



HAL
open science

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont-ils une alternative dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie ?

Mathilde Besson

► **To cite this version:**

Mathilde Besson. Les inhibiteurs de la PCSK9 sont-ils une alternative dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie?. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01516134

HAL Id: dumas-01516134

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01516134>

Submitted on 28 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2017

N°

LES INHIBITEURS DE LA PCSK9 SONT-ILS UNE NOUVELLE ALTERNATIVE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE ?
--

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Mathilde BESSON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 25/04/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame Isabelle HININGER-FAVIER, Maître de conférences à l'UFR de Pharmacie -
Université Grenoble Alpes.

Membres :

Monsieur François LAPORTE, Maître de conférences à l'UFR de Médecine et Praticien
Hospitalier - Université Grenoble Alpes et CHU Grenoble.

Monsieur Antonin ROUGE, Pharmacien d'officine.

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

REMERCIEMENTS

A Madame Isabelle Hininger-Favier, présidente du jury et directrice de thèse, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse. L'intérêt manifesté à l'égard de mon sujet, votre soutien tout au long du processus et vos conseils m'ont été précieux dans l'évolution de ma réflexion et dans la rédaction de ce travail.

A Monsieur François Laporte, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury afin d'évaluer mon travail de thèse.

A Monsieur Antonin Rouge, Antonin, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de te déplacer depuis Paris pour l'occasion.

A Michèle et Bernard, mes parents, Grégoire et Agathe, mon frère et ma sœur, je vous remercie de me soutenir dans toutes les étapes de ma vie et par ce lien précieux qui nous unit de me procurer de la force, de l'amour et des moments de bonheur.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A Flora, Chloé, Ariane, Héloïse, Eva et Clara, merci pour ces moments partagés pendant nos études de pharmacie entre nos soirées et nos vacances ensemble, je n'en garde que des bons souvenirs.

A mon groupe parisien de pharmaciens : Marion, Yann, Elsa, Agathe, Antonin, Nadime, je suis ravie de vous avoir découvert ou redécouvert pour certains, merci pour ces bons moments, j'espère que l'on se retrouvera tous dans 2 ans à Paris la fin de nos expériences à l'étranger.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	8
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	14
1. CONTEXTE GENERAL	16
2. RAPPEL SUR L'HYPERCHOLESTEROLEMIE	19
2.1 Physiopathologie de l'hypercholestérolémie	19
2.1.1 Le cholestérol	19
2.1.2 Les dyslipidémies	22
2.1.3 Le diagnostic	24
2.2 Les conséquences de l'hypercholestérolémie	26
2.2.1 Les facteurs de risque cardiovasculaire	26
2.2.2 Corrélation entre le taux de cholestérol et la survenue d'évènements cardiovasculaires	27
2.2.3 La contribution au phénomène de l'athérosclérose	29
2.2.4 Les conséquences de l'athérosclérose	32
3. LES PRINCIPALES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE	35
3.1 Recommandations françaises de l'ANSM et HAS	35
3.1.1 L'évaluation du risque cardiovasculaire	36
3.1.2 La définition des objectifs thérapeutiques	36
3.2 Recommandations européennes de l'EAS/ESC	38
3.2.1 L'évaluation du risque cardiovasculaire	38
3.2.2 La définition des objectifs thérapeutiques	40
3.3 Recommandations américaines de l'AHA/ACC	42
3.3.1 L'évaluation du risque cardiovasculaire	42
3.3.2 La définition des objectifs thérapeutiques	43
4. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	50
4.1 Les recommandations nutritionnelles	50
4.2 Le régime méditerranéen	52
4.3 Aliments enrichis et compléments alimentaires	54
5. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	58
5.1 Le marché des hypolipémiants	58

5.2	Les statines	61
5.2.1	Mécanisme d'action	61
5.2.2	Efficacité	62
5.2.3	Interactions médicamenteuses et effets indésirables	66
5.2.4	« La controverse des statines ».....	67
5.3	Les inhibiteurs de l'absorption	70
5.3.1	Mécanisme d'action	70
5.3.2	Efficacité	71
5.3.3	Interactions médicamenteuses et effets indésirables	73
5.4	Les résines chélatrices des acides biliaires	73
5.4.1	Mécanisme d'action	73
5.4.2	Efficacité	74
5.4.3	Interactions médicamenteuses et effets indésirables	75
5.5	Les fibrates	75
5.5.1	Mécanisme d'action	76
5.5.2	Efficacité	77
5.5.3	Interactions médicamenteuses et effets indésirables	78
6.	NOUVELLE ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE : LES INHIBITEURS DE LA PCSK9	81
6.1	Le mode d'action de la protéine PCSK9	81
6.2	La découverte de la protéine PCSK9	83
6.3	Identification d'une cible thérapeutique : développement des inhibiteurs de la PCSK9	85
6.4	Les inhibiteurs de la PCSK9 actuellement sur le marché.....	90
6.4.1	PRALUENT® Alirocumab	90
6.4.2	REPATHA® Evolocumab	94
6.4.3	Bococizumab	98
6.5	Les problématiques des inhibiteurs de la PCSK9.....	99
6.6	Discussion autour des inhibiteurs de la PCSK9	101
	CONCLUSION :	104
	BIBLIOGRAPHIE	106
	ANNEXE	115

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Différences entre la perception des médecins et la réalité, concernant le respect des recommandations de bonnes pratiques et le traitement des patients.	17
Figure 2 : Perception et connaissances des patients des facteurs de risques cardiovasculaires dans l'étude REACT	18
Figure 3 : Synthèse endogène du cholestérol (12)	19
Figure 4 : Structure et composition générale d'une lipoprotéine (11).....	20
Figure 5 : Voies du métabolisme du cholestérol (11)	21
Figure 6 : Schéma de la régulation des LDL-R (13)	22
Figure 7 : Signes cliniques visibles de l'hypercholestérolémie familiale (18).....	25
Figure 8 : Relation entre le taux de cholestérol et la probabilité de mortalité à 6 ans d'une maladie coronaire chez les hommes de 35 à 57 ans (Etude MRFIT).....	28
Figure 9 : Relation entre la réduction d'évènements cardiovasculaires majeurs et la réduction moyenne absolue de LDL-C dans 14 essais cliniques de statines.....	29
Figure 10 : Evolution de la plaque d'athérome (25).....	30
Figure 11 : Résumé des étapes de formation et de l'évolution de la plaque d'athérome (26)	31
Figure 12 : Localisation des conséquences cardiovasculaires de l'athérosclérose (20).....	34
Figure 13 : Objectifs thérapeutiques en fonction du nombre de facteurs de risque, définis par l'Afssaps en 2005(32)	37
Figure 14 : Stratégie de prise en charge d'une hypercholestérolémie en France(33)	38
Figure 15 : Matrice SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire (à gauche pour les régions à haut risque et à droite pour les régions à faible risque)	39
Figure 16 : Les différents niveaux de risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'EAS/ESC	40
Figure 17 : Objectifs de traitements à atteindre pour la prévention cardiovasculaire	41
Figure 18 : Interventions thérapeutiques selon le risque SCORE et le taux de LDL-C.....	41
Figure 19 : Stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie d'après les recommandations de l'EAS/ESC	42
Figure 20 : Recommandations de l'intensité du traitement par statines pour les quatre groupes définis dans les guidelines de l'ACC/AHA	45
Figure 21 : Résumé des facteurs à considérer et options thérapeutiques possibles en cas d'inefficacité ou intolérance à la statine.....	46
Figure 22 : Pyramide de la diète méditerranéenne (38)	53
Figure 23 : Courbe de survie de Kaplan-Meier selon le critère de jugement principal : survenue d'infarctus du myocarde, AVC ou mort due à des causes cardiovasculaires	54
Figure 24 : Evolution des ventes en valeur des médicaments du système cardiovasculaire entre 1999 et 2009.....	58
Figure 25 : Rang des hypolipémiants parmi les classes thérapeutiques les plus vendues en ville, en valeur, entre 2008 et 2013	59
Figure 26 : Rang des différents hypolipémiants parmi les médicaments les plus vendus en ville en valeur	59

Figure 27 : Rang des différents hypolipémiants parmi les médicaments plus vendus en ville en quantité	60
Figure 28 : Part de marché des principales statines par pays	60
Figure 29 : Cibles thérapeutiques des différents hypocholestérolémiants (1/2)	61
Figure 30 : Impact des différentes doses de statines sur la réduction du taux de LDL-C	62
Figure 31 : Nombre d'évènements vasculaires majeurs évités (à gauche) ou de morts d'origine vasculaire évitées (à droite) pour 1000 en fonction du taux de LDL-C et du risque cardiovasculaire des patients à 5 ans	64
Figure 32 : Proportion de recherche portant sur le mot clé « cholestérol » en France au cours du temps, par rapport au pays où le taux d'utilisation de ce mot clé est le plus élevé	69
Figure 33 : Proportion de recherche portant sur le sujet « cholestérol » en bleu et « statines » en rouge en France au cours du temps par rapport au pays où le taux d'utilisation de ces mots clés est le plus élevé	70
Figure 34 : Courbes Kaplan Meier montrant la réduction du nombre d'évènement lié au critère de jugement principal en fonction du temps (étude IMPROVE-IT).....	72
Figure 35 : Mécanisme d'action des fibrates (66)	76
Figure 36 : Courbes Kaplan Meier montrant la réduction de l'incidence d'évènements liés au critère de jugement principal en fonction du temps (étude VA-HIT)	78
Figure 37 : Le rôle de PCSK9 dans la régulation des LDL-R (77)	82
Figure 38 : Structure du LDL-R et de la PCSK9 et de leurs domaines d'interaction(78,79)..	82
Figure 39 : Chronologie des étapes importantes de la découverte de la PCSK9 et du développement de traitements inhibiteurs(87)	85
Figure 40 : Principe de l'inhibition de la PCSK9 par un anticorps monoclonal (exemple avec Praluent®)(90).....	86
Figure 41 : Résultats de l'administration d'un anticorps anti-PCSK9 versus un anticorps placebo sur les taux de cholestérol total, LDL-C, HDL-C et PCSK9 au cours du temps, chez des singes cynomolgus	88
Figure 42 : Structure d'un anticorps et types d'anticorps monoclonaux et exemples(96)	89
Figure 43 : Cibles thérapeutiques des différents hypocholestérolémiants (2/2)(98).....	90
Figure 44 : Programme des essais cliniques de phase III ODYSSEY (87).....	94
Figure 45 : Programme des essais cliniques de phase III PROFICIO(105).....	98
Tableau 1 : Classification des lipoprotéines (11).....	21
Tableau 2 : Classification de Fredrickson (14)	23
Tableau 3 : Caractéristiques des hypercholestérolémies familiales.....	24
Tableau 4 : Résumé des facteurs de risque cardiovasculaires (20).....	27
Tableau 5 : Classification des lésions athéromateuses d'après Stary	32
Tableau 6 : Résumé des recommandations de 2013 et 2016 des sociétés savantes ACC/AHA pour la prise en charge hypolipémiante des patients (en rouge, cas de la prise en charge d'une hypercholestérolémie primaire).....	47
Tableau 7 : Résumé des recommandations françaises, européennes et américaines pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie	48

Tableau 8 : Recommandations de l'ANSES relatives aux apports nutritionnels conseillés en acides gras	52
Tableau 9 : Tableau d'équivalence entre les doses de statines et la baisse du LDL-C (d'après Goodman et Gilman, 12th edition).....	63
Tableau 10 : Analyse SWOT des inhibiteurs de la PCSK9	100

ABBREVIATIONS

AIT: Accident Ischémique Transitoire

ACAT: Acetyl-Coenzyme A Acetyltransferase

ACC: American College of Cardiology

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADH: Autosomal Dominant Hypercholesterolemia

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AG: Acides Gras

AHA: American Heart Association

ALAT: Alanine Amino Transférase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANC: Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ApoA: Apoprotéine A

ApoB: Apoprotéine B

ARNm: Acide Ribonucléique Messenger

ASAT: Aspartate Amino Transférase

ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu

ATC: Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

AVK: Antivitamines K

CHA: Chicago Heart Association Detection Project in Industry

CPK: Créatine Phosphokinase

CTT: Cholesterol Treatment Trialists

CV: Cardiovasculaire

DCLN: Dutch Clinic Lipid Network

dL: Décilitres

EAL: Exploration d'une Anomalie Lipidique

EAS: European Atherosclerosis Society

EFSA: European Food Safety Authority

EGF-A: Epidermal Growth Factor-like domain A

EMA: European Medicines Agency

ESC: European Society of Cardiology

FDA: Food and Drug Administration

FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

FR: Facteur de Risque

g: Grammes

GISSI: Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto

HAS: Haute Autorité de Santé

HDL: High-Density Lipoprotein

HDL-C: High-Density Lipoprotein-Cholesterol

HeFH: Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

HHS: Helsinki Heart Study

HMG-coA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A

HoFH: Homozygous Familial Hypercholesterolemia

HTA: Hypertension Artérielle

IDL: Intermediate-Density Lipoprotein

IMC: Indice de Masse Corporelle

IMPROVE-IT: The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

IRC: Insuffisance Rénale Chronique

j: Jour

kcal: Kilocalories

KO: Knock-Out

L: Litres

LDL: Low-Density Lipoprotein

LDL-C: Low-Density Lipoprotein-Cholesterol

LDL-R: Low-Density Lipoprotein-Receptor

LEEM: Les Entreprises du Médicament

Lp(a): Lipoprotein(a)

LRC-CPPT: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial

MEDPED: Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths

mg: Milligrammes

mmol: Millimolaires

MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial

MTP: Microsomal Triglyceride Transfer Protein
NARC-1: Neural Apoptosis-Regulated Convertase 1
NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PCSK9: Protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
PCSK9i: Inhibiteurs de la PCSK9
PG: People Gas Company Study
PNNS: Programme National Nutrition Santé
PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PPRE: Peroxisome Proliferator Hormone Response Elements
PREDIMED: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet
REACT: Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment
RWE: Real-World Evidence
RXR: Retinoid X Receptor
SCA: Syndrome Coronarien Aigu
SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation
SHARP: Study of Heart and Renal Protection
SiARN: Small Interfering Acide Ribonucléique
SMR: Service Médical Rendu
SREBP: Sterol Regulatory Element-Binding Protein
TA: Tension Artérielle
TG: Triglycérides
VA-HIT: Veterans Affairs HDL Intervention Trial
VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

INTRODUCTION

D'après l'OMS, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde.(1) Chaque année, elles provoquent le décès de 4,4 millions de personnes en Europe, et elles sont également une cause importante de morbidité.(2) En France, 140 000 personnes meurent chaque année d'un évènement cardiovasculaire et 3,5 millions de personnes souffrent de conséquences liées à ces maladies cardiovasculaires.(3) Elles représentent des coûts importants pour la société qui sont susceptibles d'augmenter dans les années à venir. Parmi les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, les dyslipidémies font partie des facteurs modifiables sur lesquels on peut intervenir pour diminuer le risque d'apparition de ces maladies. Dans ce travail, nous intéresserons plus spécifiquement à l'hypercholestérolémie car elle est une des formes les plus athérogènes de dyslipidémie. Elle peut être d'origine génétique ou due à une mauvaise alimentation et son impact sur le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge et le sexe. Depuis les années 90, le traitement le plus prescrit dans les hypercholestérolémies est la classe des statines. Cependant, depuis quelques années, plusieurs voix s'élèvent pour dénoncer un complot autour du cholestérol et l'inefficacité voire la dangerosité des statines. En effet, elles peuvent entraîner des effets indésirables musculo-squelettiques potentiellement graves, en lien avec leur mécanisme d'action. Depuis plus de dix ans, il n'y a pas eu de nouvelle classe thérapeutique hypolipémiante se proposant comme nouvelle alternative aux traitements actuels. Cependant, en 2015, la classe des inhibiteurs de la PCSK9 a été approuvée par la FDA et l'EMA dans l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte. Actuellement deux représentants de cette classe PRALUENT® et REPATHA® sont commercialisés dans plusieurs pays. Ils agissent par un autre mode d'action que les traitements actuels, en bloquant une protéine nommée PCSK9 qui est impliquée dans la diminution du recyclage des LDL-R à la surface des hépatocytes. Leur mode d'action innovant et leur efficacité démontrée sur la réduction du taux de LDL-C nous amène à nous demander si les inhibiteurs de la PCSK9 sont une véritable alternative à la prise en charge actuelle de l'hypercholestérolémie.

Nous verrons d'abord un état des lieux de la prise en charge de l'hypercholestérolémie en France afin d'évaluer l'impact d'une nouvelle classe thérapeutique dans le paysage cardiovasculaire. Dans cette partie nous rappellerons la physiopathologie de l'hypercholestérolémie et le phénomène par lequel elle contribue au risque de développement d'une maladie cardiovasculaire. Ensuite nous rappellerons les recommandations de bonnes

pratiques françaises pour les comparer à celles plus récentes des sociétés savantes européennes et américaines. Nous présenterons ensuite les différentes stratégies de prise en charge d'une hypercholestérolémie en fonction des objectifs thérapeutiques à atteindre. Puis nous aborderons ensuite plus spécifiquement les recommandations nutritionnelles à travers la diète méditerranéenne et les compléments alimentaires et aliments enrichis qui se sont développés exponentiellement ces dernières années. Pour finir l'état des lieux, nous détaillerons les traitements médicamenteux recommandés actuellement en France et principalement les statines et la controverse qu'elles engendrent. Dans une dernière partie, nous discuterons de la nouvelle alternative potentielle que représente les inhibiteurs de la PCSK9 dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Nous verrons l'intérêt et les avantages que présente cette nouvelle classe mais également les problématiques auxquelles elle fait face.

1. CONTEXTE GENERAL

D'après l'OMS, en 2012, 17,5 millions de personnes sont décédées d'une maladie cardiovasculaire dans le monde et 1/3 des maladies ischémiques cardiaques est dû à un taux de cholestérol élevé.(1) Les maladies cardiovasculaires sont la cause principale de décès dans le monde, elles tuent 4,4 millions de personnes en Europe chaque année (environ 55% de femmes et 45% d'hommes). Elles sont la deuxième cause de décès en France après les cancers et restent à l'origine de plus de 140 000 décès par an. Les maladies cardio-neuro-vasculaires sont également une des principales causes de morbidité en France avec 3,5 millions de personnes traités en 2012 et plus de 11 millions de personnes pour risque vasculaire ou diabète.(3) Les maladies cardiovasculaires représentent des coûts importants pour la société. En effet, en 2009, les coûts de santé liés aux maladies cardiovasculaires représentaient 106 milliard d'euros soit 9% des dépenses totales de santé en Europe et aux Etats-Unis et les coûts directs annuels devraient tripler entre 2010 et 2030. (2)

Différentes causes peuvent en partie expliquer l'importance du nombre de maladies cardiovasculaires dans notre société. Une des premières causes potentielles est le sous-diagnostic des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes. On observe que l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ayant une incidence élevée d'environ 1/200 à 1/250 - soit 14 à 34 millions de patients atteints de cette maladie dans le monde- la pathologie est sous-diagnostiquée et mal prise en charge car la découverte d'une hypercholestérolémie est souvent fortuite. Une étude a estimé que moins de 1% des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sont diagnostiqués dans la plupart des pays, à quelques exceptions près. (4) Il est important d'améliorer cette prise en charge car le risque d'avoir une maladie coronaire prématurée est 20 fois plus élevée chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale non traitée par rapport à ceux indemnes de la maladie. (5) Le sous-diagnostic des hypercholestérolémies familiales est dû à la méconnaissance et la difficulté des médecins à reconnaître les signes de cette pathologie. En effet, une enquête réalisée sur des cardiologues aux Etats-Unis a montré que 80% d'entre eux ne connaissent pas la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale et 60% n'ont pas réalisé que la moitié des parents au premier degré du malade peuvent avoir la maladie. Moins de 30% ont reconnu l'hypercholestérolémie familiale dans un cas clinique. Les professionnels de santé ont des lacunes sur la connaissance du diagnostic, l'hérédité, la prévalence et les risques cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie familiale alors qu'elle est la dyslipidémie la plus

liée à la survenue d'évènements cardiovasculaires, représentant un coût important pour la société. (6)

Après l'étape du diagnostic, d'autres problèmes concernent la prise en charge des patients souffrant d'hypercholestérolémie. L'étude MONA LISA (2005-2007) réalisée sur 4832 sujets âgés de 35 à 74 ans dans 3 régions de France (Lille, Toulouse, Strasbourg) a démontré que trop peu de patients sont traités (seul 47% des sujets à haut risque cardiovasculaire ont un traitement) et ceux qui le sont n'atteignent pas les objectifs défini par la HAS : seulement 27,7% des sujets à haut risque traités atteignent le taux cible de LDL-C défini par l'ANSM. (7) Or, la perception des médecins sur leur respect des recommandations ne correspond pas à leur pratique. En effet, seulement 40 à 50% des patients traités atteignent véritablement leur taux de LDL-C cible tandis que 70 à 95% des médecins déclarent respecter les recommandations de bonnes pratiques. (8)

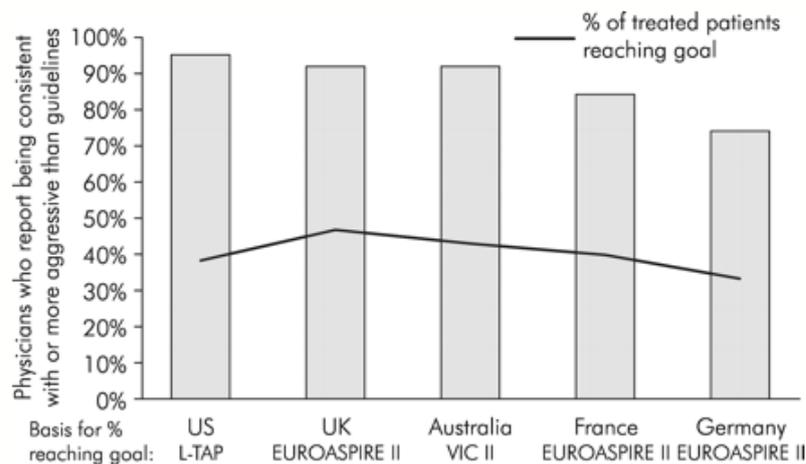


Figure 1 : Différences entre la perception des médecins et la réalité, concernant le respect des recommandations de bonnes pratiques et le traitement des patients.

Cette mauvaise prise en charge peut être liée à une prescription inadaptée des médecins, l'efficacité des thérapies disponibles ou une mauvaise observance des patients en lien avec la controverse des statines. En effet, le cholestérol ne semble pas être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire important par la population générale car une étude pour la fondation cœur artère réalisée sur 1000 personnes représentatives de la population française a montré que le cholestérol était seulement le 6^{ème} facteur de risque cité après l'activité physique, l'alimentation équilibrée, le tabac, l'alcool, l'hypertension artérielle et le stress.(9) L'étude REACT confirme ces observations en montrant que le cholestérol est cité après le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'obésité et le stress.(8)

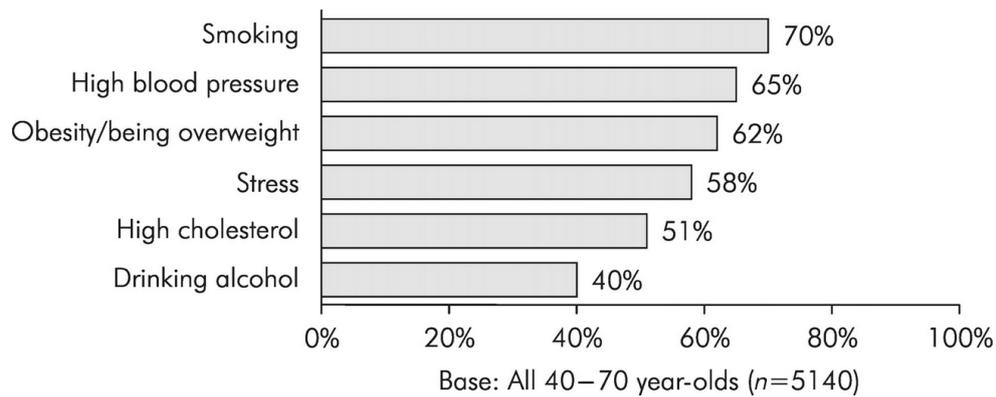


Figure 2 : Perception et connaissances des patients des facteurs de risques cardiovasculaires dans l'étude REACT

Le cholestérol n'étant déjà pas perçu comme un des facteurs de risque les plus importants, la diffusion dans les médias de campagnes contre les statines peut également impacter l'observance des patients. En effet, une étude danoise a évalué que ce type de campagne augmentait de 10% la probabilité d'arrêter le traitement.(10)

Néanmoins, des axes d'amélioration sont possibles et nécessaires car il a été démontré que plus de la moitié de la réduction de la mortalité cardiovasculaire depuis 30 ans est due à une modification dans la population générale de la prise en charge des facteurs de risque suivants : cholestérol, pression artérielle et le tabagisme.(2)

2. RAPPEL SUR L'HYPERCHOLESTEROLEMIE

2.1 Physiopathologie de l'hypercholestérolémie

2.1.1 Le cholestérol

Le cholestérol est une molécule appartenant à la famille des stérols de formule brute $C_{27}H_{45}OH$. Il est nécessaire au bon fonctionnement du corps humain car il remplit des rôles multiples. En effet, il a un rôle structural : composant des membranes cellulaires, un rôle fonctionnel : précurseur des hormones stéroïdes de l'organisme (hormones sexuelles, hormones surrénaliennes, vitamine D) et il permet également la formation des acides biliaires. Cependant, il peut également devenir toxique en cas d'excès (par anomalie du métabolisme ou par excès d'apport) en participant au processus d'athérosclérose.(11)

Son origine est double : exogène (1/3 vient des apports alimentaires, principalement des graisses animales) et endogène (2/3 est produit par biosynthèse hépatique principalement).

