

Compte-rendu

# Nouveau traitement hypolipémiant par inhibiteur de PCSK9 oral : une nouvelle arme contre les maladies cardiovasculaires ?

## Mots-clés

inhibiteur PCSK9 oral, hypolipémiant  
A Placebo-Controlled Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide

AM. Navar, et al., NEJM, 04.02.2026

[10.1056/NEJMoa2511002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511002)

## Introduction

De nombreuses études ont démontré que la réduction du LDL-cholestérol permet de prévenir les événements cardiovasculaires. Les traitements les plus efficaces sont les statines ainsi que les inhibiteurs de PCSK9, sous forme d'anticorps monoclonaux ou d'ARN interférents. Bien que très efficaces, ces traitements ne sont disponibles qu'en forme injectable, ce qui peut constituer un frein à leur utilisation. L'étude CORALreef Lipids évalue l'efficacité et la sécurité de l'enlicitide, un inhibiteur *oral* de PCSK9.

## Méthode

Essai randomisé, en double aveugle, multicentrique, comparant l'enlicitide (20 mg po 1x/j) au placebo. **Critères d'inclusion** : 2'909 participant·es adultes à haut risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, avec un LDL  $\geq 1.4$  mmol/L (antécédents) ou  $\geq 1.8$  mmol/L (risque primaire) et sous traitement hypolipémiant stable (statine ou autre), sauf en cas d'intolérance documentée aux statines. **Critères d'exclusion** : patient sous traitement par inhibiteur de PCSK9 et/ou avec HTA/diabète non contrôlé. **Issue primaire d'efficacité** : variation moyenne en pourcentage du LDL entre l'inclusion et la semaine 24. **Issue secondaire** : variation en pourcentage du LDL entre l'inclusion et la semaine 52. **Issue primaire de sécurité** : incidence d'événements indésirables.

## Résultats

L'issue primaire montrait une réduction moyenne du LDL-cholestérol de 2.46 mmol/L à 1.00 mmol/L dans le groupe enlicitide, soit une réduction moyenne significative de -57.1 % par rapport à la valeur initiale, contre une absence de réduction significative dans le groupe placebo (2.54 mmol/L à 2.55 mmol/L, +3.0 %). À la semaine 52, la réduction du LDL-cholestérol restait soutenue, avec une différence ajustée de -47.6%. Aucun écart significatif en termes de sécurité n'a été observé entre enlicitide et placebo, notamment pour les événements graves ou le diabète.

## Discussion

L'enlicitide oral montre une efficacité remarquable par rapport au placebo pour réduire le LDL chez des patients à haut risque cardiovasculaire, comparables à celle obtenue avec les inhibiteurs de PCSK9 injectables (alirocumab, evolocumab), et nettement supérieure à celle des autres traitements oraux non-statines, comme l'ézétimibe et l'acide bempédoïque. Son administration orale constitue un avantage majeur, améliorant potentiellement l'observance thérapeutique par rapport aux injections requises pour les inhibiteurs de PCSK9 actuels. Cependant, la

durée de suivi de 52 semaines ne permet pas d'évaluer les effets à long terme ni l'impact sur les événements cardiovasculaires majeurs. Des essais supplémentaires avec des critères cliniques (infarctus du myocarde, AVC, mortalité cardiovasculaire) seront nécessaires pour confirmer le bénéfice clinique de cette réduction lipidique.

**Limitations** : Absence de comparaison directe avec les inhibiteurs de PCSK9 injectables ou l'inclisiran, ce qui aurait permis de mieux positionner l'enlicotide dans l'arsenal thérapeutique. De plus, la population étudiée était majoritairement sous statine, ce qui reflète la pratique clinique mais limite l'extrapolation aux patients intolérants aux statines, qui étaient toutefois inclus mais dans une très faible proportion.

## Conclusion

L'enlicotide oral représente une avancée importante dans le traitement des dyslipidémies chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec un profil d'efficacité et de sécurité comparable aux inhibiteurs de PCSK9 injectables. Des essais futurs sont nécessaires pour évaluer son impact clinique en termes de réduction des événements cardiovasculaires et de mortalité.

Date de publication	Auteurs
10.03.2026	Nicolas Fourré