonctionnement) de la LPL. Selon [Dr Richard L. Dunbar](#), l'administration de d'ApoC-II, via du plasma frais congelé ou un échange plasmatique, permettrait aux patients d'obtenir leur congé de l'hôpital plus rapidement et prévenir un épisode de pancréatite en abaissant le niveau de TG.

Une protéine mimant l'ApoC-II est en développement. La population ciblée sont les patients ayant un déficit d'ApoC-II, mais pourrait potentiellement être utilisée dans d'autres contextes afin d'augmenter l'efficacité de la LPL.

Protéine mimant ApoE

AEM-28 (Capstone/LipimetiX) est une protéine mimant l'ApoE qui permettrait d'augmenter le catabolisme/ l'élimination des VLDL et TG. Une étude portant sur des patients atteints d'hypercholestérolémie aurait démontré que les patients ayant reçu l'AEM-28 avaient un niveau abaissé de VLDL et TG. Les résultats complets n'ont pas encore été publiés mais ce sont des données encourageantes en ce qui concerne la réduction du niveau de TG.

Inhibiteurs de DGAT

La diacylglycérol O-acyltransférase (DGAT) est impliquée dans la synthèse des TG. Ainsi, son inhibition empêcherait la production de TG. DGAT est exprimée dans l'intestin, le foie et le tissu adipeux. Il a deux formes : DGAT1 et DGAT2.

Le pradigastat (ou nom expérimental LCQ908 de la compagnie Novartis) est un inhibiteur de DGAT1 administré par la voie orale. [Une étude avec 6 patients HCF](#) a évalué leur niveau de TG sur trois semaines avec trois différentes doses de pradigastat (10, 20 et 40mg). La dose de 10 mg n'a pas eu d'effet significatif, cependant, les doses de 20 et 40 mg ont réduit le niveau de TG de 40 et 70% respectivement.

[Voir ici les essais cliniques avec pradigastat \(LCQ908\)](#)

Inhibiteurs de MTP

La protéine de transfert microsomale (MTP) de TG est une protéine qui assemble les composantes pour la production des lipoprotéines et les chylomicrons. Son inhibition réduirait la concentration de chylomicrons/ TG dans le sang.

Un exemple est le lomitapide (Juxtapid, Aegerion), dont l'utilisation est approuvée pour l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le Dr Dunbar mentionne que ce médicament n'est pas indiqué pour la HCF. Cependant, des études de cas ont montré que le lomitapide pourrait réduire le niveau de TG chez des patients atteints de HCF. Le lomitapide est limité par les effets secondaires qu'il peut causer (nausées, vomissements, diarrhées et autres symptômes gastrointestinaux).

Tous les essais cliniques

[En période de recrutement](#)

[Tous](#)

Source : [Healio - New therapeutic approaches for familial chylomicronemia syndrome in development - par Katie Kalvaitis](#)

Traduit et adapté par Mihai Pascariu,

Regroupement Québécois des Maladies Orphelines, Juillet 2017