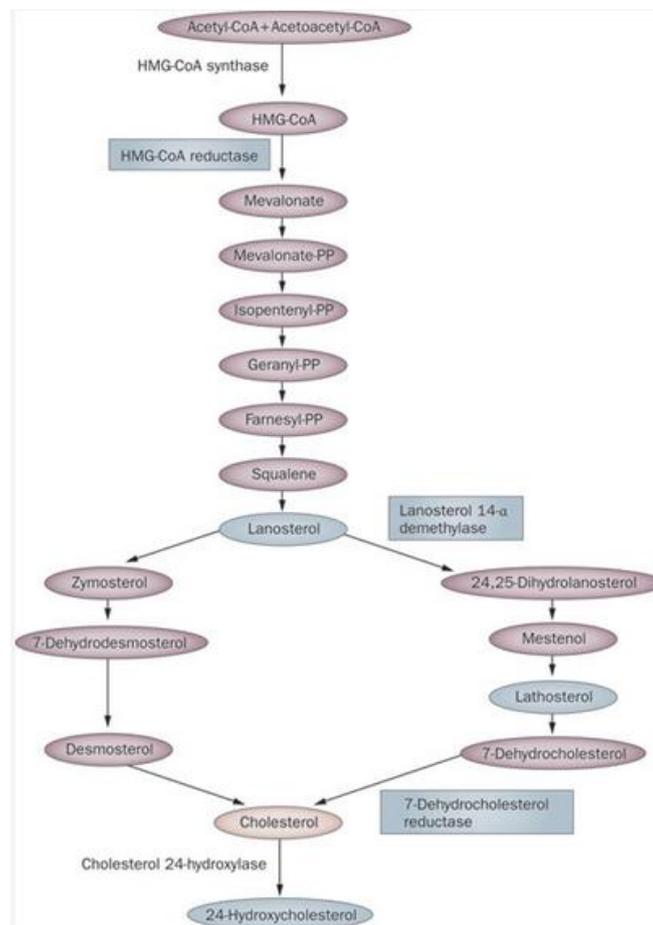


Figure 3 : Synthèse endogène du cholestérol (12)

Le cholestérol peut être sous forme estérifié ou libre. Il est transporté dans le plasma associé à des apoprotéines (AI, AII, B100, E...) en une structure appelée « lipoprotéine ». Cette association permet la circulation des lipides des organes producteurs (foie, intestin) aux organes utilisateurs (cœur, muscles squelettiques) ou de stockage (adipocytes), et la reconnaissance de la structure par les récepteurs cellulaires via la partie protéique. Il existe 5 classes principales de lipoprotéines caractérisées par leur densité, migration électrophorétique et leur composition en lipides et protéines :

- **Chylomicrons** : transporte les triglycérides alimentaires d'origine alimentaire vers les tissus de stockage.
- **VLDL** « very low-density lipoprotein »: assure la distribution des triacylglycérols d'origine hépatique.
- **IDL** « intermediary density lipoprotein » : se forme à la suite des VLDL, précurseurs de la formation des LDL.
- **LDL** « low-density lipoprotein » : se forme après l'action d'enzymes sur le VLDL et assure la distribution du cholestérol aux tissus.
- **HDL** « high-density lipoprotein » : assure l'épuration du cholestérol des tissus dans le foie.

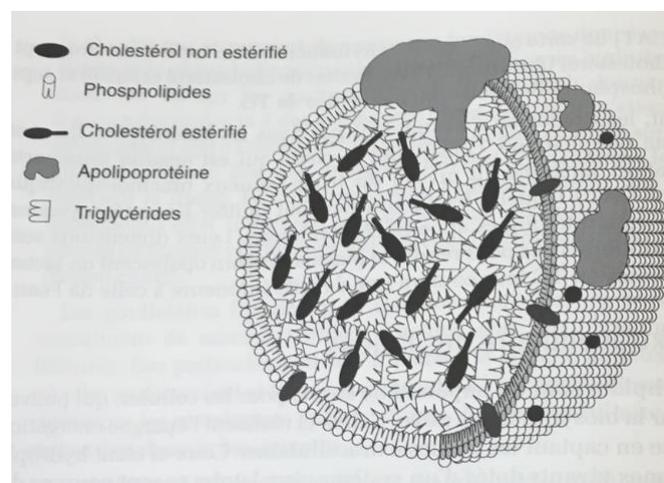


Figure 4 : Structure et composition générale d'une lipoprotéine (11)

Lipoprotéines	Taille (nm)	Densité	% de la masse totale					Apoprotéines
			CE	CL	TG	PL	Protéines	
Chylomicrons	75-1200	<0,98	3	1	90	4	2	A,B-48,C,E
VLDL	30-80	0,98-1,006	12	6	60	14	8	B-100,C,E
IDL	25-35	1,006-1,019	26	10	30	20	14	B-100,C,E
LDL	12-25	1,019-1,063	40	11	5	22	22	B-100
HDL	5-12	1,063-1,121	18	5	7	25	45	A,C,D,E

Tableau 1 : Classification des lipoprotéines (11)

Les lipoprotéines ont un rôle important dans les échanges lors du métabolisme du cholestérol. En effet, il existe trois voies : exogène, endogène, inverse, qui caractérisent les échanges de lipoprotéines entre les organes. Nous détaillerons principalement la voie endogène car elle est responsable des échanges de LDL-C – particule la plus athérogène.

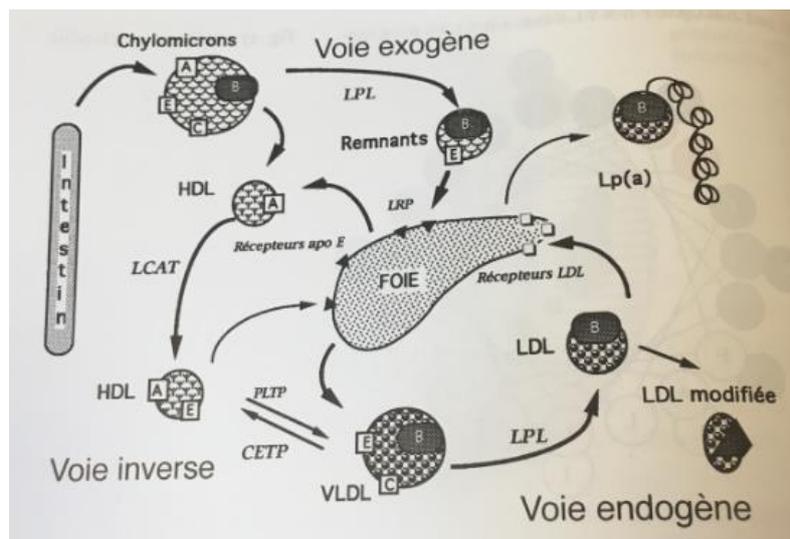


Figure 5 : Voies du métabolisme du cholestérol (11)

Le LDL-C est reconnu principalement par deux types de récepteurs :

- **Les LDL-R**, présents à la surface des cellules des tissus périphériques et du foie qui reconnaissent les apoprotéines B et E. Ces récepteurs captent le LDL-C puis sont internalisés dans des vésicules de clathrine afin de subir une dégradation lysosomale. Les récepteurs sont ensuite recyclés à la surface des hépatocytes pour capter d'autres particules de LDL-C. Il est à noter que l'augmentation de la concentration intracellulaire du cholestérol va entraîner trois actions principales (13) :

- ✓ une rétro-inhibition l'HMG CoA réductase via le facteur de transcription SREBP.
- ✓ une augmentation de la synthèse de l'enzyme ACAT qui favorise le stockage du cholestérol sous une forme estérifiée.
- ✓ une diminution du nombre de LDL-R présents à la surface de la cellule car l'inhibition de SREBP empêche la transcription du gène de synthèse de LDL-R.

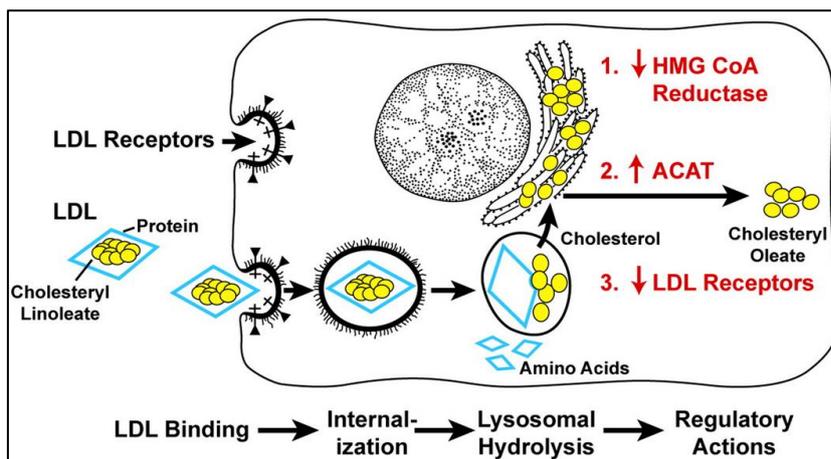


Figure 6 : Schéma de la régulation des LDL-R (13)

- **Les récepteurs « scavenger »** des LDL oxydés présents à la surface des macrophages. Ces récepteurs sont à l'origine de la théorie oxydative de l'athérosclérose. En effet, si le LDL-C ne peut plus être capté par les LDL-R du fait du mécanisme de rétro-inhibition, avec le temps, les particules vont être oxydées par des radicaux libres qui seront ensuite captés par ces récepteurs « éboueurs » qui ne bénéficient pas d'une rétro-inhibition par le taux de cholestérol intracellulaire. La conséquence de ce phénomène est une accumulation de LDL oxydé dans les macrophages qui se transforment ensuite en cellules spumeuses se déposant au niveau de l'endothélium et contribuant ainsi à la formation de la plaque d'athérome.

2.1.2 Les dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des pathologies à composante génétique et environnementale, dans lesquelles on observe une anomalie qualitative ou quantitative de certains lipides sanguins (triglycérides, cholestérol) et de leurs protéines de transport (lipoprotéines). On retrouve sous le terme « dyslipidémies », 3 phénotypes principaux dans la pratique courante : les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes (élévation

conjointe des triglycérides et du cholestérol). Il est important de distinguer ces différents types de dyslipidémies car selon le type, le traitement sera différent.

Les dyslipidémies peuvent être primaire (due à une anomalie génétique et à l'influence de facteurs environnementaux) ou secondaire (causée par d'autres pathologies ou médicament).

Il est très difficile de classer les dyslipidémies car différents phénotypes regroupent des génotypes multiples. Il n'y a pas de relation stricte génotype-phénotype et c'est pourquoi il existe différentes classifications des dyslipidémies. La classification de Fredrickson a été adoptée par l'OMS en 1970 et elle classe les dyslipidémies primaires en 5 phénotypes différents. On retrouve une hypercholestérolémie dans les types type IIa et IIb.

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Concentration plasmatique du cholestérol	Concentration plasmatique des triglycérides	Athérogénicité	Pourcentage des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rarement observée	< 1 %
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10 %
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40 %
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45 %
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Tableau 2 : Classification de Fredrickson (14)

- Le type IIa est une hypercholestérolémie dite pure car on observe uniquement une augmentation du LDL. Elle est due à une anomalie génétique et peut être monogénique ou polygénique. L'hypercholestérolémie pure est une des formes de dyslipidémie les plus athérogènes.
- Le type IIb est une forme d'hyperlipidémie mixte car on observe une augmentation conjointe du LDL et du VLDL mais également des triglycérides.

On distingue deux types d'hypercholestérolémie pure, une forme monogénique (hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote) et une forme polygénique plus fréquente due à l'influence de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux (principalement l'alimentation). En effet, divers facteurs environnementaux, modifiables ou non, vont influencer l'apparition d'une hypercholestérolémie, tels que l'âge, le sexe, l'excès de poids et une mauvaise alimentation (riche en graisses saturées).

Parmi les dyslipidémies familiales, nous allons plus particulièrement détailler l'origine de l'hypercholestérolémie familiale monogénique car c'est une pathologie connue mais sous-diagnostiquée avec des taux de LDL-C plus important que dans les formes polygéniques. Elle est due majoritairement à une mutation type perte de fonction du gène codant pour les LDL-R (90% des cas), mais peut également être due à une mutation type perte de fonction de l'apolipoprotéine B (5% des cas) ou gain de fonction de la protéine PCSK9 (environ 1% des cas). Elle se transmet sur le mode autosomique dominant. Dans l'hypercholestérolémie familiale, on distingue l'**hypercholestérolémie familiale homozygote** (les deux allèles sont mutés), rare et particulièrement mortelle - les malades survivent rarement après 30 ans - et l'**hypercholestérolémie familiale hétérozygote** (un seul allèle est muté) qui est beaucoup plus fréquente.(2,15,16)

	Prévalence	Gènes impliqués	Effets sur les lipoprotéines	Date d'apparition complications cardiovasculaires
HeFH (mutation d'un allèle)	1/200-250	LDLR, ApoB, PCSK9	Augmentation du LDL-C (2 fois la normale)	Avant 50-60 ans
HoFH (mutation des deux allèles)	1/160 000-320 000	LDLR, ApoB, PCSK9	Augmentation très importante du LDL-C (6 à 8 fois la normale)	Avant 20 ans

Tableau 3 : Caractéristiques des hypercholestérolémies familiales

2.1.3 Le diagnostic

Les découvertes des dyslipidémies sont souvent fortuites. Il faut penser à l'hypercholestérolémie familiale lorsque que le patient a un taux élevé de cholestérol total et de LDL-C depuis l'enfance, lorsqu'il a une histoire familiale d'infarctus du myocarde à un jeune âge et des taux élevés de LDL-C, si il a développé une maladie coronarienne à un jeune âge, ou si il présente des signes cliniques (dépôts de cholestérol visibles).

L'analyse est basée sur un interrogatoire de l'histoire personnelle du patient et de ses antécédents familiaux, un examen physique (IMC, obésité, dépôts visibles à l'œil nu) et un examen biologique (dosage et aspect du sérum).

- L'hypercholestérolémie est une maladie silencieuse et évolutive avec peu de signes cliniques visibles mais des conséquences sous-jacentes et à long terme importantes : AVC, AOMI, infarctus du myocarde. Cependant, certains signes cliniques peuvent

apparaître dans les formes graves lorsqu'il y a un taux de cholestérol élevé sur du long terme et ainsi aider au diagnostic. Ils résultent principalement du dépôt de cholestérol dans les tissus périphériques. En effet, L'excès de LDL-C s'accumule principalement au niveau de la peau, des tendons et des yeux.(16,17)

- ✓ **Xanthome** : Formation cutanée, papuleuse ou nodulaire, caractérisée par sa coloration jaunâtre ou orangée et constituée de cellules histiocytaires macrophagiques spumeuses, chargées de lipides et surtout de caraténoïdes. Le xanthome tendineux est une forme particulière de xanthome se présentant comme des épaissements plus ou moins nodulaires des tendons. Le plus fréquent est le xanthome tendineux retrouvé au niveau du tendon d'Achille et des extenseurs des doigts, il est un signe spécifique et caractéristique de l'hypercholestérolémie familiale.
- ✓ **Xanthélasma** : Petits dépôts cutanés jaunâtres de cholestérol, plus ou moins surélevés dans la région interne des paupières, parfois confluent en nappes.
- ✓ **Arc cornéen** (gérontoxon): Anneau cornéen gris opaque de surcharge lipidique en périphérie de la cornée à la jonction sclérocornéenne. Il peut être complet mais est souvent limité à la partie supérieure de l'iris. S'il est observé avant 45ans, il faut penser au diagnostic d'hypercholestérolémie familiale.



Figure 7 : Signes cliniques visibles de l'hypercholestérolémie familiale (18)

- L'examen biologique est nommé « Exploration d'une anomalie lipidique » (EAL). Cet examen est effectué lors d'une prise de sang à jeun où l'on dose le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les triglycérides. Le LDL-cholestérol en est déduit par la formule

de Friedewald. Cette formule est applicable seulement si les triglycérides sont <3,4g/L, sinon il faut le calculer par méthode directe.(19)

Formule de Friedewald: $LDL-C \text{ (g/L)} = \text{Cholestérol total} - HDL-C - (TG/5)$

En l'absence de facteurs de risques cardiovasculaires, le bilan est anormal si :

- ✓ **LDL-C > 1,60g/L (4,1 mmol/L)**
- ✓ **HDL-C < 0,40g/L (1 mmol/L)**
- ✓ **TG > 1,50g/L (1,7 mmol/L)**

- Le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale est basé principalement sur l'association de critères biologiques, cliniques, génétiques et d'antécédents familiaux. Différentes matrices sont utilisées pour faire ce diagnostic : la matrice DCLN est recommandée par l'EAS/ ESC mais cela peut également être effectué en suivant la matrice Simon Broome ou la matrice US MEDPED. (cf. annexe 1)

Il est important d'effectuer un génotypage pour diagnostiquer les autres membres de la famille lorsque le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale est posé.

2.2 Les conséquences de l'hypercholestérolémie

2.2.1 Les facteurs de risque cardiovasculaire

Il existe différents types de facteurs de risque cardiovasculaire¹ qui vont influencer la probabilité d'apparition d'un évènement cardiovasculaire:

- L'état physiologique (âge, sexe masculin, hérédité athéromateuse)
- L'état pathologique (HTA, dyslipidémie, diabète)
- Les habitudes de vie (tabac, alimentation riche en graisses saturées, sédentarité)

Ces facteurs de risque peuvent être soit modifiables soit non modifiables :

¹ Les facteurs de risque cardiovasculaire sont des facteurs pour lesquels l'exposition du patient à ce facteur augmente le risque de survenue de la maladie cardiovasculaire alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue le risque.

Les facteurs de risque cardiovasculaire	
Non Modifiables	Age (>50 ans chez l'homme et >60 ans chez la femme)
	Sexe (risque plus élevé chez l'homme par rapport à la femme pré-ménopausée)
	Antécédents familiaux (infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du 1 ^{er} degré masculin, infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1 ^{er} degré de sexe féminin, AVC précoce <45 ans)
Modifiables	Tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
	Hypertension artérielle ($\geq 140/90$ mmHg)
	Diabète (traité ou non)
	Dyslipidémie (LDL-C >1,60g/L et HDL-C <0,40g/L)
	Sédentarité
	Obésité
	Alimentation non saine (riche en graisses saturées et en sucre)

Tableau 4 : Résumé des facteurs de risque cardiovasculaires (20)

Les dyslipidémies sont donc un facteur de risque de développer des évènements cardiovasculaires et parmi ces dernières principalement l'hypercholestérolémie pure car elle est une des dyslipidémies ayant le potentiel athérogène le plus important. De plus, il est à noter que certains facteurs de risque peuvent influencer l'apparition d'autres facteurs de risque.

2.2.2 Corrélation entre le taux de cholestérol et la survenue d'évènements cardiovasculaires

Le LDL-C étant la fraction la plus athérogène du cholestérol total, la conséquence d'une augmentation de la concentration du LDL-C dans le sang est la survenue potentielle d'évènements cardiovasculaires. En effet, plusieurs études sur le sujet ont mis en évidence une corrélation entre le taux de LDL-C et la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les premières études épidémiologiques remontent aux années 50 avec deux études importantes : l'étude de Framingham et l'étude MRFIT. L'étude MRFIT a été réalisée sur

plus de 360 000 hommes âgés de 35 à 57 ans. Cette étude souligne la relation continue et proportionnelle entre le taux de cholestérol et la mortalité coronarienne. (21)

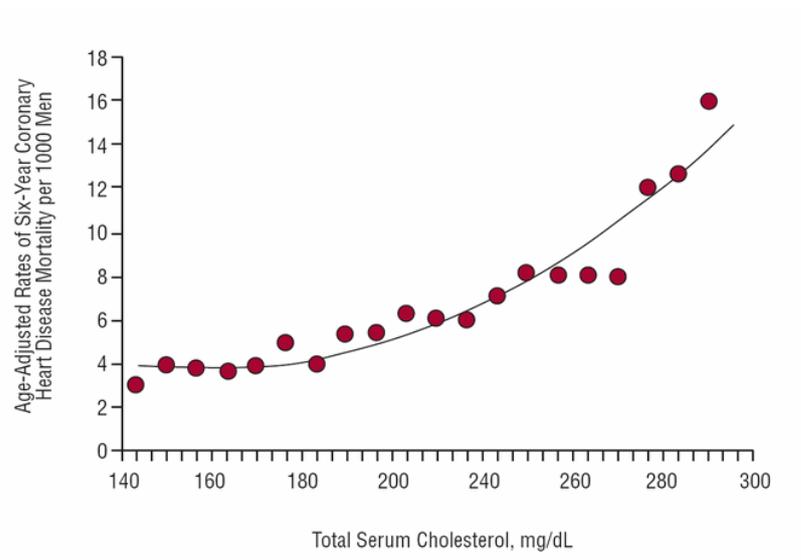
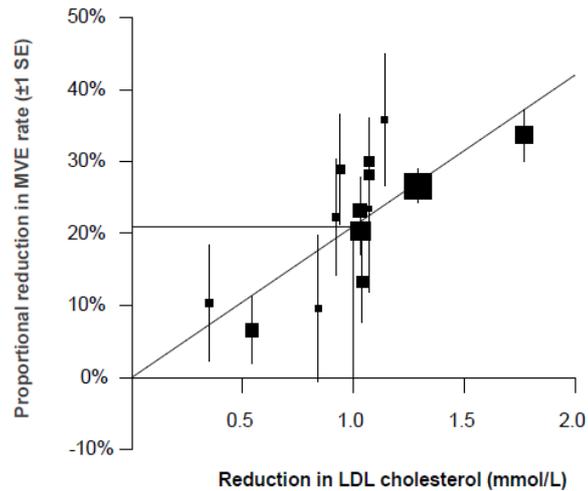


Figure 8 : Relation entre le taux de cholestérol et la probabilité de mortalité à 6 ans d'une maladie coronarienne chez les hommes de 35 à 57 ans (Etude MRFIT)

Stamler a réalisé une étude sur trois cohortes prospectives de jeunes hommes âgés de 18 à 39 ans (CHA, PG et MRFIT) dont le but est de montrer la relation entre le taux de cholestérol plasmatique et la mortalité à long terme due à une maladie coronarienne ou cardiovasculaire et la mortalité toutes causes. Il a été observé que le risque de décès due à une maladie coronarienne était multiplié par 2,15 à 3,63 et celui de décès d'une maladie cardiovasculaire par 2,10 à 2,87 chez les personnes ayant un taux de cholestérol ≥ 240 mg/dL par rapport à ceux qui avaient un taux de cholestérol < 200 mg/dL. De plus, l'espérance de vie des patients avec un taux de cholestérol < 200 mg/dL était rallongée de 3,8 à 8,7 ans. (22)

Une méta-analyse réalisée par le CTT a même démontré récemment que l'abaissement de 1mmol/L (39mg/dL) du taux de LDL-C sous statines, correspond à une réduction de 22% du risque relatif² de faire un évènement cardiovasculaire majeur à un an. (23)

² Le risque relatif est le risque d'un individu ou d'une population donnée comparé au risque d'un individu ou d'une population de référence.



Lancet 2005; 366: 1267-78

CTT Collaboration

Figure 9 : Relation entre la réduction d'évènements cardiovasculaires majeurs et la réduction moyenne absolue de LDL-C dans 14 essais cliniques de statines

Nous allons voir maintenant plus précisément le phénomène à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires et le rôle du cholestérol dans ces pathologies.

