



Articles publiés
sous la direction de

FRANÇOIS MACH

Chef du Service
de cardiologie,
HUG, Genève

OLIVIER MULLER

Chef du Service
de cardiologie,
CHUV, Lausanne

ARN: du prix Nobel au traitement, la cardiologie au devant de la scène

Pr FRANÇOIS MACH et Pr OLIVIER MULLER

ARN est un acronyme de trois lettres pour acide ribonucléique. Au cours des années 1950, la découverte de l'ADN (acide désoxyribonucléique) par Francis Crick et James Watson allait révolutionner la biologie moléculaire. La première séquence complète du génome humain date de 2001 et a permis d'établir que nos cellules nucléées d'homo sapiens possèdent environ 20 000 gènes. Ces portions d'ADN codent pour la synthèse des protéines qui président à l'activité de tout être vivant. Force a été de constater que ce nombre de gènes est à peu de chose près le même chez d'autres espèces animales, telles que la souris, l'éléphant ou le ver de terre! De plus, il est apparu que le génome codant ne représente que moins de 10% environ du génome humain. Alors qu'en est-il de l'utilité des 90% restants? Ces millions de paires de base d'ADN non-codantes ne serviraient à rien? Sûrement pas. La nature et la biologie moléculaire sont bien faites et, récemment, une autre découverte fondamentale a permis d'expliquer l'utilité d'une grande partie de l'ADN en dehors des gènes codants.

En 2006, les chercheurs Andrew Fire et Craig Mello ont reçu conjointement le Prix Nobel de Médecine pour leur découverte de l'ARN interférant. Celui-ci consiste en un petit segment d'ARN non-codant pouvant se lier spécifiquement à une séquence particulière d'ARN messenger et, ainsi, empêcher l'expression de gènes en clivant cet ARN messenger. Deux types d'ARN interférents ont été reconnus, les petits ARN interférents (pARNi) et les microARN (miARN) à simple brin. Ces derniers sont des régulateurs post-transcriptionnels capables de se lier à un ARN messenger et de rendre son action silencieuse, soit

en inhibant sa traduction, soit en provoquant sa dégradation. Les miARN interviennent dans de nombreux processus biologiques et peuvent être exprimés différemment selon le type cellulaire. Leur expression aberrante est possiblement associée à de nombreuses pathologies, ils sont donc de potentiels biomarqueurs très spécifiques. Les pARNi sont des ARN interférents au même titre que les miARN, mais sont formés de doubles brins de 21 à 24 nucléotides, dont un brin sens qui identifie l'ARN messenger dont il est le complément de manière extrêmement spécifique. Les pARNi peuvent ainsi, théoriquement, inhiber la synthèse d'une protéine via la destruction ciblée de son ARN messenger. Il a récemment été possible de coupler ces pARNi à des molécules ayant une affinité avec certains récepteurs situés spécifiquement à la surface cellulaire d'un tissu visé.

**LES pARNi NE
PEUVENT PAS
ENTRER DANS LE
NOYAU, IL N'Y A
DONC AUCUN
RISQUE DE
MODIFIER LE
CODE GÉNÉTIQUE**

Le premier pARNi synthétique approuvé et commercialisé (FDA en 2018, Swissmedic en 2019) a été le patisiran, pour le traitement des patients atteints d'amyloïdose héréditaire à transthyréine (ATTR). Le patisiran bloque ainsi l'action de la séquence d'ARN messenger responsable de la production d'une forme anormale de transthyréine, ce qui entraîne une réduction de la production de transthyréine dans le sang et dans certains tissus comme le myocarde. De récentes études cliniques ont permis de démontrer l'efficacité du patisiran dans la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'amélioration des paramètres hémodynamiques, mais aussi dans la diminution de la mortalité et du risque d'hospitalisation pour raisons cardiaques ainsi que de la progression des lésions neurologiques. Le deuxième pARNi

homologué et commercialisé au début 2021 par l'agence Européenne est l'inclisiran. Ce pARNi se lie spécifiquement à la séquence d'ARN messager responsable de la production hépatique de PCSK9, protéine qui régule l'expression du récepteur au LDL-cholestérol. De nombreuses études cliniques ont démontré que des anticorps ciblant cette protéine diminuent significativement le taux de LDL cholestérol sanguin ainsi que les événements cardiovasculaires. Deux anticorps ciblant la PCSK9 sont autorisés en Suisse depuis 2016, avec nécessité d'être administrés par injection sous-cutanée une à deux fois par mois. Lors de nombreuses études cliniques, le traitement par inclisiran a démontré, auprès de milliers de patients, en prévention primaire et secondaire mais aussi chez des patients intolérants aux statines, une baisse très significative du LDL-cholestérol sanguin d'environ 55%, et ce par administration sous-cutanée seulement deux fois par an. Par ailleurs, ce traitement n'a pas montré d'effet secondaire comparé au placebo. Il est bon de rappeler ici que ces pARNi synthétiques ne peuvent pas entrer dans le noyau et qu'il n'existe donc aucun risque de modifier le code génétique de notre ADN cellulaire. De plus, l'observance thérapeutique devrait être maximale, puisqu'il est prévu que ce traitement ne soit administré que par un membre du personnel médico-soignant. Il reste à espérer que ce traitement ne sera pas trop coûteux

(indications et prix actuellement en négociation en Suisse) et qu'il permettra ainsi de traiter un grand nombre de patients dont les valeurs de LDL-cholestérol ne sont pas aux cibles recommandées. Concernant les dyslipidémies, d'autres essais cliniques, utilisant des pARNi ou des oligonucléotides, sont actuellement en cours afin de diminuer la Lp(a), particule lipidique pour laquelle aucun traitement n'est actuellement disponible en Suisse.

Ainsi, dans deux domaines très différents de la cardiologie clinique, les récents progrès de la biologie moléculaire, rendus possibles par l'avènement des pARNi, vont d'une part améliorer la qualité et la durée de vie de patients atteints d'une maladie relativement rare et, de l'autre, grandement faciliter le traitement d'un facteur de risque cardiovasculaire présent chez un très grand nombre d'individus. Il est intéressant d'observer que l'utilisation de l'ARN, que ce soit dans le domaine de la vaccination, comme en témoignent les vaccins développés récemment contre le SARS-CoV-2, ou dans d'autres domaines, comme ici en cardiologie, est en train d'ouvrir de nouveaux champs thérapeutiques permettant de moduler en leur cœur même les mécanismes moléculaires des différentes maladies.

**L'UTILISATION DE
L'ARN DANS LA
VACCINATION OU
DANS D'AUTRES
DOMAINES
OUVRE DE
NOUVEAUX
CHAMPS
THÉRAPEUTIQUES**