2.2.3 La contribution au phénomène de l'athérosclérose

D'après la définition de l'OMS de 1958, l'athérosclérose est « le résultat de l'association de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniements du média ». C'est une maladie dynamique qui évolue au fil des années de manière silencieuse. Elle touche l'aorte, les artères coronaires, les artères cérébrales et les artères des membres, principalement au niveau des bifurcations et courbures (perturbation du flux sanguin). L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle. En réponse à divers stimuli mécaniques, chimiques et infectieux, la paroi des vaisseaux subit un phénomène de dysfonction endothéliale. Il en résulte l'augmentation de la perméabilité endothéliale entraînant une accumulation de LDL-C dans l'intima où les particules sont oxydées par des radicaux libres (via les acides gras polyinsaturés). Les cellules endothéliales activées recrutent alors des monocytes via des molécules d'adhésion qui vont se transformer en macrophages dans l'intima. Ces macrophages vont alors capter les LDL-C oxydés par le biais de leurs récepteurs scavengers et par l'accumulation de cholestérol se transformer en cellules spumeuses. Ces dernières vont sécréter des cytokines inflammatoires qui vont

entretenir la réaction inflammatoire et permettre le recrutement des cellules musculaires lisses de la média qui vont migrer et proliférer vers la partie supérieure de l'intima. Les LDL oxydés étant cytotoxiques, les cellules spumeuses vont mourir et ainsi former un noyau lipidique extracellulaire. Les cellules musculaires ayant migré vont former une chape fibreuse autour de ce noyau lipidique et l'isoler de la lumière de l'artère. La plaque peut se transformer soit en plaque stable soit en plaque instable selon l'accumulation de lipides et l'épaisseur de la chape fibreuse.(24)

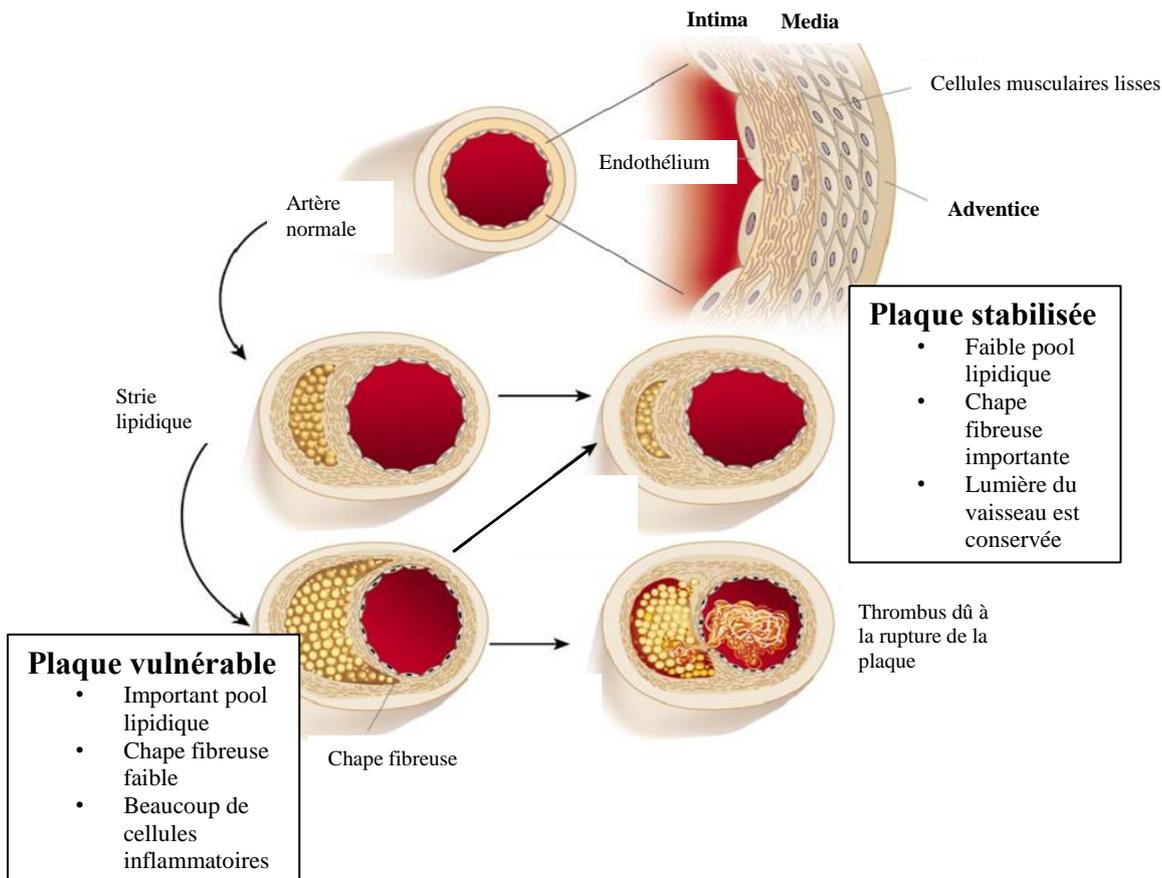


Figure 10 : Evolution de la plaque d'athérome (25)

Si la plaque est vulnérable, elle peut se rompre à la suite de contraintes mécaniques ou de facteurs infectieux agissant sur l'endothélium. L'ulcération et la mise à nu du sous-endothélium entraîne une agrégation plaquettaire provoquant la formation d'un thrombus. Soit ce dernier est stabilisé et incorporé dans l'athérome entraînant un phénomène ischémique (occlusion partielle de l'artère) soit il évolue vers un accident aigu (occlusion totale de l'artère ou embolie si le thrombus migre vers une autre localisation).

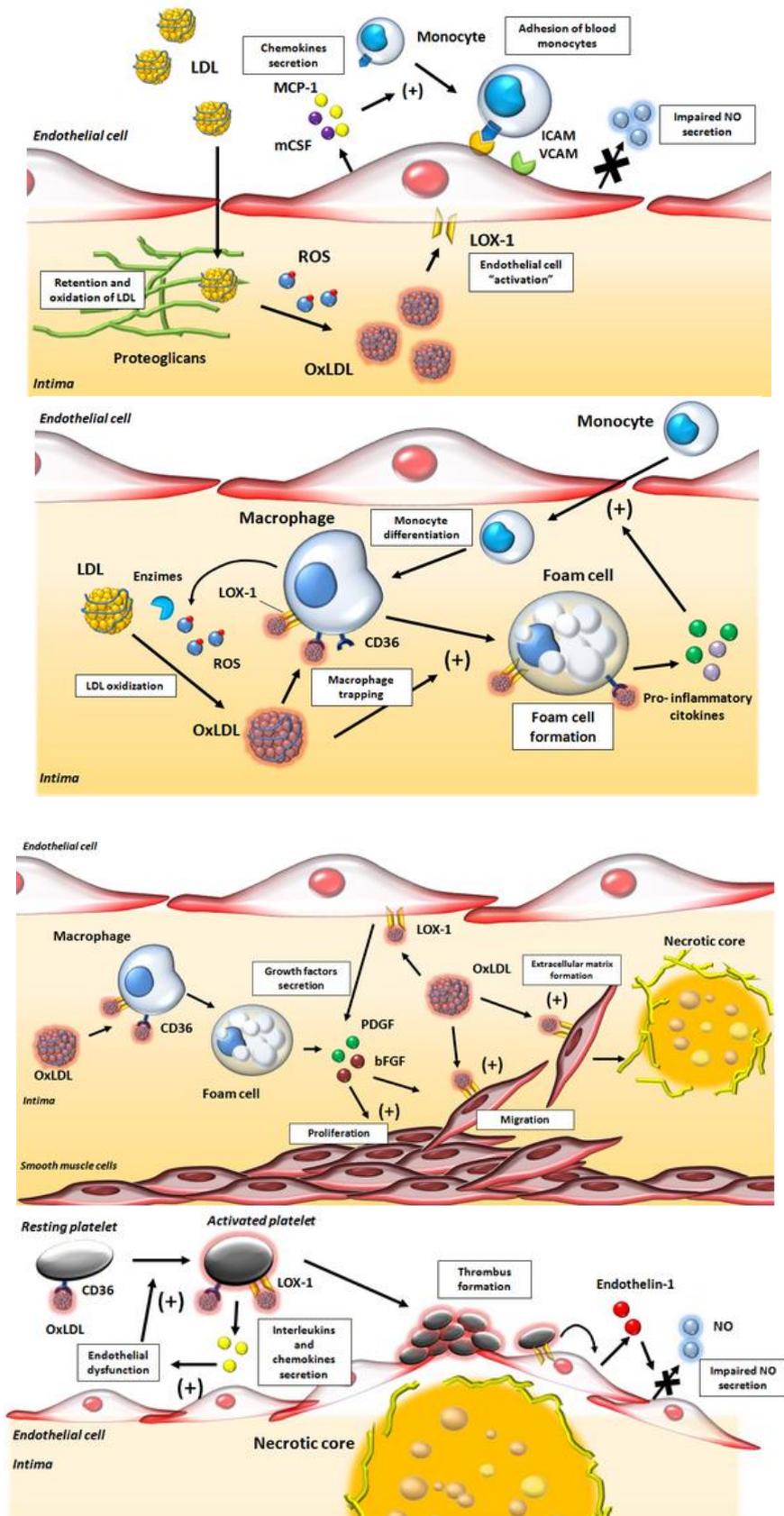


Figure 11 : Résumé des étapes de formation et de l'évolution de la plaque d'athérome (26)

Les lésions ont été classées par Stary en 1989 en 8 types différents (17):

Classification de STARY			
Type I	Macrophages spumeux isolés	Lésion initiale avec présence de cellules spumeuses éparses dans l'intima	Lésions précoces
Type II	Strie lipidique	Stries et ponctuations graisseuses avec regroupement de cellules spumeuses en amas, devenant visible à l'œil nu	
Type III	Préathérome	Pré-athérome avec apparition d'un dépôt extracellulaire de lipides	Lésions intermédiaires
Type IV	Athérome	Athérome avec délimitation du cœur lipidique	Lésions avancées
Type V	Plaque athéroscléreuse	Fibro-athérome ou plaque mûre non compliquée, avec définition nette de la chape fibreuse enchâssant le cœur lipidique	
Type VI	Plaque athéroscléreuse compliquée	Fibro-athérome compliqué avec rupture de plaques VIa (plaque avec thrombus et hématome), VIb (plaque avec thrombus), VIc (plaque avec hématome)	
Type VII	Plaque fibreuse	Lésion calcifiée avec un dépôt calcique important dans l'intima	
Type VIII		Lésion fibreuse avec prédominance marquée de la sclérose sur le dépôt lipidique qui peut être tout à fait absent	

Tableau 5 : Classification des lésions athéromateuses d'après Stary

2.2.4 Les conséquences de l'athérosclérose

Les maladies cardiovasculaires sont définies par la HAS comme des pathologies liées à l'athérosclérose. En conséquence, deux types de phénomènes peuvent apparaître : une ischémie chronique (angor stable, claudication intermittente) ou des accidents aigus (infarctus du myocarde, AVC, AOMI) pouvant entraîner le décès du patient ou un handicap important chez ce dernier.(27–30)

- **Manifestations cardiaques** : ce sont des maladies coronaires qui selon le degré d'obstruction n'entraînent pas les mêmes pathologies :
 - ✓ Angor (angine de poitrine stable) : obstruction partielle des artères coronaires entraînant une hypoxie par diminution d'apport d'oxygène. 90%

des cas d'angor sont dus à l'athérosclérose. La prévalence de l'angor est de 10 à 12% chez les femmes et 12 à 14% chez les hommes âgés de 65 à 84 ans.

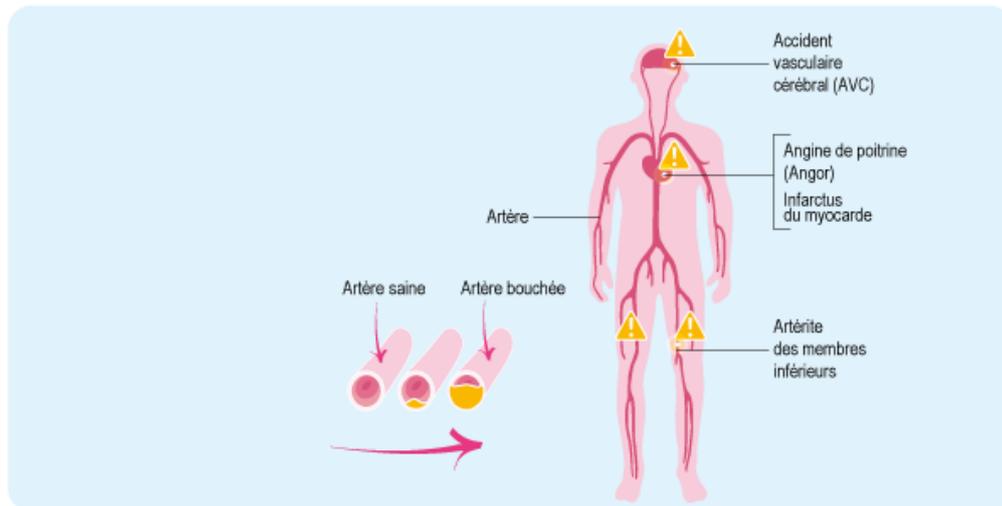
- ✓ Infarctus du myocarde : obstruction totale d'une artère coronaire qui entraîne une nécrose du muscle cardiaque. 120 000 patients en France sont atteints d'un infarctus chaque année. 10% en décèdent dans l'heure et 15% au cours de la première année.

➤ **Manifestations cérébrovasculaires:**

- ✓ AIT (accident ischémique transitoire) : ischémie des artères irriguant le cerveau entraînant un déficit neurologique transitoire. Il peut faire craindre la survenue d'un AVC ultérieur.
- ✓ AVC ischémique : obstruction totale d'une artère irriguant le cerveau entraînant une nécrose des territoires cérébraux. L'AVC ischémique représente 80% des cas d'AVC. 130 000 nouveaux cas apparaissent chaque année en France dont 500 000 souffrent de conséquences lourdes. L'AVC est la première cause d'handicap chez l'adulte. L'âge moyen de survenue est de 73 ans, mais 25% des AVC surviennent chez les personnes âgées de moins de 65 ans.

➤ **Manifestations périphériques** (artérite oblitérante des membres inférieurs) : obstruction partielle ou totale d'artères des membres inférieurs qui irriguent la jambe, le pied et la cuisse. 90 à 95% des cas sont dus à l'athérosclérose. 3% de la population française est atteinte d'une artérite des membres inférieurs. Elle est plus souvent retrouvée chez les hommes et fortement liée aux facteurs de risque cardiovasculaire.

- ✓ Claudication intermittente : ischémie d'effort, survient à la marche et disparaît en quelques minutes au repos.
- ✓ Ischémie permanente aigue du membre inférieur : obstruction totale d'une artère entraînant une nécrose du membre conduisant à l'amputation si elle n'est pas prise en charge rapidement.



©cnamts 2010

Figure 12 : Localisation des conséquences cardiovasculaires de l'athérosclérose (20)

3. LES PRINCIPALES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE

Dans les maladies cardiovasculaires, on retrouve deux types de traitements :

- ✓ traitement curatif quand il y a eu un évènement (antiagrégant plaquettaire, thrombolytiques, correction de l'anomalie par angioplastie, chirurgie vasculaire).
- ✓ traitement préventif (prise en charge des facteurs de risque).

Dans les traitements préventifs, on peut prescrire un traitement soit en prévention primaire chez les individus indemnes de la maladie soit en prévention secondaire chez les patients ayant déjà eu un accident cardiovasculaire. D'après les guidelines de l'ESC/ EAS (1), la prévention cardiovasculaire est définie comme un mélange coordonné d'actions soit à l'échelle de la population soit à l'échelle de l'individu, qui visent à éradiquer, éliminer ou minimiser l'impact des maladies cardiovasculaires et de leurs handicaps associés. Aujourd'hui de nombreux patients survivent à leur premier évènement cardiovasculaire d'où l'importance de la prévention secondaire chez les patients à haut risque.

L'objectif principal de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire par l'intermédiaire de la diminution proportionnelle du taux de cholestérol sanguin lié aux LDL.

La relation proportionnelle entre le taux de LDL-C et la survenue d'évènements cardiovasculaire impose de calculer le risque cardiovasculaire du patient afin de définir l'objectif thérapeutique à atteindre (taux de LDL-C).

L'objectif de ces recommandations est de définir qui doit être traité, avec quel traitement et à quelle intensité.

3.1 Recommandations françaises de l'ANSM et HAS

Les dernières recommandations françaises en matière de dyslipidémie ont été publiées en 2005 par l'Afssaps (nouvellement ANSM). Du fait de l'obsolescence de ces recommandations et la publication récente de recommandations américaines et européennes, un travail a été demandé à la HAS et une note de cadrage³ a été émise par la HAS en juin 2015.(31)

³ Feuille de route pour l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques.

3.1.1 L'évaluation du risque cardiovasculaire

Il n'existe actuellement pas d'outil validé de calcul du risque cardiovasculaire en France permettant d'estimer le pourcentage du risque de faire un évènement cardiovasculaire. L'évaluation du risque est basée sur l'addition des facteurs de risque cardiovasculaire que présente le patient en plus de sa dyslipidémie.

- Ces facteurs de risque sont les suivants:
 - ✓ **Age** (homme ≥ 50 ans, femme ≥ 60 ans).
 - ✓ **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce** (infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin, infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin).
 - ✓ **Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.**
 - ✓ **Hypertension artérielle permanente traitée ou non.**
 - ✓ **Diabète de type II traité ou non.**
 - ✓ **HDL-C < 0,40g/L (1,0 mmol/L).**

- Il existe également un facteur protecteur défini par un taux de HDL-C $\geq 0,60$ g/L (1,5 mmol/L), il faut alors soustraire ce facteur au score de risque.

A la suite du calcul du nombre de facteurs de risque associé à la dyslipidémie, trois types de risques peuvent être défini :

- **Risque faible** : aucun facteur de risque n'est associé à la dyslipidémie
- **Risque intermédiaire** : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie
- **Risque élevé** : antécédents de maladies cardiovasculaires ou risques équivalents.

3.1.2 La définition des objectifs thérapeutiques

Lorsque le risque a été évalué, des objectifs peuvent être fixés. Il est à noter que dans le cas de la prévention primaire, le taux de LDL-C cible est défini selon le nombre de facteurs de risque mais lorsqu'on est dans le cas d'une prévention secondaire, les patients sont d'emblée considérés à haut risque cardiovasculaire avec un taux de LDL-C cible à atteindre < 1,0g/L.

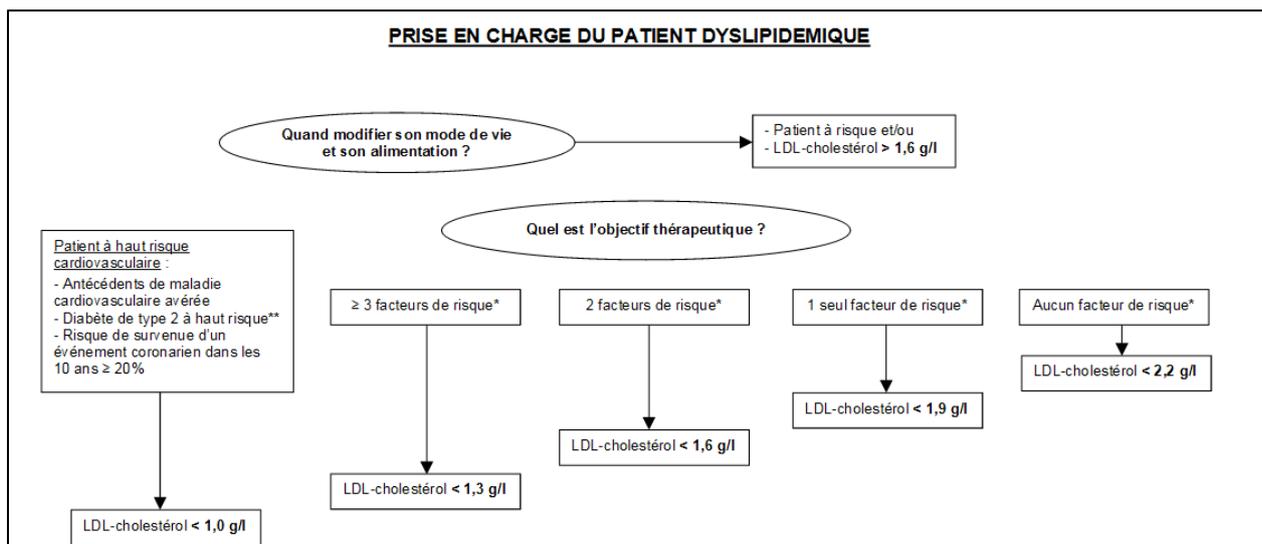


Figure 13 : Objectifs thérapeutiques en fonction du nombre de facteurs de risque, définis par l'Afssaps en 2005(32)⁴

Lorsqu'une hypercholestérolémie a été détectée, les recommandations françaises indiquent de respecter des règles hygiéno-diététiques pendant 3 mois. Si le taux de LDL-C prévu est atteint il faut continuer les règles hygiéno-diététiques, sinon il faut être traité par une statine en première intention et il est possible d'associer en deuxième intention la cholestyramine, l'ézétimibe ou les fibrates.

⁴ Un diabète de type II à haut risque est défini soit par une atteinte rénale soit par au moins deux facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-C < 0,40 g/L, microalbuminurie (>30mg/24h).

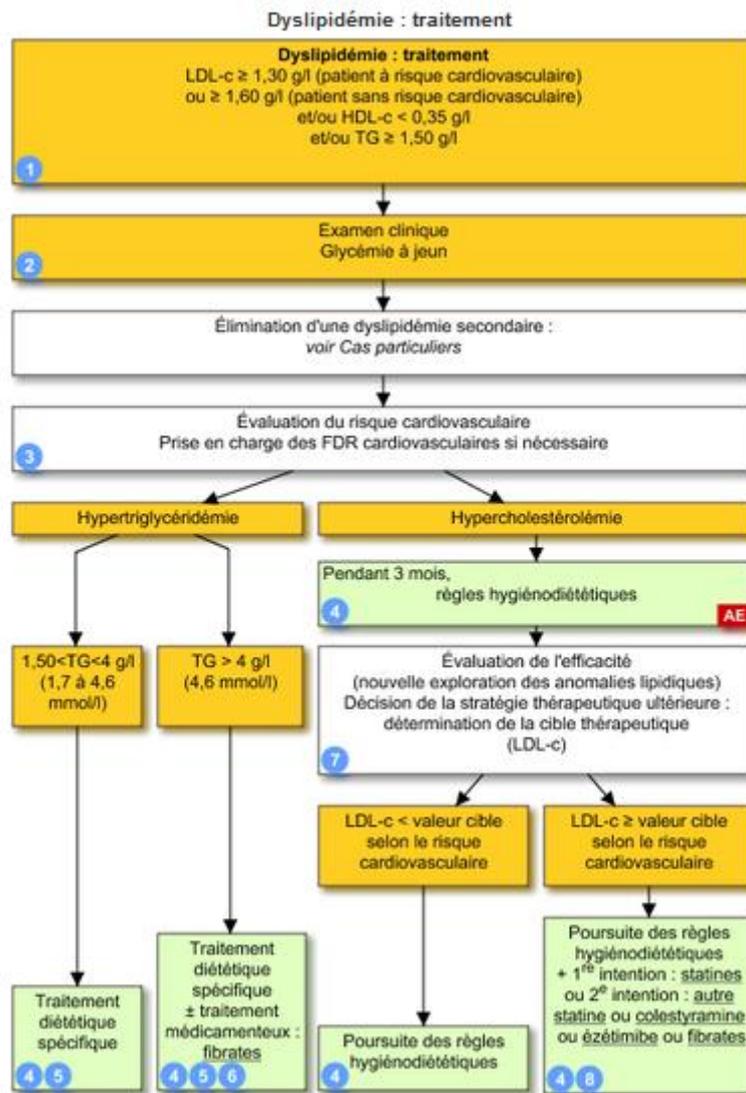


Figure 14 : Stratégie de prise en charge d'une hypercholestérolémie en France (33)

3.2 Recommandations européennes de l'EAS/ESC

3.2.1 L'évaluation du risque cardiovasculaire

Les sociétés savantes ESC et EAS recommandent l'utilisation de la matrice SCORE en Europe car elle peut être ajustée pour chaque type de population.(2) Elle permet d'estimer à 10 ans le risque de premier évènement cardiovasculaire fatal (AVC, infarctus du myocarde, AOMI, mort subite) d'après le sexe, l'âge (adultes >40 ans), la pression artérielle systolique, le taux de cholestérol total et le statut tabagique. Deux tableaux ont été développés selon les régions européennes à faible ou à haut risque cardiovasculaire.

Il n'est pas utile d'utiliser la matrice SCORE lorsque le patient a déjà eu un évènement cardiovasculaire, a un diabète de type I ou II, des niveaux très élevés de facteurs de risque individuels ou une insuffisance rénale chronique modérée à sévère car il est classé d'emblée comme un patient à risque élevé ou à risque très élevé.

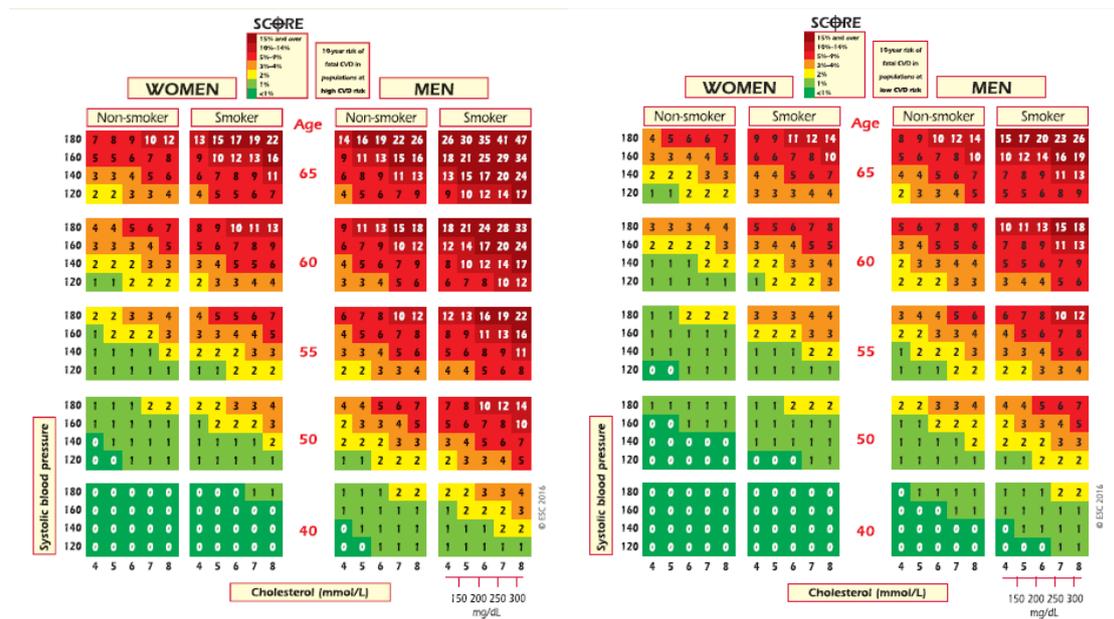


Figure 15 : Matrice SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire (à gauche pour les régions à haut risque et à droite pour les régions à faible risque⁵)

Le risque est estimé uniquement sur les évènements mortels pour un meilleur recalibrage et une meilleure transposition entre les pays. Cependant, si l'on souhaite obtenir le risque total (somme des évènements mortels et non mortels), il faut multiplier ce risque par trois chez un homme et par quatre chez une femme.

4 niveaux de risque sont définis en se basant exclusivement sur la matrice SCORE:

- ✓ **Risque faible** : SCORE <1% de développer une maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans.
- ✓ **Risque modéré** : SCORE ≥1 et <5% de développer une maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans.
- ✓ **Risque élevé** : SCORE ≥5% et <10% de développer une maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans.
- ✓ **Risque très élevé** : SCORE >10% de développer une maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans.

⁵ La France est considérée comme une région à faible risque.

Very high-risk	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. • DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia. • Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.
High-risk	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. • Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.
Moderate-risk	SCORE is ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.
Low-risk	SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.

Figure 16 : Les différents niveaux de risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'EAS/ESC

3.2.2 La définition des objectifs thérapeutiques

D'après les recommandations européennes des sociétés savantes EAS et ESC, il y a différents objectifs de LDL-C à atteindre selon le niveau de risque.

- ✓ Pour les patients à **risque cardiovasculaire très élevé**, le taux de LDL-C doit être **inférieur à 0,70g/L** (1,8mmol/L).
- ✓ Pour les patients à **risque cardiovasculaire élevé**, le taux de LDL-C doit être **inférieur à 1,0g/L** (2,6mmol/L).
- ✓ Pour les patients à **risque cardiovasculaire faible ou modéré**, le taux de LDL-C doit être **inférieur à 1,15 g/L** (3,0mmol/L).

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on whole grain products, vegetables, fruit and fish.
Physical activity	2.5–5 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg ^a
Lipids	<p>Very high-risk: LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline^b is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).</p> <p>High-risk: LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline^b is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).</p> <p>Low to moderate risk: LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL).</p> <p>Non-HDL-C secondary targets are <2.6, 3.4 and 3.8 mmol/L (100, 130 and 145 mg/dL) for very high-, high- and moderate-risk subjects, respectively.</p> <p>HDL-C: no target, but >1.0 mmol/L (40 mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (48 mg/dL) in women indicates lower risk.</p> <p>TG: no target but <1.7 mmol/L (150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.</p>
LDL-C is the primary target^c	
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

Figure 17 : Objectifs de traitements à atteindre pour la prévention cardiovasculaire

Le niveau de risque et le taux de LDL-C du patient vont conditionner la prise en charge hypolipémiante du patient par la suite. En effet, si les taux de LDL-C cibles ne sont atteints, il est recommandé d'abord de suivre des règles hygiéno-diététique et ensuite d'envisager un traitement hypolipémiant ou de faire les deux en parallèle chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et très élevé.

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	I/a/A
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention			
Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A	I/A

Figure 18 : Interventions thérapeutiques selon le risque SCORE et le taux de LDL-C

Lorsqu'un traitement hypolipémiant est mis en place, l'EAS et l'ESC recommandent d'instaurer un traitement par statine pour commencer et dans le cas où l'objectif n'est pas atteint d'ajouter un inhibiteur de l'absorption du cholestérol ou une résine chélatrice des acides biliaires. Enfin, en dernière ligne, chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé, il est possible d'envisager un inhibiteur de la PCSK9.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

Figure 19 : Stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie d'après les recommandations de l'EAS/ESC

3.3 Recommandations américaines de l'AHA/ACC

3.3.1 L'évaluation du risque cardiovasculaire

Les sociétés savantes américaines AHA et ACC recommandent d'utiliser l'outil *Pooled Cohort Equations* qui correspond à l'estimation du risque de survenue du premier événement cardiovasculaire mortel ou non mortel (infarctus du myocarde et AVC fatal ou non) à 10 ans.(34) A la différence de la matrice SCORE, la variable race est ici prise en compte pour être plus représentatif de la population américaine. En effet, cet outil a été validé sur les populations blanche et noire américaines âgés de 40 à 79 ans. L'outil n'a pas pu être validé sur les populations hispanique et asiatique américaines car il n'y avait pas assez de personnes issues de ces ethnies incluses dans l'étude. Par défaut, il faut se baser sur la matrice de la population blanche malgré une surestimation du risque possible.

Les critères qui permettent ensuite de calculer le risque selon le sexe et la race sont l'âge, le cholestérol total, le taux de HDL-C, la valeur de la pression artérielle systolique en précisant si elle est traitée ou non, la présence d'un diabète et enfin le statut tabagique. Le pourcentage de risque est évalué ensuite à partir d'une équation.

L'évaluation du risque cardiovasculaire selon le *Pooled Cohort Equations*, ne permet pas de définir des catégories de niveau de risque, mais le calcul du risque permet d'orienter l'intensité du traitement par statines principalement pour deux populations spécifiques que nous allons voir plus précisément dans la partie 2.3.2 qui sont les patients n'ayant jamais eu d'évènement cardiovasculaire et ceux atteints d'un diabète.

3.3.2 La définition des objectifs thérapeutiques

Les recommandations des sociétés savantes américaines sont basées principalement sur des essais cliniques et des méta-analyses de statines. Les recommandations de 2013 ont identifié 4 groupes principaux de patients qui peuvent tirer bénéfice d'un traitement par statines et ont défini l'intensité du traitement selon les groupes.(35) Les dernières recommandations de 2016 élargissent le spectre de traitement aux autres hypolipémiants.(36)

Les quatre groupes identifiés qui bénéficieraient le plus d'un traitement par statines sont les suivants :

- Patient ≥ 21 ans, n'ayant pas eu d'évènement cardiovasculaire clinique (SCA, antécédent d'infarctus du myocarde, angor stable ou instable, revascularisation coronaire ou artérielle, AVC, AIT, AOMI d'origine athérosclérotique).
- **Patient ≥ 21 ans, sans évènement cardiovasculaire clinique, avec un taux de LDL-C ≥ 190 mg/dL** (hypercholestérolémie familiale) non due à des causes secondaires modifiables.
- Patient âgé de 40 à 75 ans, avec un diabète et un taux de LDL-C compris entre 70 et 189mg/dL sans évènement cardiovasculaire clinique.
- Patient âgé de 40 à 75 ans sans évènement cardiovasculaire clinique ni diabète, mais avec un taux de LDL-C compris entre 70 et 189mg/dL et un risque à 10 ans de faire un évènement cardiovasculaire $\geq 7,5\%$ selon l'outil *Pooled Cohort Equations*.

Si le patient ne correspond pas à un des groupes ci-dessus, la décision du médecin d'instaurer un traitement doit être réalisée selon le contexte et en accord avec le patient.

Dans les recommandations de 2013, aucune valeur cible de LDL-C à atteindre n'est mentionnée comme objectif thérapeutique pour ces quatre groupes. La raison avancée par les experts de l'ACC et l'AHA est qu'il n'existe pas suffisamment d'essais cliniques randomisés portant sur la titration du traitement par statine pour atteindre des taux cibles. Il est mentionné uniquement dans les recommandations des pourcentages de réduction de LDL-C à atteindre selon la dose de statines prise. En effet, à fortes doses de statines, une réduction de 50% de LDL-C doit-être atteinte par rapport à la valeur de base et pour les faibles à moyennes doses de statines, 30 à 50% de réduction de LDL-C doit être atteint. (cf. annexe 2)

Dans les recommandations de 2016, les experts ont remarqué que selon l'intensité du régime de statines, les patients avaient tendance à atteindre certains taux de LDL-C précis : LDL-C<0,70mg/dL ou LDL-C<100mg/dL. Ils en ont conclu que les patients sous statines ne connaissant pas leur taux de LDL-C de base doivent atteindre un taux de LDL-C<100mg/dL sous doses élevées de statines. Si ce taux n'est pas atteint, alors le traitement n'est pas assez efficace et une thérapie additionnelle est possible.

Figure 2. Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention

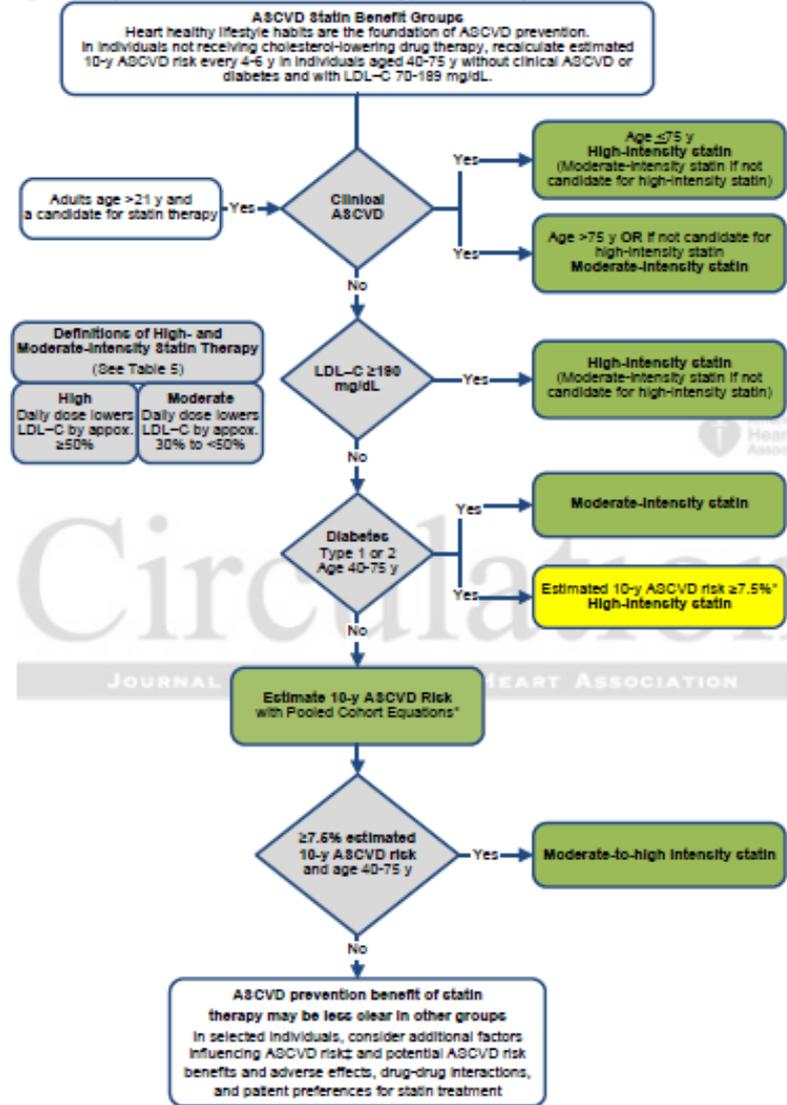


Figure 20 : Recommandations de l'intensité du traitement par statines pour les quatre groupes défini dans les guidelines de l'ACC/AHA

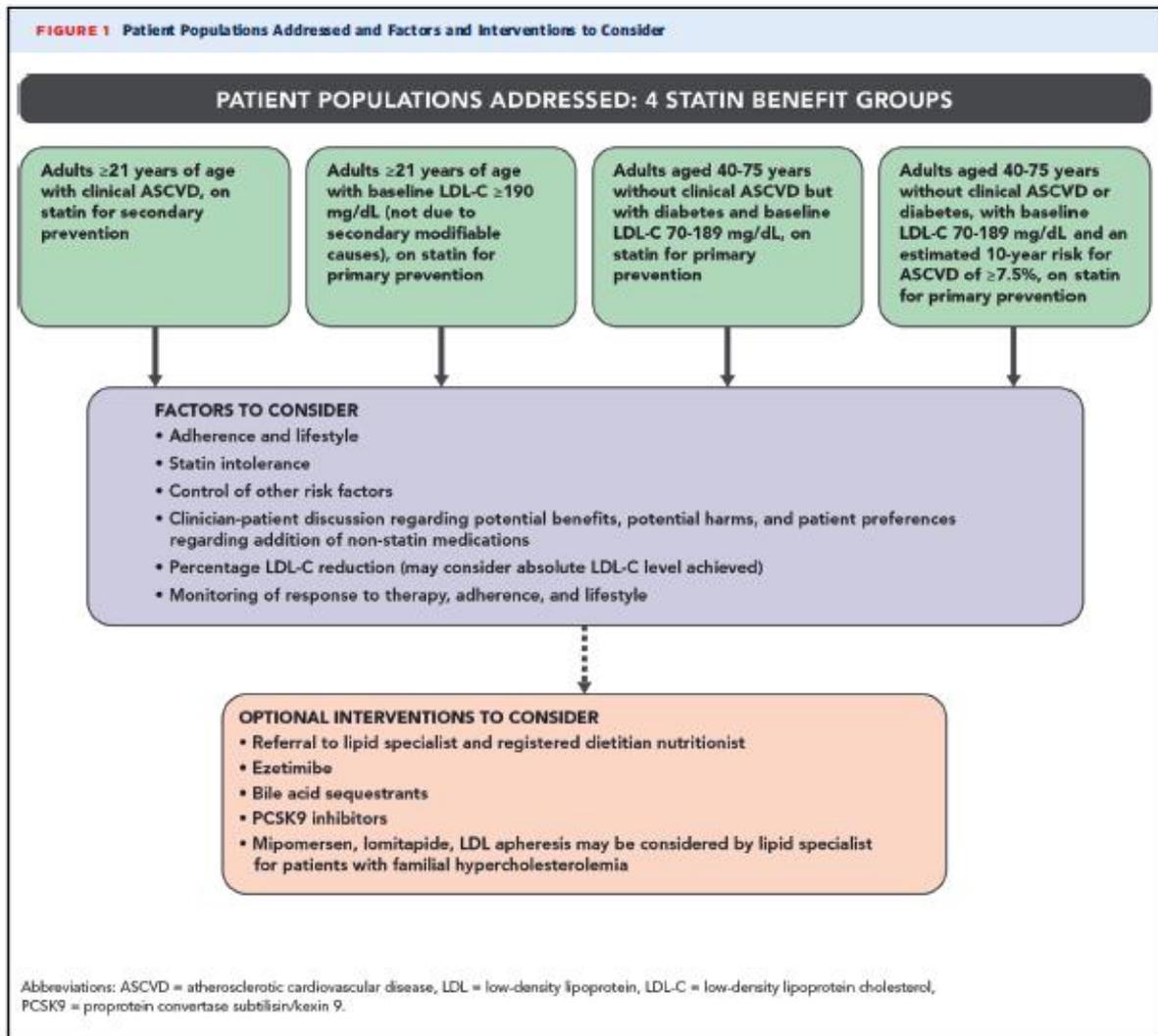


Figure 21 : Résumé des facteurs à considérer et options thérapeutiques possibles en cas d'inefficacité ou intolérance aux statines

PREVENTION SECONDAIRE			PREVENTION PRIMAIRE		
Patient ≥21 ans, n'ayant pas eu d'évènement cardiovasculaire clinique			Patient ≥21 ans, avec un taux de LDL-C ≥190mg/dL	Patient âgé de 40 à 75 ans, avec un diabète et un taux de LDL-C compris entre 70 et 189mg/dL sans évènement cardiovasculaire clinique	Patient âgé de 40 à 75 ans sans évènement cardiovasculaire clinique ni diabète, mais avec un taux de LDL-C compris entre 70 et 189mg/dL et un risque à 10 ans de faire un évènement cardiovasculaire ≥7,5%
Sans comorbidités	Avec comorbidités (diabète, évènement cardiovasculaire <3mois, évènement cardiovasculaire sous statines, LDL-C >190mg/dL, facteurs de risque cardiovasculaire mal contrôlés, taux de Lp(a) élevé, IRC)	LDL-C ≥190mg/dL			
-Patient ≤75 ans : dose élevée de statine (ou modérée si problème de tolérance) -Patient >75 ans : dose modérée de statine			Statines d'intensité élevée	-Si risque <7,5% : dose modérée de statines -Si risque ≥7,5% : dose élevée de statines	-Si risque ≥5% et <7,5% : dose modérée de statines -Si risque ≥7,5% : doses modérée à élevée de statines
Objectif : 30 à 49% ou 50% de LDL-C atteint (ou LDL-C <100mg/dL) selon le cas	Objectif : 30 à 49% ou 50% de LDL-C atteint (ou LDL-C <70mg/dL) selon le cas	Objectif : 30 à 49% ou 50% de LDL-C atteint (ou LDL-C <70mg/dL) selon le cas	Objectif : 50% de LDL-C atteint (ou LDL-C <100mg/dL)	Objectif : 30 à 49% ou 50% de LDL-C atteint (ou LDL-C <100mg/dL) selon le cas	Objectif : 30 à 49% de LDL-C atteint (ou LDL-C <100mg/dL)
<i>Intensifier dose statines selon le cas</i> 1^{ère} ligne : Ezetimibe (ou résines chélatrices des acides biliaries si TG <300mg/dL) 2^{ème} ligne : ajout ou remplacement par PCSK9i	<i>Intensifier dose statines selon le cas</i> 1^{ère} ligne : Ezetimibe (ou résines chélatrices des acides biliaries si TG <300mg/dL) 2^{ème} ligne : ajout ou remplacement par PCSK9i	<i>Intensifier dose statines selon le cas</i> Ezetimibe (ou résines chélatrices des acides biliaries si TG <300mg/dL) ou PCSK9i et si l'un ne marche pas essayer l'autre	Ezetimibe (ou résines chélatrices des acides biliaries si TG <300mg/dL) ou PCSK9i et si l'un ne marche pas essayer l'autre	<i>Intensifier dose statines selon le cas</i> 1^{ère} ligne : Ezetimibe 2^{ème} ligne : Résines chélatrices des acides biliaries	1^{ère} ligne : Dose élevée de statines 2^{ème} ligne : Ezetimibe 3^{ème} ligne : Résines chélatrices des acides biliaries

Tableau 6 : Résumé des recommandations de 2013 et 2016 des sociétés savantes ACC/AHA pour la prise en charge hypolipémiante des patients (en rouge, cas de la prise en charge d'une hypercholestérolémie primaire)

Les recommandations ne sont pas toujours bien suivies comme nous l'avons vu dans la partie précédente, cependant certains facteurs peuvent potentiellement impacter le respect des guidelines comme les pistes détaillées ci-dessous. Les recommandations françaises datant de 2005 ne correspondent plus aux nouvelles avancées thérapeutiques et aux nouveaux essais cliniques randomisés publiés sur le sujet entre 2005 et 2017. De plus, bien que le calcul de

l'objectif thérapeutique soit relativement facile, il n'existe pas d'outil précis représentatif de la population française qui permettrait d'évaluer un risque plus précis selon l'âge et le sexe. Les recommandations européennes proposent un outil pour la population européenne qui est moins précis qu'un outil représentatif de la population d'un pays en particulier. De plus, il estime uniquement le risque d'évènement fatal. A la différence, l'outil américain de calcul du risque cardiovasculaire est représentatif de la population américaine, il est donc plus précis. Cependant, les recommandations ne mentionnent pas de taux de LDL-C à atteindre mais des pourcentages de réduction ce qui peut rendre les recommandations difficiles à utiliser et mettre en pratique.

	Recommandations françaises	Recommandations européennes	Recommandations américaines
Evaluation du risque cardiovasculaire	Addition des facteurs de risque cardiovasculaire chez une personne dyslipidémique	Matrice SCORE (selon sexe, âge, TA systolique, cholestérol total, tabagisme)	Pooled Cohort Equations (selon sexe, âge, race, cholestérol total, HDL-C, TA systolique, diabète, tabagisme)
Objectifs thérapeutiques (taux de LDL-C en g/L)	- 0 FR : LDL-C<2,2g/L - 1 FR : LDL-C<1,9g/L - 2 FR : LDL-C<1,6g/L - ≥3 FR : LDL-C<1,3g/L - Haut risque CV : LDL-C<1,0g/L	-Risque faible ou modéré (SCORE 0 à 5): LDL-C<1,15g/L -Haut risque CV (SCORE≥5 et <10 ou cholestérol>3,1g/L) : LDL-C<1,0g/L -Très haut risque CV(SCORE≥10) : LDL-C<0,7g/L	Si le patient a une hypercholestérolémie primaire avec un taux de LDL-C≥1,9g/L alors l'objectif est d'atteindre une réduction de 50% du LDL-C sous statines d'intensité élevée ou LDL-C<1,0g/L
Stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie (lignes de traitement)	1) Règles hygiéno-diététiques 2) Statines 3) Autres statines, cholestyramine, ézétimibe ou fibrates	1) Règles hygiéno-diététiques 2) Statines (jusqu'à la dose maximale) 3) Ajout d'ézétimibe ou résines chélatrices des acides biliaires ou d'un PCSK9i (seul ou en association si intolérance aux statines)	1) Règles hygiéno-diététiques 2) Statines d'intensité élevée 3) Ezetimibe, résines chélatrices des acides biliaires si TG<3g/L ou PCSK9i

Tableau 7 : Résumé des recommandations françaises, européennes et américaines pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie

Après avoir vu les différentes stratégies thérapeutiques recommandées par les autorités françaises et les sociétés savantes européennes et américaines, nous allons voir plus précisément l'offre thérapeutiques actuelle et les caractéristiques de chaque produit.

4. LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, dans toutes les stratégies de prise en charge d'une hypercholestérolémie, la mise en place de règles hygiéno-diététique est la première action à réaliser avant de prescrire un traitement médicamenteux en prévention primaire et secondaire.

Les règles hygiéno-diététiques permettent de réduire de 10 à 15% le cholestérol total et le LDL-C et concernent l'alimentation, l'activité physique et la prise en charge de tous les facteurs de risque (surpoids, tabagisme, alcool...).

- Pratique régulière d'une activité physique : il est recommandé d'effectuer au moins 30 minutes de sport par jour.
- Normalisation du poids corporel (si $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ et que circonférence abdominale $> 80 \text{cm}$ chez une femme ou $> 94 \text{cm}$ chez un homme type européen ou $> 90 \text{cm}$ chez un homme type asiatique).
- Limiter la consommation d'alcool (1 verre/j pour une femme et 2 verres/j pour un homme).
- Limiter les apports en sel chez les personnes ayant une hypertension artérielle associée.
- Arrêt du tabagisme.
- Régime hypocholestérolémiant (détaillé dans la partie 3.1).

4.1 Les recommandations nutritionnelles

Elles permettent de réduire le cholestérol en jouant sur les apports alimentaires ingérés par le patient.(37) Elles consistent en :

- Diminuer l'apport de cholestérol à moins de 300mg/jour au lieu des 500-700mg/jour habituels.
- Diminuer globalement la consommation quotidienne en lipides (max 30 à 40% de la ration calorique quotidienne)
- Limiter l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale : beurre, œuf, charcuterie, viandes grasses, lait et laitages non écrémés...)

- Augmenter la consommation en acides gras mono-insaturés et poly-insaturés (huiles linoléiques et linoléiques, margarines riches en acides gras oméga 3 ou en stérols végétaux, poissons gras)
- Augmenter la consommation de fibres et micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers.

Les acides gras saturés sont le facteur diététique ayant le plus d'impact sur l'élévation du LDL-C. Il a été estimé que le taux de LDL-C augmente de 0,8-1,6mg/dL pour chaque 1% supplémentaire d'énergie venant des acides gras saturés. Cependant, les acides gras saturés augmentent également le HDL-C qui est un facteur protecteur tandis que les acides gras trans-insaturés (acides gras partiellement hydrogénés) augmentent le LDL-C du même ordre de grandeur mais diminuent également le HDL-C. Les acides gras polyinsaturés n-6 ont le plus d'impact sur la diminution du LDL-C puis les acides gras mono-insaturés et enfin les glucides. Les acides gras polyinsaturés n-3 à doses pharmacologiques n'ont pas d'effet hypocholestérolémiant par action sur le LDL-C mais agissent plutôt sur les triglycérides. Les acides gras polyinsaturés n-6 diminuent un peu le HDL-C à la différence des acides gras polyinsaturés n-3. (2)

AFSSA Saisine n° 2006-SA-0359		Besoin physiologique normal %	PREVENTION DU RISQUE				ANC 2010	
			Syndrome métabolique diabète obésité	Pathologies cardio-vasculaires	Cancers sein et colon	Pathologies neuro-psychiatriques		Autres pathologies : DMLA
Lipides totaux %		30	30 - 40	35 - 40	35 - 40	35 - 40	35 - 40	
AG indispensables	Acide linoléique C18:2 n-6	2 %	2	5	2	2	4	4
	Acide α-linolénique C18:3 n+3	0,8 %	0,8	1	0,8	0,8	0,8	1
	Acide docosahéxa-énoïque DHA C22:6 n-3	250 mg	500 mg	500-750 mg	500 mg	200-300 mg	500 mg	250 mg
Acide eicosapenta-énoïque EPA C20:5 n-3	-	250 mg						
AG non indispensables	Acide laurique (C12:0) + acide myristique (C14:0) + acide palmitique (C16:0)	-	-	8	-	-	-	8
	Acides gras saturés totaux	-	-	12	12	-	-	12
	Acide oléique C18:1 n-9	-	-	20	-	-	-	15 - 20
	Autres AG non indispensables	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 8 : Recommandations de l'ANSES relatives aux apports nutritionnels conseillés en acides gras

4.2 Le régime méditerranéen

Il existe des preuves de l'impact de l'alimentation sur la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire, soit par action directe sur le processus d'athérogenèse soit sur les facteurs de risque associés (hypertension artérielle, diabète, cholestérolémie). Cependant, il est difficile d'évaluer l'impact d'un aliment en particulier. Les études portent sur des types de régime. Le régime le plus étudié dans la littérature est le régime méditerranéen. Ce régime est composé principalement de céréales, fruits, légumes, herbes aromatiques et huile d'olive qui apportent une quantité importante de minéraux, vitamines, antioxydants et polyphénols.

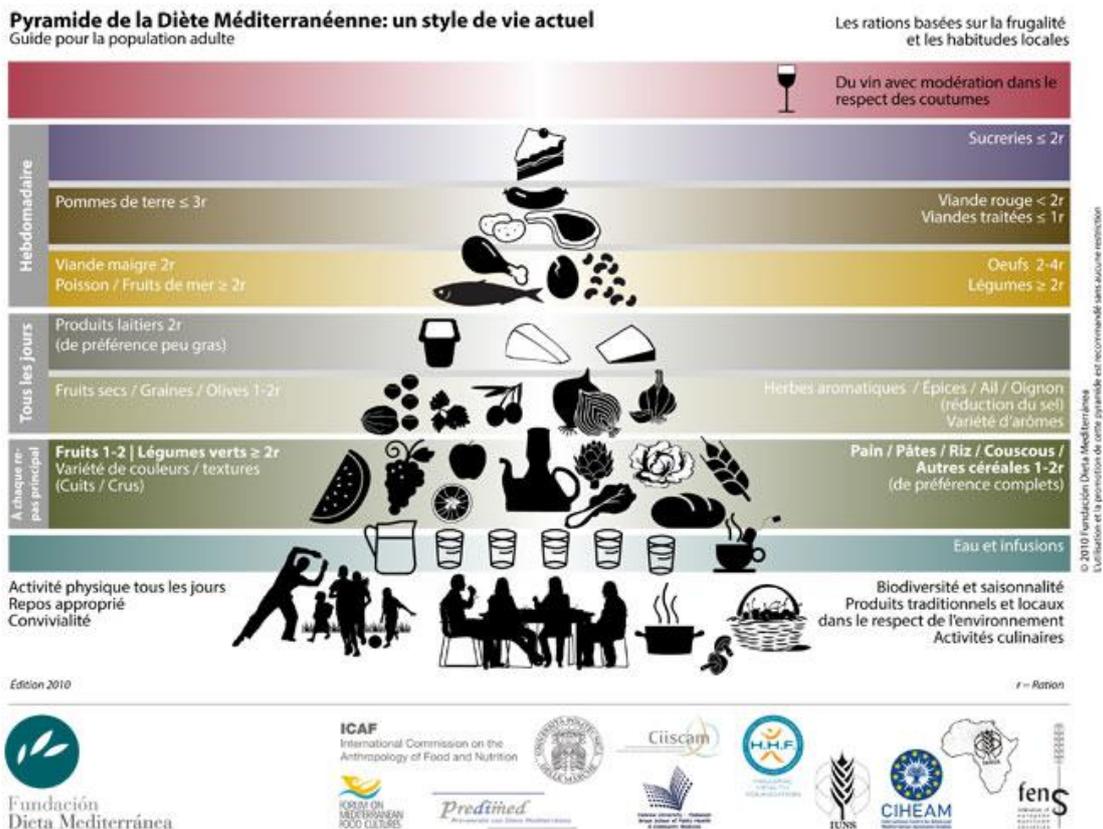


Figure 22 : Pyramide de la diète méditerranéenne (38)

L'étude de LYON est un essai randomisé de prévention secondaire réalisé sur 600 patients qui suivent soit un régime méditerranéen soit un régime alimentaire normal. Le critère de jugement principal est la survenue d'une mort d'origine cardiaque ou un infarctus du myocarde non mortel chez des patients ayant déjà eu un évènement cardiovasculaire (prévention secondaire). Il a été observé un effet protecteur du régime méditerranéen. En effet, le taux de mort d'origine cardiaque et d'infarctus du myocarde non fatal après 46 mois est évalué à 1,24 pour 100 patient par an à la différence de 4,07 pour le groupe contrôle.(39)

L'étude PREDIMED est un essai multicentrique randomisé de prévention primaire réalisé en Espagne sur 7447 à haut risque cardiovasculaire sans pathologie cardiovasculaire déclarée (prévention primaire). Les patients pouvaient suivre trois types de régime alimentaire : soit un régime méditerranéen supplémenté par de l'huile d'olive extra-vierge, soit un régime méditerranéen supplémenté par un mélange de fruits à coque, soit un régime contrôle (uniquement basé sur des conseils pour réduire les graisses alimentaires). Le critère de jugement primaire était le taux d'évènements cardiovasculaires majeurs (infarctus du

myocarde, AVC, mort due à une cause cardiovasculaire). Une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été démontrée avec les deux régimes méditerranéen par rapport au régime contrôle mais il n'y a pas d'impact sur la mortalité toutes causes confondues. Une réduction du risque relatif de 30% a été démontrée chez les patients à haut risque cardiovasculaire suivant un régime méditerranéen. (40)

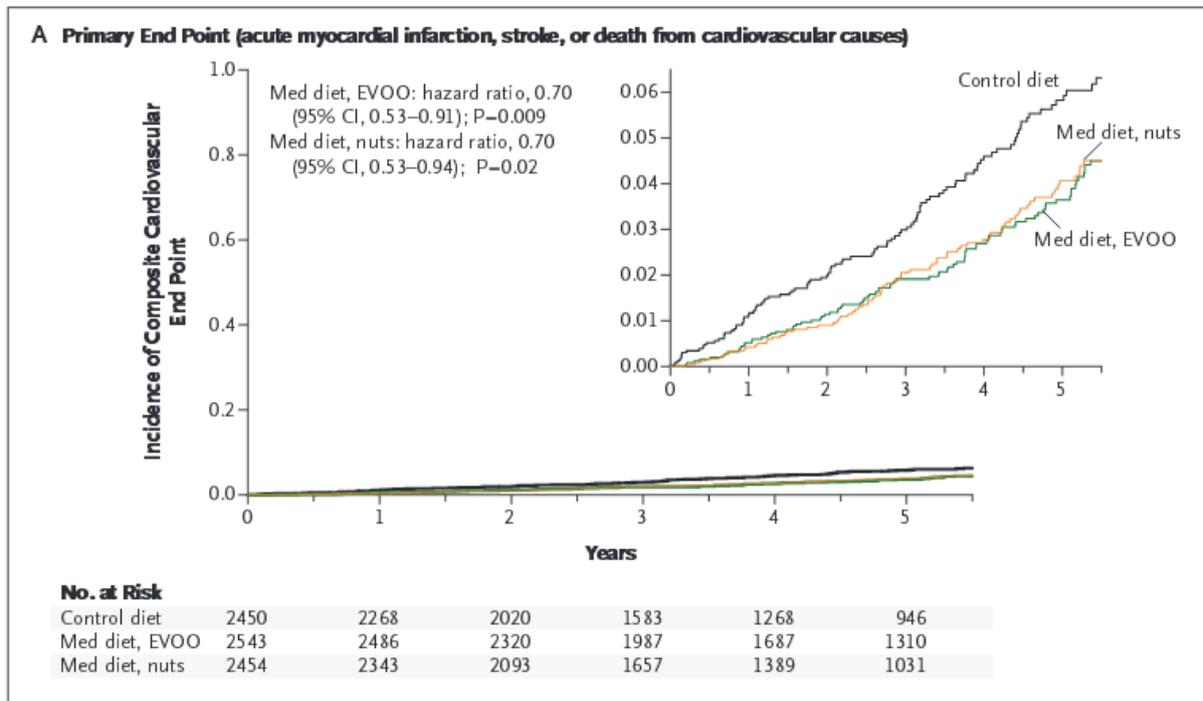


Figure 23 : Courbe de survie de Kaplan-Meier selon le critère de jugement principal : survenue d'infarctus du myocarde, AVC ou mort due à des causes cardiovasculaires

Le problème principal de l'évaluation des régimes alimentaires est que ce sont principalement des études observationnelles (observation de l'état de santé d'une population pendant un temps donné) et non pas de type interventionnel (modification du traitement ou régime d'une population) ce qui peut entraîner des biais et rend difficile l'impact d'un élément précis.

4.3 Aliments enrichis et compléments alimentaires

Certaines substances ayant un impact sur la diminution des taux de LDL-C et de cholestérol total ont été identifiées. En conséquence, des aliments enrichis en ces substances ou des compléments alimentaires ont été développés afin de potentialiser l'efficacité d'un régime hypocholestérolémiant. Les compléments alimentaires sont définis par le décret européen n°2006-352 comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime

alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. » (41)

Nous allons voir quelques aliments enrichis et compléments alimentaires étudiés dans l'hypercholestérolémie.

- **Les phytostérols** (sitosterol, campesterol, stigmasterol, campestanol) sont retrouvés naturellement dans les huiles végétales, les légumes, les fruits frais, les châtaignes, les graines et les céréales. Ils ont un impact sur la réduction du taux de cholestérol total sanguin car leur structure proche de celle du cholestérol rentre en compétition avec ce dernier au niveau intestinal et limite ainsi son absorption. Cependant à cause de leur mode d'action, les phytostérols diminuent l'absorption des caroténoïdes et des vitamines liposolubles. Cet effet indésirable peut-être contrebalancé par un régime alimentaire riche en ces nutriments. Les aliments enrichis en stérols végétaux sont principalement l'huile, la margarine, le beurre et les yaourts. Une prise de 2g/j de phytostérols équivaut à une réduction de 7 à 10% de cholestérol total sans impacter le taux de triglycérides et le taux de HDL-C. L'efficacité des stérols végétaux sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire n'ayant pas été établie, l'ANSES estime qu'il n'est pas possible de considérer ces aliments enrichis en phytostérols comme un moyen de prévention des maladies cardiovasculaires. L'ANSES recommande aux consommateurs de ces produits de veiller à atteindre les objectifs du PNNS en termes de fruits et légumes pour compenser la baisse des caroténoïdes et d'éviter la consommation de produits enrichis en phytostérols par les enfants, les femmes enceintes et les femmes allaitantes. Les sociétés savantes européennes recommandent d'envisager ces aliments enrichis en phytostérols chez les adultes et les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale, chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire en plus d'un traitement pharmacologique et qui n'arrivent pas à atteindre leur objectif sous statines (ou sont intolérants aux statines) et enfin chez les patients avec un taux élevé de cholestérol mais avec un risque cardiovasculaire modéré ou faible, ne les rendant pas éligible à une pharmacothérapie.(2,42)

- **Les fibres alimentaires solubles et visqueuses** sont des polymères glucidiques transformés, synthétique ou d'origine végétale, ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle. Elles empêchent l'absorption du cholestérol car elles se lient aux sels biliaires présents dans l'intestin, formant un complexe insoluble éliminé dans les selles. Pour remplacer ces sels biliaires, le foie doit synthétiser des acides biliaires et pour se faire, récupère le cholestérol sanguin. Par conséquent, le taux de cholestérol sanguin diminue, ce qui confère aux fibres hydrosolubles leur effet hypocholestérolémiant. Une réduction de 6 à 15% du taux de LDL-C a été démontrée avec les fibres hydrosolubles et elles semblent également réduire les maladies coronaires et cardiovasculaires. Elles sont bien tolérées, les effets indésirables sont essentiellement gastro-intestinaux mais elles diminuent l'absorption des caroténoïdes. La dose recommandée est de 3g/j. L'allégation « source de fibres » est donnée pour les aliments ayant 3g de fibres/100g d'aliment ou 1,5g/100kcal et l'allégation « riche en fibres » pour les aliments de 6g de fibres/100g et 3g/100kcal.(2,43–45)
- **La levure de riz rouge** est le produit de la fermentation d'une souche spécifique de moisissure de couleur rouge (*Monascus Purpureus*) sur du riz. Elle contient une famille de substances appelée monacolines dont la principale substance active est nommée monacoline K et agit comme les statines en inhibant l'HMG-CoA réductase, ce qui réduit la biosynthèse du cholestérol. Cette molécule est commercialisée sous forme de médicament aux Etats-Unis et dans certains pays européens sous le nom lovastatine. Les doses de substance active varient entre les produits mais l'EFSA a établi la dose thérapeutique à 10mg/j permettant d'observer une réduction effective du taux de cholestérol.(46) Le problème est que les doses de monacoline K retrouvées dans les compléments alimentaires ne sont pas toutes les mêmes, ce qui leur confère des efficacités différentes. Actuellement, la tolérance à long terme n'est pas bien documentée, cependant entre 2009 et 2014, l'ANSES a recensé 30 signalements concernant la levure de riz rouge avec des effets indésirables essentiellement hépatiques et musculaires comme avec les statines. Un essai clinique randomisé versus placebo réalisé sur 4870 chinois suivis pendant 4,5 ans et ayant déjà eu un infarctus du myocarde, a montré une réduction significative de 45% de la fréquence d'apparition d'évènements coronariens graves (infarctus du myocarde non fatal et décès d'origine coronarienne). Cependant il existe peu d'essais de ce type et ces résultats ont été mis en avant uniquement sur une population asiatique ce qui pose un problème de transposition des résultats dans d'autres populations. Les sociétés savantes

recommandent d'envisager la levure de riz rouge chez des patients avec des taux plasmatiques élevés de cholestérol mais qui ne sont pas éligibles à un traitement pharmacologique au vu de leur risque cardiovasculaire. L'ANSES recommande de ne pas utiliser ce produit chez des patients prenant déjà des statines ou des fibrates, ni chez les intolérants aux statines. La levure de riz rouge ne doit pas être consommée par les femmes enceintes ou allaitantes, par les enfants, les adolescents, les patients de plus de 70 ans et les gros consommateurs de pamplemousse (inhibiteur du cytochrome 3A4).(2,47)

- **Le coenzyme Q10 (ubiquinone)** est une molécule lipophile ubiquitaire synthétisée à partir de l'acide mévalonique et présente dans la membrane des mitochondries qui participe au fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle a également des propriétés anti-oxydantes puissantes qui protègent les protéines et l'ADN de l'organisme de l'oxydation. L'administration de statines est susceptible de diminuer les taux de cette enzyme car elles inhibent l'HMG-coA réductase et diminuent donc le taux de mévalonate. Des hypothèses ont été formulées sur un lien possible entre les effets indésirables musculaires observés chez certains patients sous statines et la diminution du nombre d'ubiquinone. La question se pose d'administrer du coenzyme Q10 concomitamment aux statines pour éviter ces effets indésirables. Des études ont été réalisées sur le sujet mais elles ont été effectuées sur trop peu de personnes et pendant des durées trop courtes pour être pleinement concluantes. En effet, le vieillissement paraît avoir un plus grand impact sur les taux d'ubiquinone que les statines.(48,49)
- **Aliments enrichis ou compléments alimentaires d'acides gras insaturés n-3:** un supplément en oméga 3 diminue la mortalité cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire mais n'a pas d'effet majeur sur les lipoprotéines. L'étude GISSI réalisée sur plus de 11 000 patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde a montré une réduction d'environ 15% de la mortalité, de développer un AVC ou un infarctus du myocarde non fatal. Ils réduisent les triglycérides de 30% à la dose de 2 à 3g/j. Des doses plus élevées augmentent le LDL-C et entraînent un risque hémorragique.(2,50)

Lorsque les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes, il est possible de prescrire des traitements pharmacologiques pour obtenir une diminution plus importante du taux de cholestérol.

5. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

5.1 Le marché des hypolipémiants en France

Un rapport du LEEM de 2015 place les hypocholestérolémiants comme la 5^{ème} classe thérapeutique en terme de pourcentage du marché pharmaceutique mondial (2,6%) et le Crestor (rosuvastatine) comme le 5^{ème} médicament le plus vendu dans le monde en 2015 (0,9% de part de marché) parmi principalement des anticorps monoclonaux prescrits dans des pathologies lourdes.(51)

En France, 11,3% de patients étaient sous traitement hypolipémiant en 2014, ce qui représente plus de 7,4 millions de personnes. Parmi ces patients, on observe une part plus importante d'hommes mais également une prévalence qui augmente avec l'âge. Cette prévalence n'est pas homogène sur le territoire français : les plus gros consommateurs de traitements hypolipémiants résident dans les régions Hauts de France, Normandie et Grand Est. (7) Parmi les médicaments du système cardio-vasculaire (classement ATC) ils font partie des médicaments qui génèrent le plus de ventes depuis 1999, mais aussi parmi tous les médicaments car pendant 3 ans de suite, de 2010 à 2012, ils ont été la classe thérapeutique la plus vendue en terme de valeur en officine. En 2013 ils représentaient 61 millions de boîtes vendues en ville pour un montant de 997 millions d'euros. (52)

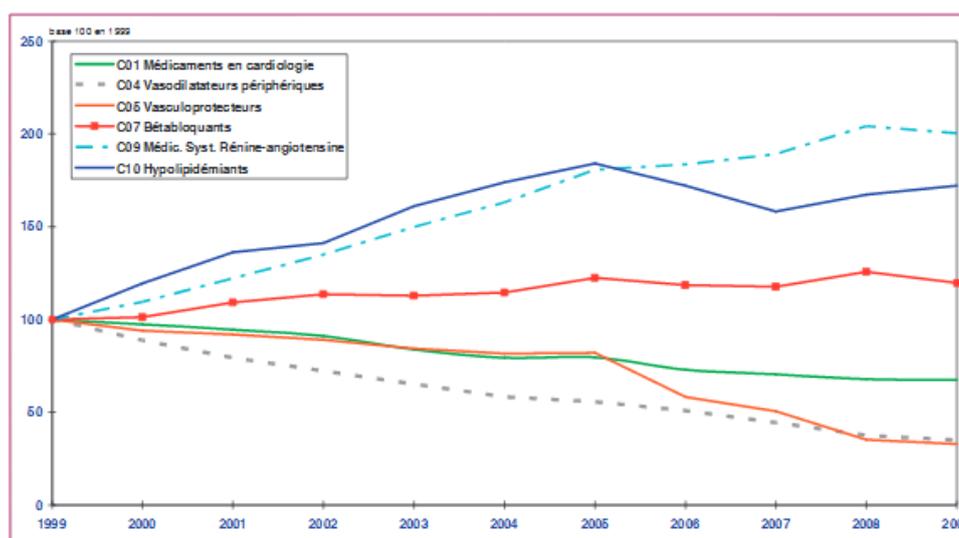


Figure 24 : Evolution des ventes en ville en valeur des médicaments du système cardio-vasculaire entre 1999 et 2009

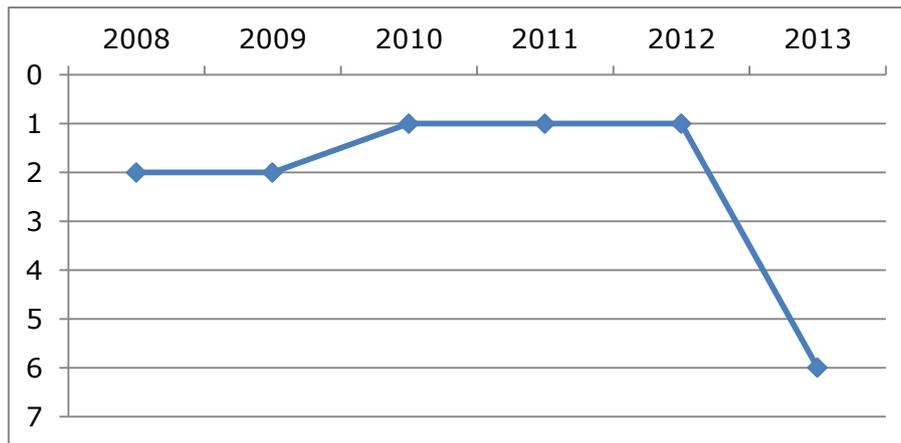


Figure 25 : Rang des hypolipémiants parmi les classes thérapeutiques les plus vendues en ville, en valeur, entre 2008 et 2013

Le marché des hypolipémiants est dominé par les statines. En effet, on observe que les statines, sous leur forme princeps ou générique, représentent une plus grande partie des ventes en terme de valeur et de quantité par rapport aux fibrates ou à l'ézétimibe. On observe que la simvastatine et la pravastatine sont moins prescrites que l'atorvastatine ou la rosuvastatine et que les ventes de Tahor® ont diminué au profit de l'atorvastatine générique. (52–55) La seule statine princeps qui se maintient est le Crestor® car elle n'est pas encore générique. En 2012, l'assurance maladie a estimé que 6,4 millions de patients étaient traités par statines et que chaque année, 1 million de personnes commence un traitement par statines (1 sur 3 de la rosuvastatine) Les remboursements représentaient 1,2 milliards d'euros en 2012.

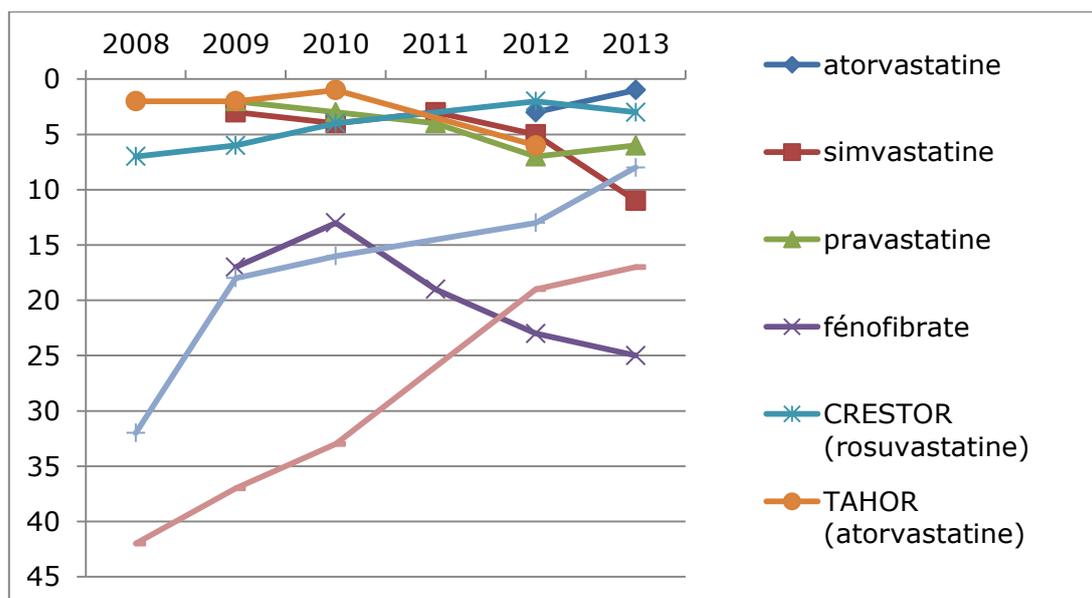


Figure 26 : Rang des différents hypolipémiants parmi les médicaments les plus vendus en ville en valeur entre 2008 et 2013

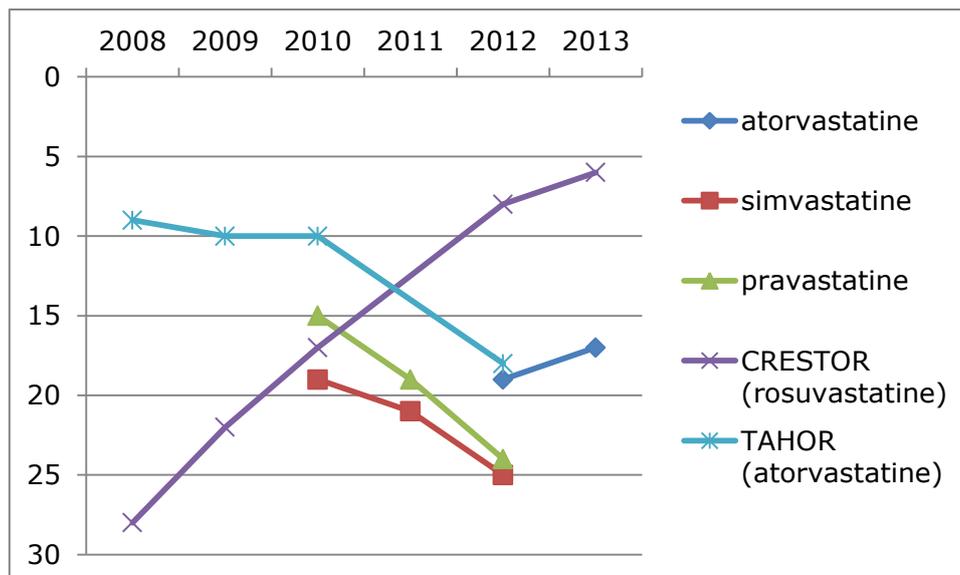


Figure 27 : Rang des différents hypolipémiants parmi les médicaments plus vendus en ville en quantité entre 2008 et 2013

Les statines ont connu une forte croissance en terme de ventes au début des années 2000 de l'ordre de 22 à 11%, qui s'est stabilisée et se situe maintenant autour de 2 à 3% entre 2012 et 2013. Cela s'explique par l'augmentation de la pression pour l'utilisation des génériques et l'arrivée du générique du Tahor® au début des années 2010. En 2013, la rosuvastatine était la seule statine non générique, or elle totalisait en 2013 encore 30% des volumes de vente de statines à la différence des autres pays européens. Le coût du traitement journalier de statine en France était deux fois plus élevé que dans la plupart des autres pays européens. En se basant sur ce constat, l'assurance maladie a décidé d'encadrer la prescription de certains hypolipémiants : Crestor®, Inegy® et Ezetrol®. Depuis la fin de l'année 2014, les médecins doivent demander l'accord de l'assurance maladie avant d'initier un de ces trois traitements. (56)

Pays	Rosuvastatine	Atorvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Fluvastatine
France	30.1%	32.4%	17.4%	16.4%	3.7%
Royaume-Uni	3.9%	22.6%	4.8%	68.5%	0.3%
Allemagne	0.5%	6.6%	5.8%	82.5%	3.9%
Global 7 pays hors France	7.8%	23,7%	5,6%	60,7%	2,1%

Figure 28 : Part de marché des principales statines par pays en 2013

Nous allons voir les différents types de médicaments pouvant entraîner une baisse plus ou moins conséquente du taux de cholestérol ainsi que leur mécanisme d'action.

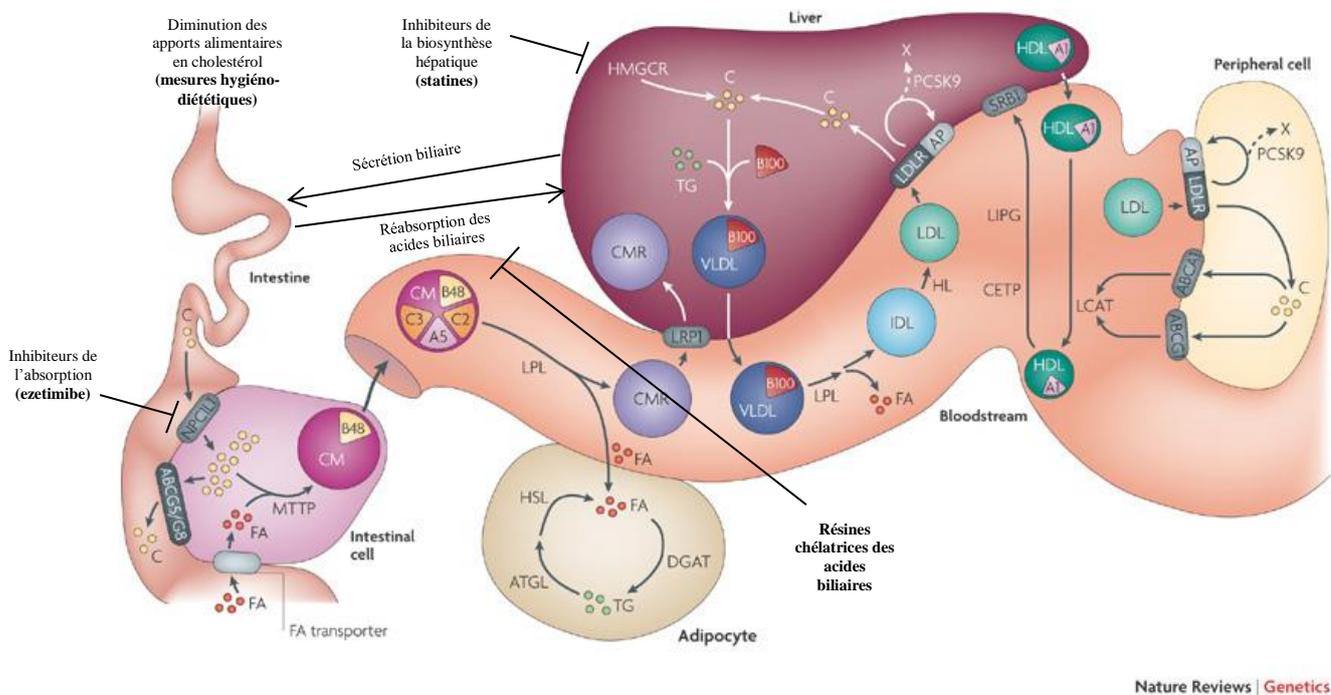


Figure 29 : Cibles thérapeutiques des différents hypocholestérolémiant (1/2)

5.2 Les statines

5.2.1 Mécanisme d'action

Les statines sont une famille de médicament inhibant de façon compétitive l'HMG co-A réductase qui catalyse l'étape précoce de la biosynthèse du cholestérol. Par ce mécanisme d'inhibition, il y a moins de cholestérol intracellulaire ce qui va entraîner une augmentation du nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes qui vont capter plus fortement les particules de LDL-C circulantes et ainsi avoir un effet hypocholestérolémiant important. Elles permettent de réduire d'environ 30% le cholestérol total, de 20 à 40% le LDL-C selon les statines, de 30 à 50% les triglycérides et d'augmenter modérément le HDL-C de 5 à 10%. Les statines ont un effet dose dépendant et la même dose, à statine différente, ne sont pas équivalentes en terme d'efficacité. Elles sont toujours instaurées en parallèle à des mesures hygiéno-diététiques mais elles sont la première ligne en matière de traitement médicamenteux dans les dyslipidémies.

En plus de leurs propriétés hypolipémiantes, les statines sont suspectées d'avoir d'autres effets (effets pléiotropes) car il semblerait qu'elles améliorent également la fonction endothéliale, elles stabilisent la plaque d'athérome et ont des effets anti-inflammatoires, anti-coagulant et anti-agrégant (rosuvastatine).

La première statine développée a été la lovastatine en 1987 par Merck. En France, les premières statines commercialisées à partir du début des années 90 ont été la simvastatine et la pravastatine. Aujourd'hui six statines sont commercialisées en France, soit seules : fluvastatine, pravastatine, simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine et pitavastatine, soit en association : atorvastatine/amlodipine, pravastatine/aspirine, atorvastatine/ezetimibe, simvastatine/ezetimibe, rosuvastatine/ezetimibe. Tous ces médicaments sont sous forme de comprimés.

Elles sont indiquées soit en prévention primaire (en cas d'hypercholestérolémie familiale pure ou mixte, ou chez des personnes ayant des facteurs de risque cardiovasculaires importants) soit en prévention secondaire (antécédents d'infarctus du myocarde, AVC, artériopathie périphérique). (2,57)

5.2.2 Efficacité

Les statines font partie des médicaments les plus étudiés pour deux raisons principales : le nombre de personnes prenant cette famille de médicaments et les interrogations de certains sur leur efficacité réelle en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

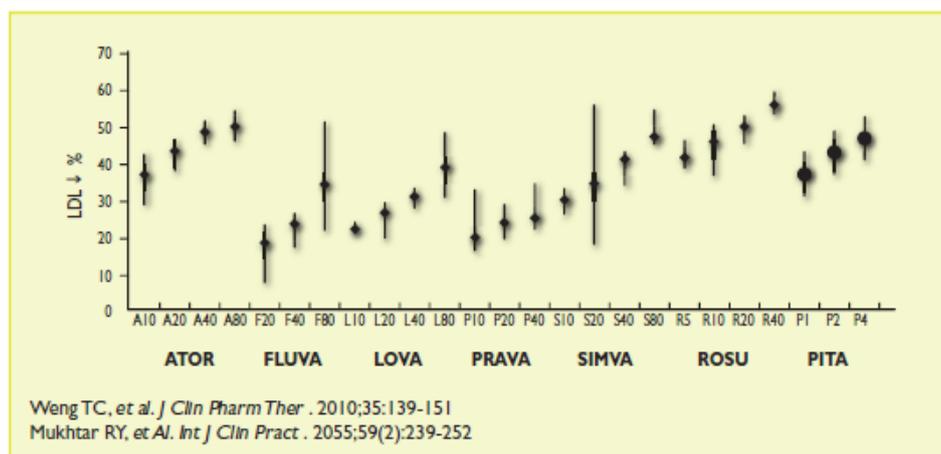


Figure 30 : Impact des différentes doses de statines sur la réduction du taux de LDL-C

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Fluvastatine	20mg	40mg	80mg			
Pravastatine	10mg	20mg	40mg			
Pitavastatine		1mg	2mg	4mg		
Simvastatine		10mg	20mg	40mg	80mg	
Atorvastatine			10mg	20mg	40mg	80mg
Rosuvastatine				5mg	10mg	20/40mg

Tableau 9 : Tableau d'équivalence entre les doses de statines et la baisse du LDL-C (d'après Goodman et Gilman, 12th edition)

La HAS et l'ANSM évoque une diminution de 15 à 23% d'évènements cardiovasculaires et de 10% pour la mortalité toutes causes confondues. Ces résultats sont étayés par de nombreux essais cliniques réalisés sur toutes les statines en prévention primaire et secondaire ainsi que sur des méta-analyses regroupant ces essais. Certains essais sont positifs et d'autres sont négatifs, mais en se basant sur deux types de méta-analyse : celle du CTT et du Cochrane, on observe globalement un effet positif des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Dans la méta-analyse du CTT de 2010 réalisée sur 21 essais cliniques, comparant soit une statine versus contrôle soit une statine à dose élevée par rapport à une statine à dose plus faible, il a été observé que la réduction de 1mmol/L de LDL-C correspondait à une diminution de un cinquième de faire un évènement cardiovasculaire majeur par an (infarctus non mortel, mort coronarienne, AVC, revascularisation). De plus, cette réduction est accrue lorsqu'on utilise une statine à dose élevée par rapport à une statine à dose plus faible. La réduction proportionnelle du risque est cohérente entre les deux types d'essais cliniques. Globalement, il a été mis en avant une réduction de 10% de la mortalité toutes causes et 20% de maladies coronariennes pour chaque 1mmol/L de LDL-C réduit. Il y a une réduction du risque relatif de faire un évènement cardiovasculaire majeur de 22% par mmol/L de LDL-C diminué. En conclusion, l'importance de la réduction du risque de faire un évènement cardiovasculaire majeur est proportionnelle à la réduction absolue de LDL. Il faudrait donc diminuer le taux de LDL le plus possible sans prendre en compte des objectifs thérapeutiques. Il n'a pas été observé un risque accru de cancer ou de mortalité toutes causes confondues, mais à cause du risque de myopathie (myalgies avec un taux élevé de CPK dans le sang), il est recommandé d'utiliser les dernières statines commercialisées qui sont plus puissantes (atorvastatine et rosuvastatine) et qui permettent d'atteindre la même réduction de LDL à une plus faible dose.(23) Une nouvelle version actualisée de cette méta-analyse a été publiée en 2012, elle détaille plus particulièrement l'intérêt d'une statine en prévention primaire chez une personne

à bas risque cardiovasculaire (<1% an de faire un évènement cardiovasculaire majeur). Il a été observé une réduction du risque relatif de 21% de faire un évènement cardiovasculaire majeur par 1mmol/L de LDL-C réduit. Cette réduction proportionnelle selon le taux absolu de LDL-C a été mise en avant chez les patients à haut risque mais également chez les patients à bas risque cardiovasculaire. En conclusion, chez les personnes ayant un risque à 5 ans d'évènement majeur <10% (dont ceux sans historique de pathologies cardiovasculaires), chaque réduction de 1mmol/L de LDL-C correspond à une réduction absolue de 11 évènements cardiovasculaires majeurs pour 1000 en 5 ans. Cependant dans les guidelines officielles américaines et européennes, ces personnes ne sont pas éligibles à un traitement par statines.

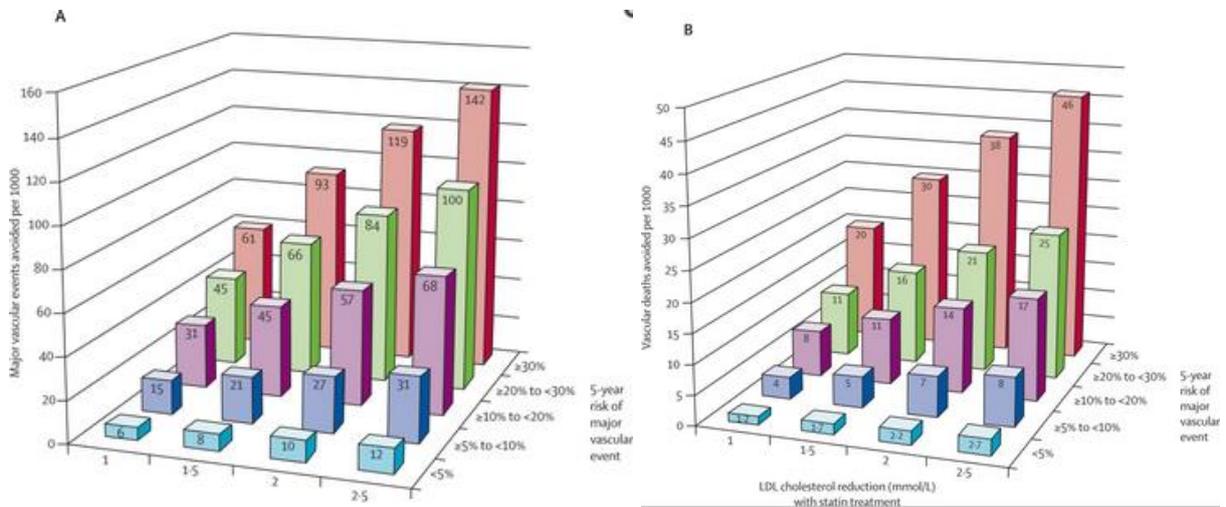


Figure 31 : Nombre d'évènements vasculaires majeurs évités (à gauche) ou de morts d'origine vasculaire évitées (à droite) pour 1000 en fonction du taux de LDL-C et du risque cardiovasculaire des patients à 5 ans

Concernant les effets indésirables, il a été estimé que le risque de faire une myopathie à 5 ans est de 0,5 pour 1000 et de 0,1 pour 1000 de faire une rhabdomyolyse par 1mmol/L de LDL-C réduit. Il a également été mis en avant un risque d'AVC hémorragique de l'ordre de 0,5 pour 1000 par 1mmol/L de LDL-C réduit mais il semblerait que cela soit compensé par le bénéfice qu'apportent les statines en termes de réduction globale du risque de faire AVC. Le risque de diabète augmente quant à lui d'environ 10%, principalement avec les fortes doses de statines,

mais là encore il est estimé que cela est contrebalancé par la diminution du risque de mortalité toutes causes confondues.

La méta-analyse du Cochrane se focalise sur la prévention primaire avec 14 essais cliniques dont moins de 10% des personnes ont des antécédents de maladies cardiovasculaires. La mortalité toutes causes a été réduite de 16%, le risque de développer une maladie cardiovasculaire fatale et non fatale de 30% et la revascularisation de 34%. Il n'y a pas de sur-risque de cancer en lien avec la prise de statines. L'actualisation de cette méta-analyse en 2013 sur 19 essais cliniques montre une réduction de la mortalité toutes causes de 14%, de 25% de développer une maladie cardiovasculaire mortelle ou non mortelle, de 27% de développer une maladie coronarienne fatale ou non fatale, de 22% de faire un AVC mortel ou non mortel et une réduction du risque d'avoir une revascularisation de 38%. Sur 1000 personnes traitées pendant 5 ans, 18 vont éviter un évènement cardiovasculaire majeur. Il a été estimé que les statines sont rentables (rapport coût-efficacité) en prévention primaire car elles ont une balance bénéfice-risque favorable. (58)

Enfin, une méta-analyse récente parue dans le Lancet fin 2016 conclut que la réduction du taux de cholestérol par les statines est indépendante de l'âge, sexe, du risque vasculaire ou des marqueurs génétiques et qu'il est plus intéressant de traiter des personnes à haut risque cardiovasculaire plutôt que des personnes avec une hypercholestérolémie importante. Elle estime également que sur 10 000 patients traités pendant 5 ans, il y aurait 5 cas de myopathies supplémentaires dont une se transformant en rhabdomyolyse chez les personnes prenant des statines versus le groupe contrôle, 50 à 100 cas de diabète et 5 à 10 cas d'AVC hémorragique. Ces effets sont plus susceptibles de se produire à doses élevées de statine et dans certains types particuliers de population. Cependant, ce risque est pris en compte dans la mortalité toute causes confondues donc la balance bénéfice-risque des statines reste favorable. (10)

Les statines semblent donc bénéfiques en prévention primaire (même chez les patients à bas risque cardiovasculaire) et secondaire. L'ordre de grandeur de réduction du risque relatif de faire un évènement cardiovasculaire est similaire entre la prévention primaire et secondaire. Les méta-analyses du Cochrane se basent sur des essais cliniques dont moins de 10% de personnes du panel ont déjà eu des antécédents cardiovasculaires, mais ce panel n'est pas exclusivement composé de personnes prenant des statines en prévention primaire, on peut donc penser que le résultat peut-être un peu biaisé. Il faut également garder en tête que les

statines augmentent le risque de développer des myopathies, un diabète et de faire un AVC hémorragique. En plus de la balance bénéfico-risque positive pour l'utilisation des statines en prévention primaire chez des patients à bas risque cardiovasculaire, il y a une autre variable à évaluer qui doit rentrer en compte : la question du coût économique d'une telle mesure dans chaque pays.

En rapport avec cette question du coût économique, il se pose pour le médecin le choix de la statine la plus adaptée pour le patient. Des éléments de réponse ont été apportés par la HAS en 2010 dans une étude comparative des statines se basant sur deux critères principaux : l'efficacité en termes de réduction du LDL-C et le coût des différentes statines en 2010.

La simvastatine est la statine indiquée en priorité pour les hypercholestérolémies faibles à modérées. Le choix du dosage de la simvastatine s'effectue en fonction du taux cible de LDL-C à atteindre. Cependant dans d'autres cas particuliers énumérés ci-dessous, d'autres statines peuvent lui être préféré :

- si la baisse de LDL-C souhaitée est très faible (<20%) : pravastatine 10mg.
- si la baisse de LDL-C souhaitée est modérée (entre 30 et 40%) : l'atorvastatine 10mg ou la rosuvastatine 5mg ont le même niveau d'efficacité que la simvastatine 40mg.
- Si la baisse de LDL-C est importante (entre 40% et 50%) : la rosuvastatine 10 ou 20mg est moins chère que l'atorvastatine 20 ou 40mg pour la même efficacité.
- Si la baisse de LDL-C est supérieure à 50% : atorvastatine 80mg.

Cette étude a été effectuée en 2010, les coûts de certaines statines ont donc changé depuis, mais cela donne déjà une idée et des repères. Il serait maintenant intéressant de faire une réévaluation avec les coûts actuels (arrivée des génériques de l'atorvastatine et de la rosuvastatine). (57)

5.2.3 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

Malgré la très bonne efficacité des statines, elles ont une toxicité dose-dépendante au niveau hépatique et musculaire qui est à l'origine de phénomènes d'intolérance aux statines, pouvant conduire à un arrêt définitif du médicament. Elles ont toutes les mêmes effets indésirables sans distinction. La toxicité au niveau musculaire se manifeste principalement par des myalgies pouvant aller jusqu'à des rhabdomyolyses. Au niveau hépatique, on observe une

élévation des transaminases (ASAT/ALAT) qui se normalise à l'arrêt du traitement. Lorsque que l'on commence un traitement par statines, il est important de surveiller les transaminases et les CPK.

Plusieurs méta-analyses ont mis en avant un sur-risque de diabète chez les patients traités par statine qui serait directement en lien avec le mode d'action de ces dernières. La FDA et l'EMA ont étudié la question et ont estimé que le risque augmentait de 9 à 15%. Cependant, ils estiment également que la balance bénéfico-risque reste favorable. Les patients à risque devront avoir une surveillance biologique et clinique renforcée. (59)

Les statines sont métabolisées par le foie principalement, c'est pourquoi elles interagissent avec le cytochrome P450. L'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées par l'isoenzyme CYP3A, il faudra donc faire attention avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques. La statine qui a le moins d'interactions est la pravastatine. De plus, il est recommandé de ne pas associer les statines aux fibrates (principalement au gemfibrozil) en raison d'une potentielle toxicité musculaire additive.

5.2.4 « La controverse des statines »

Depuis la moitié des années 2000, une controverse a commencé à naître à propos de l'utilisation des statines à trop grande échelle et plus généralement sur la responsabilité du cholestérol dans le processus de l'athérosclérose et la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Plusieurs documentaires et livres sont parus, évoquant différents arguments :

- La théorie du cholestérol comme principal facteur de risque cardiovasculaire est basée sur l'étude des 7 pays d'Ancestral Keys réalisée dans les années 50 comportant trop de biais méthodologiques (sélection des données).
- Le cholestérol est une molécule endogène nécessaire à la vie qui est bénéfique et non pas néfaste.
- L'impact de la sédentarité, de l'hypertension artérielle, du diabète sur la morbi-mortalité cardiovasculaire est plus important que celui du cholestérol.
- Le cholestérol ne serait pas responsable de l'athérosclérose, il en serait une conséquence mais pas une cause.

- Les essais cliniques, les recommandations nationales et celles des sociétés savantes sont écrits par des personnes qui ont des conflits d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.
- Les statines ne sont pas efficaces.
- Les statines sont responsables de cancers et de nombreux autres pathologies.
- Les statines sont neurotoxiques car elles passent la barrière hémato-encéphalique. Elles favoriseraient les pertes de mémoire et le développement de la maladie d'Alzheimer.

Il y a eu deux vagues importantes de suspicion sur l'impact du cholestérol et des statines dans les médias en 2013 et 2016, en lien avec la sortie de livres et documentaires dénonçant une « horrible vérité », des « mensonges » et de la « propagande ». En réponse à ces vagues de méfiance, la HAS, l'académie de médecine et des associations et sociétés savantes françaises ont pris position et réaffirmé le lien entre cholestérol et morbi-mortalité cardiovasculaire ainsi que l'utilité des statines dans la réduction du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs.

Le rôle des LDL oxydés dans la genèse de la plaque d'athérome a été démontré par de multiples études tout comme le lien de cause à effet entre le taux de LDL-C et les maladies cardiovasculaires. Certes, le cholestérol est une molécule indispensable à la vie mais le problème posé est en rapport avec un excès de cholestérol. La question de la stratégie « the lowest is the better » est à étudier car on peut légitimement se poser la question inverse de l'impact d'un taux trop faible de cholestérol dans le corps. Ce taux de cholestérol ne définit pas en soi une maladie mais est seulement un facteur de risque parmi d'autres qui doit être traité comme les autres. Il faut prôner une approche globale et traiter tous ces facteurs en développant entre autre l'adhésion aux règles hygiéno-diététiques. Cependant, les statines peuvent intervenir lorsque cela n'est pas suffisant, elles ont démontré leur efficacité sur la mortalité toutes causes confondues et la mortalité cardiovasculaire, en prévention secondaire mais également en prévention primaire chez les patients à haut risque. Bien que les méta-analyses du CTT et du Cochrane incitent à la prise de statines en prévention primaire chez les patients à bas risque cardiovasculaire, d'autres études seront nécessaires pour établir plus précisément cet impact car les statines présentent des effets indésirables dont un effet diabétogène et des douleurs musculaires. Il est à noter que ces douleurs sont réversibles à l'arrêt du traitement, par un changement de posologie ou de type de traitement. Cependant,

aucun sur-risque de cancers ou de problèmes cognitifs n'a été mis en avant dans ces méta-analyses.

Les statines semblent donc avoir un effet plutôt bénéfique. Il se pose alors la question de l'impact de ces livres et documentaires sur la population générale. En effet, dans le contexte ambiant de peur autour des médicaments, initiée par le scandale du Vioxx®, du Médiator®, des prothèses PIP, des vaccins et des pilules 3^{ème} génération, il est intéressant de voir la réaction de la population et l'impact de ces documents sur cette dernière.

Dans une recherche effectuée sur GoogleTrends, nous pouvons voir que les deux vagues de livres et documentaires correspondent aux deux pics de recherche sur internet du sujet « cholestérol ».

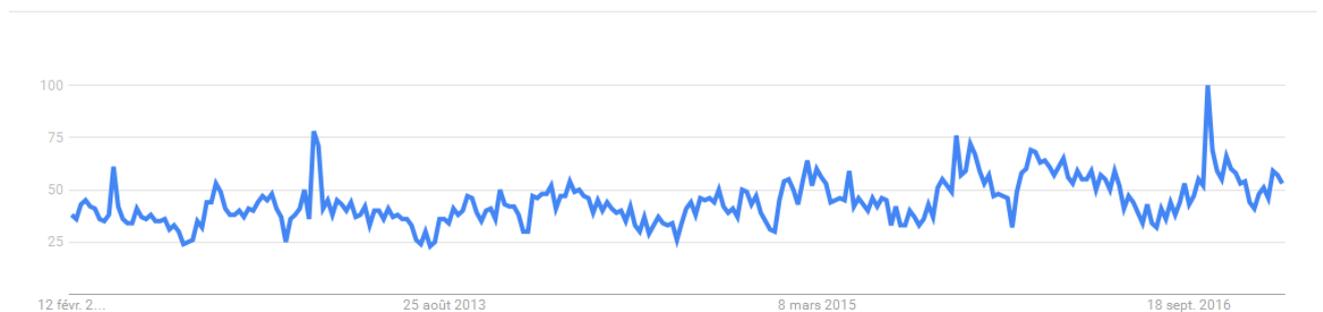


Figure 32 : Proportion de recherche portant sur le mot clé « cholestérol » en France au cours du temps, par rapport au pays où le taux d'utilisation de ce mot clé est le plus élevé

Le sujet « statines-classe médicamenteuse » apparaît comme le deuxième sujet ayant le plus progressé (+190% par rapport à la dernière période) en lien avec le sujet « cholestérol ». La majorité des sujets recherchés en lien avec le sujet « cholestérol » sont relatifs à l'alimentation : levure de riz rouge, œuf, artichaut, noix de cajou, yaourt... Tandis que la première requête associée au terme cholestérol est « cholestérol le grand bluff » du nom du documentaire paru sur Arte en octobre 2016 et la troisième « la vérité sur le cholestérol » du nom du livre de Pr Philippe Even paru en 2013.

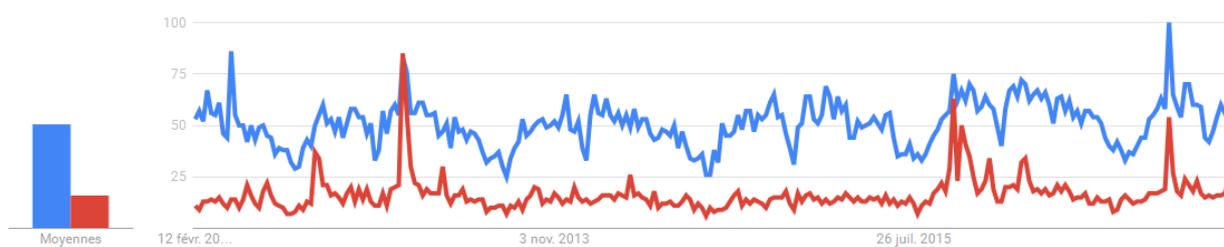


Figure 33 : Proportion de recherche portant sur le sujet « cholestérol » en bleu et « statines » en rouge en France au cours du temps par rapport au pays où le taux d'utilisation de ces mots clés est le plus élevé

On observe une corrélation entre les pics de recherche sur le cholestérol et sur les statines. Les requêtes associées au sujet clé « statines » sont : « les statines sont-elles dangereuses », « pour ou contre les statines », « les statines et le diabète », « statines danger ». Ces recherches montrent bien les interrogations et la peur de la population générale concernant les statines en lien avec les vagues de controverses.

La conséquence éventuelle de ces campagnes contre les statines pour les pouvoirs publics est le risque que les patients arrêtent leur traitement et que les médecins cessent de prescrire cette classe thérapeutique. En effet, une étude danoise a évalué que ce type de campagne augmentait de 10% la probabilité d'arrêter le traitement. Une autre étude australienne a estimé qu'à la suite d'un programme télévisé véhiculant des messages négatifs envers les statines, environ 60 000 patients potentiels à haut risque cardiovasculaire n'auraient pas eu de prescription de statines. Si ces patients dans les cinq années suivantes ne prennent toujours pas de statines alors il a été estimé que 1500 à 3000 infarctus fatal ou AVC pourraient se produire. (10)

5.3 Les inhibiteurs de l'absorption

5.3.1 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l'absorption inhibent environ 50% de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire, des phytostérols apparentés (sitostérol, campestérol) et la réabsorption des sels biliaires en bloquant de manière sélective la protéine NPC1L1 au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Il en résulte une diminution du cholestérol dans la circulation sanguine et pour compenser : une augmentation de la synthèse du cholestérol et une augmentation du nombre de récepteurs aux LDL (via le facteur de transcription SREBP) à la surface des hépatocytes. Il est donc intéressant de l'associer aux statines car les deux classes ont une action complémentaire. Ils n'interfèrent pas avec l'absorption des triglycérides et des acides gras. Le seul inhibiteur de l'absorption commercialisé en France est l'ézétimibe qui a eu sa première AMM en France en 2003. Il est présenté en comprimés soit sous forme seule à la dose de 10mg/j, soit en association à certaines statines (atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine). Il est indiqué en deuxième ligne chez les adultes dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) en complément d'un régime alimentaire, soit en association aux statines en cas d'insuffisance d'efficacité de ces statines ou en monothérapie en cas d'intolérance aux statines. Il est également indiqué dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote associé à une statine et dans la sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) en complément d'un régime alimentaire. Récemment, en avril 2016, l'Ezetrol® (ézétimibe) a eu une extension d'indication pour les enfants de 6 à 17 ans.(33,37)

5.3.2 Efficacité

L'ézétimibe permet une diminution d'environ 18% du taux de LDL-C versus placebo. L'association de l'ézétimibe avec une statine permet une diminution additionnelle constante de 15 à 20% par rapport au groupe statine seule. (60)

L'étude SHARP est un essai clinique portant sur plus de 9 000 personnes ayant une insuffisance rénale chronique mais n'ayant jamais eu d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire (évaluation de la prévention primaire). Les patients reçoivent soit l'association simvastatine + ézétimibe soit simvastatine en monothérapie. Le critère de jugement principal est le taux d'évènements athérosclérotiques majeurs -à savoir infarctus du myocarde, mort coronaire, AVC ischémique ou procédures de revascularisation. L'association simvastatine + ézétimibe a entraîné une réduction de 17% des évènements athérosclérotiques majeurs par rapport à la simvastatine seule. Il y a eu une réduction significative des AVC non-

hémorragique et des procédures de revascularisation et une réduction non significative d'infarctus du myocarde non mortel et mort due à une maladie coronarienne. Cette association a entraîné une légère augmentation de myopathies (2 pour 10 000) mais pas d'hépatite, de lithiase biliaire ou de cancer et il n'y a pas eu une augmentation significative de la mortalité due à une cause non vasculaire. (61)

L'étude IMPROVE-IT est un essai clinique randomisé en double-aveugle réalisé sur 18 144 personnes ayant eu un syndrome coronarien aigu (évaluation de la prévention secondaire). Les patients recevaient soit l'association simvastatine + ézetimibe soit simvastatine en monothérapie. Le critère de jugement principal était le taux de mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable requérant une hospitalisation, revascularisation coronaire et AVC non mortel.

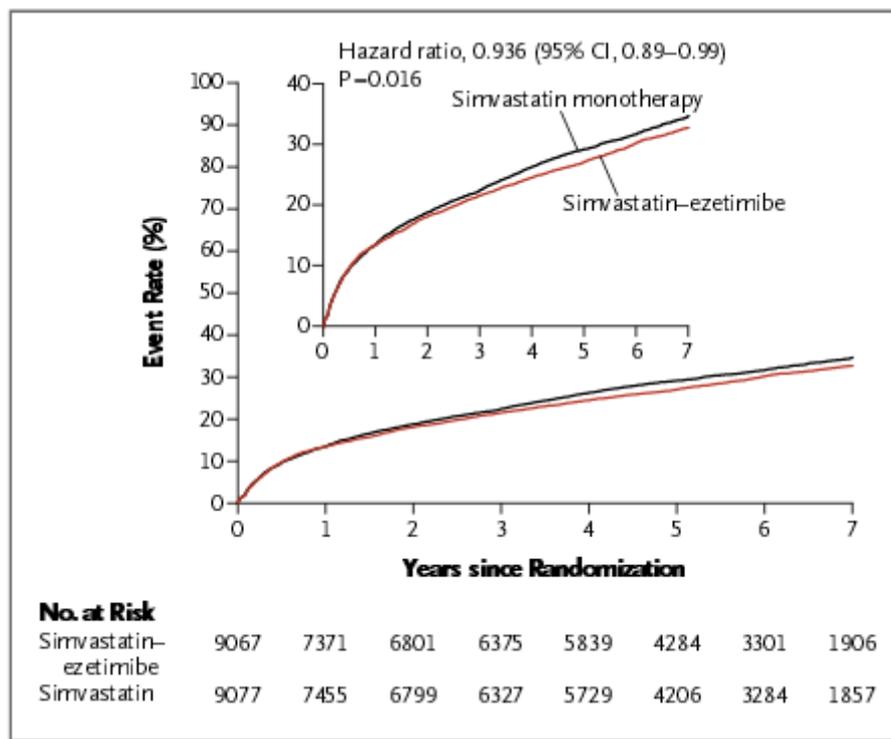


Figure 34 : Courbes Kaplan Meier montrant la réduction du nombre d'évènement lié au critère de jugement principal en fonction du temps (étude IMPROVE-IT)

Le taux de LDL-C a été réduit de 24% dans le groupe simvastatine + ézetimibe par rapport au groupe simvastatine seule, avec une diminution significative du taux d'évènement lié au critère de jugement principal (mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable requérant une hospitalisation, revascularisation coronaire et AVC non

mortel) : à 7 ans, le pourcentage d'évènements est de 32,7% pour le groupe simvastatine + ézétimibe et de 34,7% pour le groupe simvastatine seule. Il n'y a pas eu de différences en termes de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues entre les deux groupes, mais les risques d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique ont été significativement réduits dans le groupe simvastatine + ézétimibe. Le bénéfice de l'association des deux molécules semble apparaître après la première année de traitement. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les deux groupes en termes d'effets indésirables.(62)

5.3.3 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

L'ézétimibe a une très bonne tolérance. En effet, les effets indésirables les plus fréquents sont le plus souvent légers et transitoires et sont des effets digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, constipation, flatulences. Bien que plus rare, il est possible également de constater des myalgies ainsi qu'une élévation des transaminases et des CPK.

Il est déconseillé d'associer de l'ézétimibe avec des fibrates et il est recommandé d'utiliser avec précaution la cholestyramine et la ciclosporine qui sont susceptibles d'interagir avec l'ézétimibe.

L'ézétimibe apparaît comme une molécule sûre en termes de sécurité et qui semble efficace sur la morbi-mortalité cardiovasculaire en association aux statines, en prévention primaire et secondaire.

5.4 Les résines chélatrices des acides biliaires

5.4.1 Mécanisme d'action

Les cellules ne savent pas dégrader la structure tétracyclique du cholestérol. Il doit donc revenir au foie qui le solubilise pour ensuite l'excréter dans la lumière intestinale sous forme libre ou sous forme de sels biliaires. Ces sels biliaires permettent la sécrétion biliaire, l'émulsion et la digestion des graisses alimentaires ainsi que l'absorption intestinale des lipides et des vitamines liposolubles. 95% des sels biliaires excrétés sont réabsorbés par la circulation porte. Les résines chélatrices des acides biliaires sont des résines basiques

échangeuses d'ions qui fixent les acides biliaires- synthétisés dans le foie à partir du cholestérol- sous forme d'un complexe insoluble dans l'intestin ce qui inhibe le cycle entéro-hépatique et augmente leur élimination fécale. Le pool d'acides biliaires diminuant, il va y avoir un besoin de cholestérol dans le foie pour le convertir en acides biliaires et cela va donc entraîner une augmentation de la synthèse du cholestérol et du nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes. Il est donc intéressant d'associer les résines chélatrices des acides biliaires aux statines car les deux classes ont une action complémentaire.

Il y a deux résines chélatrices des sels biliaires actuellement commercialisées en France dont la première depuis 1987 qui est la cholestyramine, présentée sous forme d'une poudre de 4g à diluer dans l'eau. La posologie normale est de 1 sachet/j mais cela peut aller jusqu'à 3 à 4 sachets par jour à prendre avant les repas. La deuxième est le colesevelam qui se présente sous la forme de comprimés.

Elles sont indiquées dans les hypercholestérolémies primaires soit en monothérapie lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant, soit en association aux statines lorsque le patient est insuffisamment contrôlé par la statine seule et enfin en association à l'ézétimibe, avec ou sans statines. (33, 37,63)

5.4.2 Efficacité

La diminution du LDL-C par la cholestyramine est dose dépendante, elle va de 10 à 25% environ.

Le colesevelam a montré une diminution significative plus importante du taux de LDL-C par rapport à un placebo en monothérapie chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (diminution supplémentaire de 23,8mg/dL). L'association simvastatine + colesevelam a montré une diminution significative du taux de LDL-C plus importante (-18,8%) par rapport à la simvastatine + placebo (-0,8%). Le colesevelam a montré des réductions de LDL-C plus importante en association à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire par rapport à l'ézétimibe seule. Dans une autre étude sur le même type de population, il a également été observé que la réduction de LDL-C était plus importante dans le groupe colesevelam + statine + ézétimibe versus le groupe statine + ézétimibe. (63)

L'étude LRC-CPPT est une étude multicentrique randomisée en double aveugle comportant plus de 3 000 hommes atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa) suivi sur plus de 7 ans. Le but était d'évaluer l'impact de la cholestyramine sur la réduction du risque de maladie coronaire par rapport à un placebo en prévention primaire. Les patients prenant la

cholestyramine ont une réduction moyenne de LDL-C de 20,3% versus 7,7% dans le groupe placebo. De plus, il a été observé dans le groupe cholestyramine une réduction significative de 19% du risque lié au critère de jugement principal, défini par une mort d'origine coronaire et/ou un infarctus du myocarde non mortel. Le risque de mort toutes causes a été légèrement réduit mais de manière non significative dans le groupe cholestyramine.(64)

5.4.3 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

La cholestyramine a une mauvaise tolérance digestive. En effet, elle entraîne des constipations, flatulences, ballonnements, dyspepsies, nausées. Elle augmente le taux de triglycérides et peut entraîner un risque de carence en vitamines liposolubles A, D, E, K lors des traitements prolongés.

La cholestyramine par son mode d'action limite l'absorption digestive des autres médicaments. Il faut faire particulièrement attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (AVK, digitaliques, hormones thyroïdiennes...) et espacer la prise d'au moins 2h.

Les résines chélatrices des sels biliaires sont une alternative possible aux statines en cas d'intolérance, ou en supplément si les objectifs ne sont pas atteints. Cependant, la cholestyramine est une molécule avec des effets indésirables digestifs relativement fréquents qui peuvent poser des problèmes pour la bonne observance du patient. Le colesevelam agissant à des doses plus faibles présente moins ce type d'effets mais il n'y a pas d'études du bénéfice de cette molécule sur la morbi-mortalité réalisée à ce jour.

5.5 Les fibrates

Les fibrates ont principalement un effet hypotriglycémiant, de fait cette classe n'est pas reconnue dans le traitement de l'hypercholestérolémie par les sociétés savantes européennes et américaines. Néanmoins, les fibrates sont cités dans les recommandations françaises en deuxième ligne dans l'hypercholestérolémie primaire, au même titre que l'ézétimibe et les résines chélatrices des acides biliaires.

5.5.1 Mécanisme d'action

Les fibrates sont des molécules se liant et activant les récepteurs nucléaires PPAR α qui sont impliqués dans la régulation de la transcription de nombreux gènes dont ceux ayant un rôle dans le métabolisme du cholestérol. L'activation du récepteur PPAR α va entraîner sa liaison avec le RXR (activé par son ligand l'acide 9-cis rétinolique) sous forme d'un hétérodimère qui va se lier à des séquences promotrices de gènes PPRE. Cela va induire l'expression de la lipoprotéine lipase qui hydrolyse les triglycérides présents dans les chylomicrons et VLDL et une diminution de l'apoC-III qui inhibe cette enzyme. L'hétérodimère PPAR α -RXR via une séquence PPRE augmente également la synthèse des apoprotéines apoA-I et apoA-II entrant dans la composition des HDL-C, augmentant ainsi la concentration plasmatique de ces particules. L'apoA-I va également capter du cholestérol libre cellulaire pour le ramener vers le foie et ainsi favoriser la voie inverse du métabolisme du cholestérol. Les fibrates favorisent la formation de grosses particules de LDL-C moins denses ayant une affinité plus importante au LDL-R. (65) Les fibrates ont un effet hypotriglycéridémiant important et un effet hypocholestérolémiant modéré (les effets sur le LDL sont variables entre les fibrates).

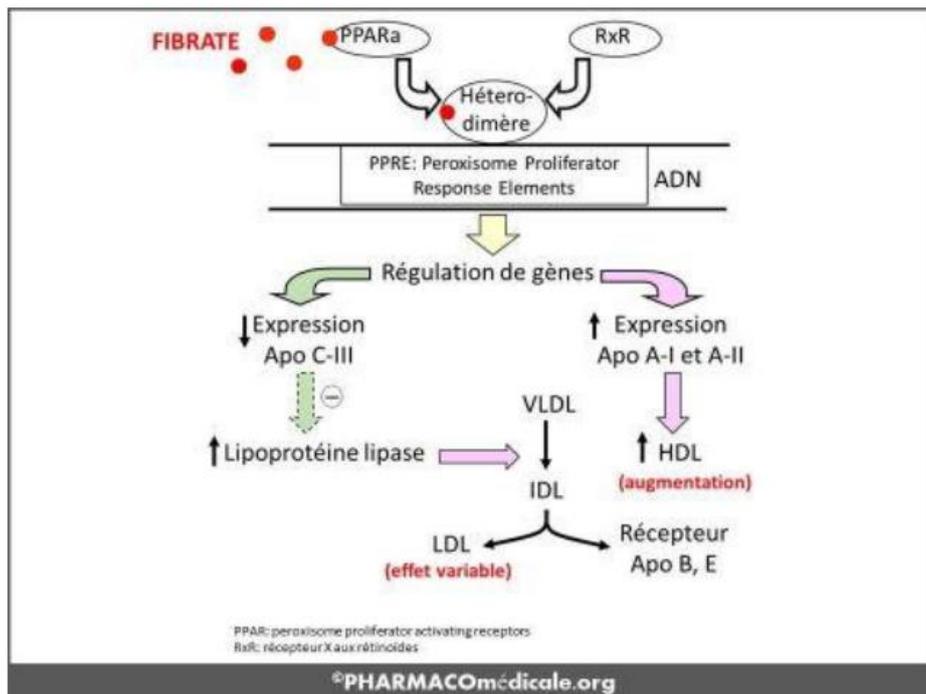


Figure 35 : Mécanisme d'action des fibrates (66)

Les fibrates ont commencé à être commercialisés en France au début des années 80. Il y en a actuellement quatre : bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate et gemfibrozil. Ils se présentent sous la forme de comprimés ou de gélules avec des doses allant de 67mg à 450mg. Ils sont

indiqués dans le traitement de l'hypertriglycéridémie sévère, associée ou non à un faible taux de HDL-C, dans l'hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ou dans l'hypercholestérolémie primaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. Le fénofibrate a une indication supplémentaire dans l'hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine, lorsque les taux de triglycérides et HDL-C ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

5.5.2 Efficacité

Les fibrates diminuent les triglycérides d'environ 45%, le cholestérol total et LDL-C de 10 à 25%, et élève le HDL-C d'environ 15 à 25%. (37)

L'étude FIELD est une étude randomisée en double-aveugle comparant le fénofibrate à un placebo chez 9795 patients diabétiques de type II dont 1/3 avait déjà eu des antécédents d'évènements cardiovasculaires. Le fénofibrate a diminué les triglycérides de 22 à 29%, le LDL-C de 6 à 12% et a augmenté le HDL-C de 1 à 5%. Cependant, il n'a pas été démontré que le fénofibrate a diminué l'incidence de mort d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non mortel. (67)

L'étude ACCORD a pour but d'évaluer le bénéfice de l'association simvastatine + fénofibrate versus la simvastatine seule sur plus de 5000 patients à haut risque cardiovasculaire et ayant un diabète de type II, suivis sur plus de 4 ans. Le critère de jugement principal était le premier évènement cardiovasculaire défini par un infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel ou mort d'origine cardiovasculaire. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en termes d'incidence d'évènements cardiovasculaires fatals, d'infarctus du myocarde non mortel et d'AVC non mortel.(68)

L'étude HHS est un essai clinique randomisé en double-aveugle de 5 ans incluant plus de 4000 hommes ayant une dyslipidémie primaire (prévention primaire), dont le but est de voir l'impact du gemfibrozil sur les taux de HDL-C et non-HDL-C et parallèlement l'impact sur la réduction du risque de maladies coronaires. Il a été observé une augmentation du HDL-C et une diminution du LDL-C, triglycérides et non-HDL-C dans le groupe gemfibrozil. A 5 ans, il est observé une diminution de 14,1 maladies coronaires pour 1000 dans le groupe gemfibrozil versus placebo, ce qui représente une diminution d'environ 34% de l'incidence des maladies

coronaires. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en termes de taux de mortalité totale ou taux de cancers.(69)

L'étude VA-HIT est une étude en double aveugle comparant le gemfibrozil à un placebo sur 2531 hommes qui ont eu une maladie coronaire (prévention secondaire) et des taux de HDL-C $\leq 0,4\text{g/L}$ et LDL-C $\leq 1,4\text{g/L}$. Le critère de jugement primaire était l'incidence d'un infarctus du myocarde non mortel ou d'une mort d'origine coronaire. Après 5 ans, le taux moyen de HDL-C était 6 fois plus élevé, le taux de triglycérides 31 fois plus faible et le cholestérol total 4 fois plus faible dans le groupe gemfibrozil par rapport au groupe placebo, mais la réduction du taux de LDL-C n'était pas significative. Il a été observé une réduction significative du risque relatif de décéder d'une maladie coronaire ou de faire un infarctus du myocarde non mortel de 22%. La réduction du risque absolu en lien avec le critère de jugement primaire était de 4,4% avec le groupe gemfibrozil versus placebo à 5 ans. Le bénéfice de gemfibrozil est apparu après deux ans de traitement. Cette étude suggère que diminuer le taux de triglycérides et augmenter celui de HDL-C sans modification du LDL-C réduit le risque de décès dû à une maladie coronaire ou de faire un infarctus du myocarde non mortel. (70)

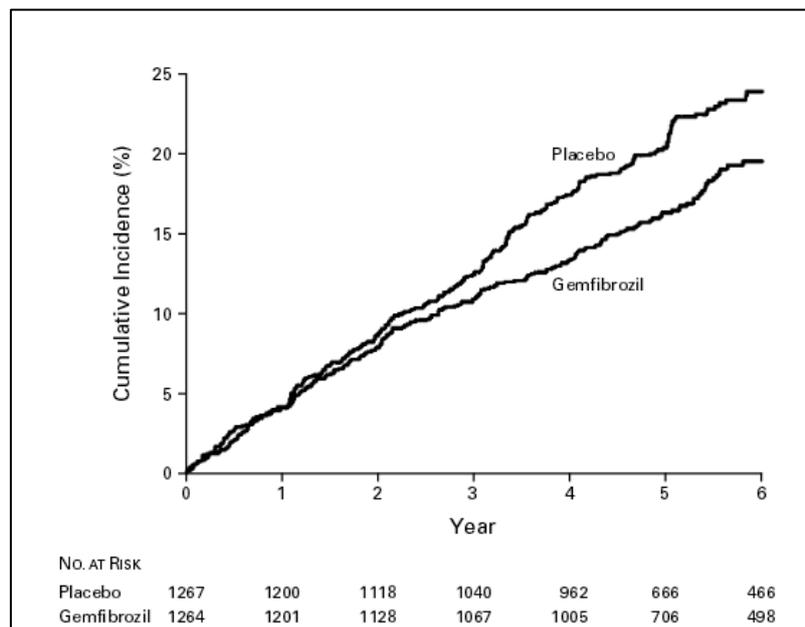


Figure 36 : Courbes Kaplan Meier montrant la réduction de l'incidence d'événements liés au critère de jugement principal en fonction du temps (étude VA-HIT)

5.5.3 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

Les effets indésirables des fibrates sont des nausées, diarrhées, céphalées, élévation des transaminases, lithiase biliaire, myalgies. L'atteinte musculaire est dose-dépendante et peut

évoluer en rhabdomyolyse. Il est donc important de surveiller la créatinémie et les transaminases à l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement.

Il est contre-indiqué d'associer des fibrates entre eux et avec le fénovérine (antispasmodique), le répaglinide (antidiabétique) et le bexarotène (anticancéreux) pour le gemfibrozil car ils sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments, ceci étant dû à une inhibition importante des cytochromes hépatiques. Il est déconseillé d'associer les fibrates aux statines car cela majore le risque d'atteinte musculaire et il faut faire attention avec les AVK car il y a un risque de surdosage.(37)

Les fibrates sont une classe thérapeutique intéressante mais ayant un effet hypocholestérolémiant moins marqué que les statines, c'est pourquoi ils sont prescrits uniquement en deuxième intention. Le gemfibrozil est le seul ayant montré un bénéfice en prévention primaire et secondaire sur la morbi-mortalité cardiovasculaire mais sans effet sur la mortalité globale. Le fénofibrate a une indication supplémentaire par rapport aux autres fibrates car il est le seul pouvant être associé aux statines. En effet il entraîne moins d'effets indésirables musculaires par rapport aux autres molécules de la classe, mais aucun bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire de l'association statine/fénofibrate n'a pu être démontrée.

Il existe également d'autres traitements que nous ne développerons pas car ce ne sont pas des traitements majeurs. Des traitements à base d'acide nicotinique ont été développés (Tredaptive®, Pelzont®, Trevaclyn®) et approuvés par l'EMA, mais en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable, l'autorisation de mise sur le marché a été suspendue pour ces trois traitements. Le mipomersen est un oligonucléotide anti-sens complémentaire de la région codante de l'ARNm de l'apolipoprotéine B, bloquant ainsi la production de cette protéine. Il a été refusé par l'EMA à cause d'incertitudes concernant la sécurité du produit mais il a été approuvé par la FDA dans les hypercholestérolémies familiales homozygote. Le lomitapide commercialisé sous le nom Lojuxta® est un inhibiteur de la MTP. Cette protéine présente dans le foie et l'intestin permet l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines contenant de l'apoB. Elle a été approuvée par la FDA en 2012 et par l'EMA en 2013 dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes mais n'est actuellement pas commercialisée en France car la HAS l'a noté avec une ASMR mineure. En moyenne, il a été observé une

réduction du taux de LDL-C de 40% avec le lomitapide. Enfin, la technique utilisée pour les formes les plus sévères d'hypercholestérolémies familiales est la LDL-aphérese. Cette technique est une procédure extracorporelle d'épuration des lipides (LDL-C, Lp(a), VLDL) similaire au principe de la dialyse rénale. Elle est utilisée principalement pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiales homozygote et ceux atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui n'atteignent pas leur objectif thérapeutique. Une réduction de 60% du taux de LDL-C a été mise en évidence mais cette technique est chère et invasive.(36,71)

Malgré les traitements existants, trois populations n'atteignent pas suffisamment leur taux de LDL-C cible avec les traitements actuels :

- ✓ 76% des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas leur LDL-C cible $<1,81\text{mmol/L}$ ($<70\text{mg/dL}$)(72)
- ✓ 66% des patients intolérants aux statines n'atteignent pas leur LDL-C cible $\leq 2,59\text{mmol/L}$ ($\leq 100\text{mg/dL}$)(73)
- ✓ 79% des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote n'atteignent pas leur LDL-C cible $<2,59\text{mmol/L}$ ($<100\text{mg/dL}$)(74)

6. NOUVELLE ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE : LES INHIBITEURS DE LA PCSK9

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont une nouvelle classe thérapeutique approuvée par l'EMA et la FDA en 2015 dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale. Ils agissent en bloquant une protéine nommée PCSK9 qui est impliquée dans la diminution du recyclage des LDL-R à la surface des cellules. Le développement de cette nouvelle classe résulte d'observations réalisées chez certains patients.

6.1 Le mode d'action de la protéine PCSK9

La protéine PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine 9) est une serine protéase codée par un gène de 12 exons localisé sur le chromosome 1p32.3. Elle est produite principalement par le foie et subit une autocatalysation (auto-clivage du prodomaine) dans le réticulum endoplasmique pour arriver à la protéine mature de 62kDa qui est sécrétée dans le sang. Après clivage, le prodomaine reste lié à la protéine et empêche ainsi tout accès au site catalytique. La PCSK9 apparaît comme une « enzyme bâillonnée », bien qu'il semble que certains petits peptides puissent interagir avec le site catalytique. La seule activité biologique reconnue de la PCSK9 actuellement est son implication dans le métabolisme du cholestérol. En effet, elle permet la régulation du nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes qui vont capter le LDL-C dans la voie endogène du métabolisme du cholestérol. Le domaine catalytique de la PCSK9 interagit avec le domaine extracellulaire sur la séquence EGF-A du LDL-R. La PCSK9 agit comme une protéine chaperonne car elle forme un complexe avec le LDL-R en le bloquant dans une conformation ouverte. Le complexe va être endocyté dans les hépatocytes via une vésicule de clathrine, et dégradé par les lysosomes. Le récepteur n'étant plus dans une conformation fermée, il ne peut plus être recyclé normalement vers la membrane pour capter d'autres particules de LDL-C et ainsi réduire le taux de cholestérol plasmatique. Il est à noter que la synthèse de la PCSK9 est régulée de la même manière que les LDL-R, par le taux de cholestérol intracellulaire via le facteur de transcription SREBP2. Par conséquent, l'utilisation de statines augmente le nombre de LDL-R mais également les taux de PCSK9. Inhiber la PCSK9 permettrait donc de potentialiser l'effet de la statine.(75,76)

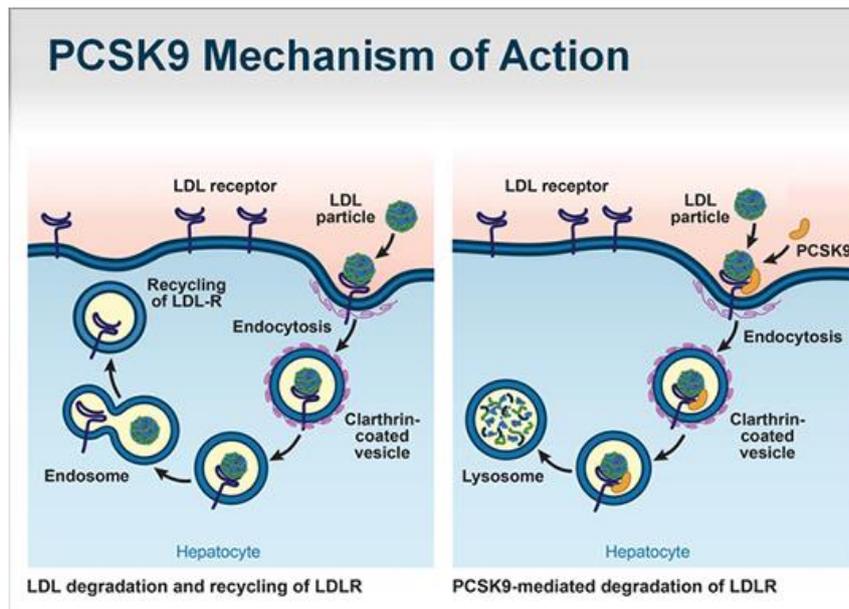


Figure 37 : Le rôle de PCSK9 dans la régulation des LDL-R (77)

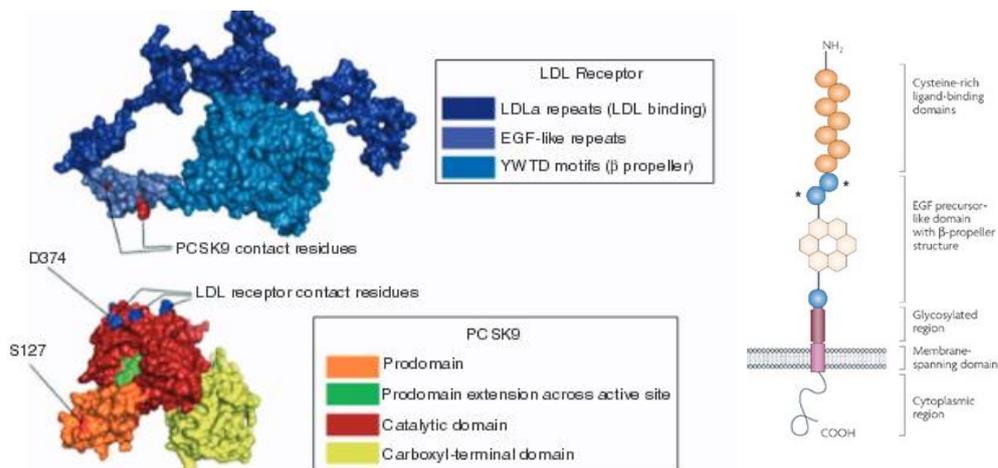


Figure 38 : Structure du LDL-R et de la PCSK9 et de leurs domaines d'interaction(78,79)

La PCSK9 module également l'expression des LDL-R dans le tissu adipeux, les poumons, les reins et l'intestin, tandis qu'il semblerait qu'elle n'agisse pas sur les LDL-R des glandes surrénales ou sur certaines parties du cerveau.(76) Cependant, la PCSK9 ne semble pas essentielle pour les autres organes car aucune différence n'a été observée sur le développement, le fonctionnement normal et la fertilité. (80)

La PCSK9 agissant après avoir été sécrétée dans le plasma, la question se pose du dosage plasmatique de la PCSK9 comme nouveau témoin biologique. Cependant, aucun seuil n'a été défini car la fourchette est trop large et trop fluctuante (quelques dizaines à centaines de ng/mL). De plus, l'expression et le taux de PCSK9 est diminué par le jeûne et elle a un

rythme diurne parallèle à la biosynthèse endogène du cholestérol ce qui complique le dosage. Enfin, il semble qu'à l'âge adulte le taux de PCSK9 est plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

6.2 La découverte de la protéine PCSK9

La PCSK9 a été découverte en 2003 par des chercheurs travaillant sur les proprotéines convertases. Elle était originellement appelée NARC-1 (Neural apoptosis-regulated convertase 1) et a été identifiée dans divers tissus tels que le foie, le rein, l'intestin et le cerveau. De plus, le gène codant pour cette protéine a été localisé sur le chromosome humain numéro 1, particulièrement proche d'un locus majeur responsable d'hypercholestérolémie autosomique dominante.(81)

La même année, *Abifadel et al* ont identifié deux mutations faux-sens⁶ type « gain-de-fonction »⁷ du gène codant pour la PCSK9 responsables d'une hypercholestérolémie autosomique dominante dans plusieurs familles françaises. Cette découverte a permis de souligner le lien entre la PCSK9 et l'homéostasie du cholestérol et de découvrir un troisième gène associé à une ADH après celui codant pour le LDL-R et l'apoB.(82)

En 2004, des expériences effectuées sur des souris ont montré que la surexpression de la PCSK9 diminuait le taux de LDL-R à la surface des hépatocytes sans impacter la synthèse de ces récepteurs (taux d'ARNm normal). Les souris surexprimant la PCSK9 avaient un taux de cholestérol total plasmatique doublé, dû à une augmentation du LDL-C et un taux de non-HDL-C quintuplé. Le phénotype des souris surexprimant la PCSK9 était quasiment similaire à celui des souris KO⁸ pour le gène codant pour le LDL-R.(83)

A l'inverse, en 2005, d'autres expériences sur des souris KO pour le gène codant de la PCSK9 ont montré une augmentation de LDL-R à la surface des hépatocytes sans modification du taux d'ARNm et une réduction de 48% du cholestérol plasmatique par rapport au type sauvage, sans modifications du taux de triglycérides. L'inactivation du gène de la PCSK9 associé à une augmentation du nombre de LDL-R et une diminution des taux plasmatiques de cholestérol souligne l'intérêt de l'inhibition de cette protéine. De plus, il a été observé chez des souris sous lovastatine une augmentation de la synthèse d'ARNm de LDL-R mais

⁶ Les mutations faux-sens sont la conséquence d'une modification d'une base nucléotidique entraînant la modification du codon et donc de l'acide aminé correspondant.

⁷ Les mutations gain-de-fonction confèrent une activité augmentée à la protéine mutée.

⁸ Les souris KO (knock-out) sont des souris génétiquement modifiées dans lesquelles un ou des gènes ont été inactivés.

également d'ARNm de PCSK9, via SREBP-2. Cela montre également l'intérêt de l'association d'un inhibiteur de la PCSK9 aux statines pour potentialiser leur effet hypocholestérolémiant.(84)

La même année, *Cohen et al* ont identifié deux mutations non-sens⁹ type « perte de fonction »¹⁰ chez 2% de la population afro-américaine entraînant une diminution de 40% des taux circulants de LDL-C et une mutation faux-sens retrouvée dans la population euro-américaine entraînant une diminution de 21% des taux de LDL-C circulants.(85) Cette étude a permis de montrer que des taux élevés de PCSK9 sont associés à un taux élevé de LDL-C plasmatique tandis que des taux faibles de PCSK9 sont associés à des taux faibles de LDL-C circulants.

Dans une autre étude de 2006, *Cohen et al* ont étudié l'impact de ces mutations « perte-de-fonction » sur l'incidence de maladies coronariennes (maladies coronariennes mortelles, infarctus du myocarde, revascularisation coronaire). Les deux mutations non-sens réduisant le LDL-C de 28% et la mutation faux-sens réduisant le LDL-C de 15% étaient associées à une réduction du risque de maladies coronariennes de 88% et 47% respectivement, sur une période de 15 ans. En conclusion, les mutations de la PCSK9 entraînant une réduction du taux de LDL-C plasmatique sont associées à une protection contre les maladies coronaires. (86)

- En résumé, les mutations de la PCSK9 type « gain-de-fonction » augmentent le taux ou l'affinité de la PCSK9 pour le LDL-R, entraînant une dégradation plus importante des récepteurs et donc augmentant le taux de LDL-C circulant. Ces mutations sont associées à un risque cardiovasculaire important.
- Les mutations de la PCSK9 type « perte-de-fonction » diminuent le taux de PCSK9 ou l'affinité de la PCSK9 pour le LDL-R, il y a donc plus de LDL-R à la surface des hépatocytes pour capter le cholestérol et ainsi un risque cardiovasculaire moins important.

⁹ Les mutations non-sens sont la conséquence d'une modification d'une base nucléotidique résultant en la formation d'un codon stop (UAA, UAG, UGA). La séquence protéique ne sera donc pas lue entièrement ce qui va réduire ou annuler l'activité de la protéine synthétisée.

¹⁰ Les mutations perte-de-fonction confèrent une activité diminuée ou nulle à la protéine mutée.

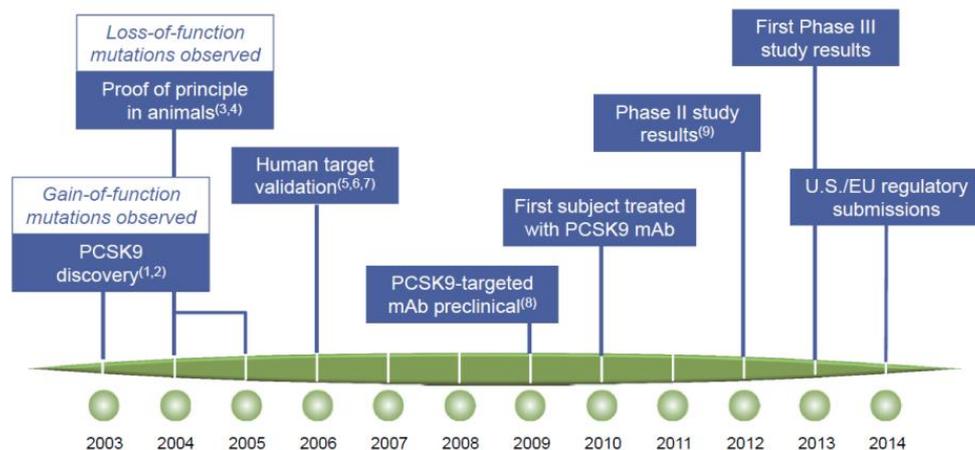


Figure 39 : Chronologie des étapes importantes de la découverte de la PCSK9 et du développement de traitements inhibiteurs⁽⁸⁷⁾

6.3 Identification d'une cible thérapeutique : développement des inhibiteurs de la PCSK9

L'observation d'une mutation « perte de fonction » a conduit à l'idée de développer un traitement qui inhibe l'action de la PCSK9. Différentes techniques d'inhibition de cette protéine ont été développées (75):

- Utilisation de **peptides mimétiques** mimant le domaine EGFA des LDL-R.
- Inhibition de la synthèse de la protéine via la technique de **silencage génique** par des oligonucléotides antisens ou des siARN qui vont interférer avec les ARNm cibles et ainsi moduler l'expression des gènes correspondants.

Un oligonucléotide antisens complémentaire de l'ARNm de gène PCSK9 murin a été administré chez des souris pendant 6 semaines. Il a été observé une réduction de 92% du taux d'ARNm PCSK9 ainsi qu'une diminution du cholestérol total et du LDL-C de 53% et 38% respectivement. Le nombre de LDL-R a doublé.(88)

L'administration de siARN incorporé dans des nanoparticules lipidiques et administré en intra-veineuse chez des souris et des rats a entraîné une réduction de 50 à 70% du taux d'ARNm PCSK9, associé à une réduction de 60% du cholestérol plasmatique. Le même siARN administré chez des singes a montré une réduction de 50% du taux de LDL-C dès 48h post-administration. Cette réduction a été maintenue pendant 21 jours. Il a été observé une réduction spécifique et durable du taux de LDL-C, apoB et PCSK9 mais pas d'effet sur les triglycérides ou le HDL-C.(89)

- Inhibition de la protéine circulante via un **anticorps monoclonal** (épitope reconnaissant le domaine catalytique de la PCSK9 qui interagit avec le LDL-R).
Les anticorps monoclonaux sont la technologie la plus avancée, ils peuvent cibler le domaine catalytique de la PCSK9, le domaine d'interaction PCSK9-EGFA ou mimer la séquence EGFA.

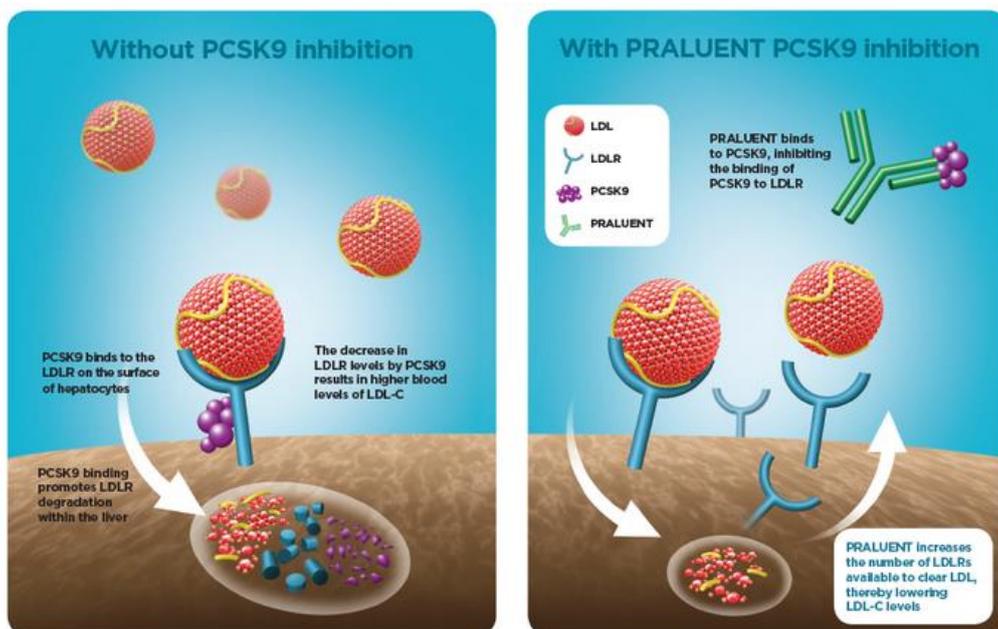


Figure 40 : Principe de l'inhibition de la PCSK9 par un anticorps monoclonal (exemple avec Praluent®)(90)

Une réduction de 64% de LDL-C dès trois jours post-injection a été observée chez des singes hypercholestérolémiques, ayant reçu un anticorps anti-PCSK9. Le retour à la valeur de base s'est effectué en deux à trois semaines. Ceci est cohérent avec une autre observation : une réduction de 43% du LDL-C au 5^{ème} jour a été constatée chez des singes sous hautes doses de statines (50mg/kg/j simvastatine) et 65% de réduction supplémentaire lorsqu'un anticorps anti-PCSK9 était associé à la simvastatine. Le taux de LDL-C est revenu à sa valeur de base au bout de deux semaines. (91)

Chan et al ont testé in vitro un anticorps anti-PCSK9 se liant à un épitope adjacent au domaine d'interaction avec le LDL-R. En effet, l'anticorps se lie au domaine catalytique de la PCSK9 via sa chaîne lourde en faisant des liaisons hydrogènes et hydrophobes et interagit avec des résidus du domaine catalytique et du pro-domaine. Il

semble que le complexe Ac anti-PCSK9/PCSK9 empêche la liaison de la PCSK9 au LDL-R car leurs sites de liaison sont adjacents, ce qui entraîne une impossibilité stérique à leur liaison simultanée. Cette inhibition de la liaison PCSK9-LDL-R a résulté en l'atténuation de la diminution du nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes et en une diminution du LDL-C plasmatique. L'administration de cet anticorps anti-PCSK9 chez des souris a entraîné le doublement du nombre de récepteurs sur les hépatocytes et une diminution de 36% du LDL-C plasmatique. Ceci est cohérent avec l'observation faite sur des souris KO pour le LDL-R où l'administration d'anticorps anti-PCSK9 n'a pas entraîné de modifications du taux de cholestérol plasmatique. Lorsque deux doses d'anticorps ont été testées, la diminution plus importante du cholestérol total dans le groupe ayant la dose la plus élevée a été significative au bout de 3 jours après l'administration

Chez les singes cynomolgus traité par l'anticorps anti-PCSK9, il a été observé :

- ✓ une diminution significative du cholestérol total plasmatique dès 3 jours après l'injection avec un taux maximal de réduction de 48% au 10^{ème} jour versus une augmentation du cholestérol de 5% chez les singes contrôles (Figure 40 A).
- ✓ une diminution significative de LDL-C a été constatée dès 8h après l'injection sous-cutanée avec une diminution maximale au 10^{ème} jour de 80% versus une augmentation de 17% chez les singes contrôles (Figure 40 B).
- ✓ une diminution mineure de HDL-C significative à partir du 3^{ème} jour (Figure 40 C).
- ✓ aucune modification du taux de triglycérides.
- ✓ le taux de PCSK9 circulantes était inférieur à 3% dès 15 minutes après l'injection grâce à l'effet direct neutralisant de l'anticorps. (92)

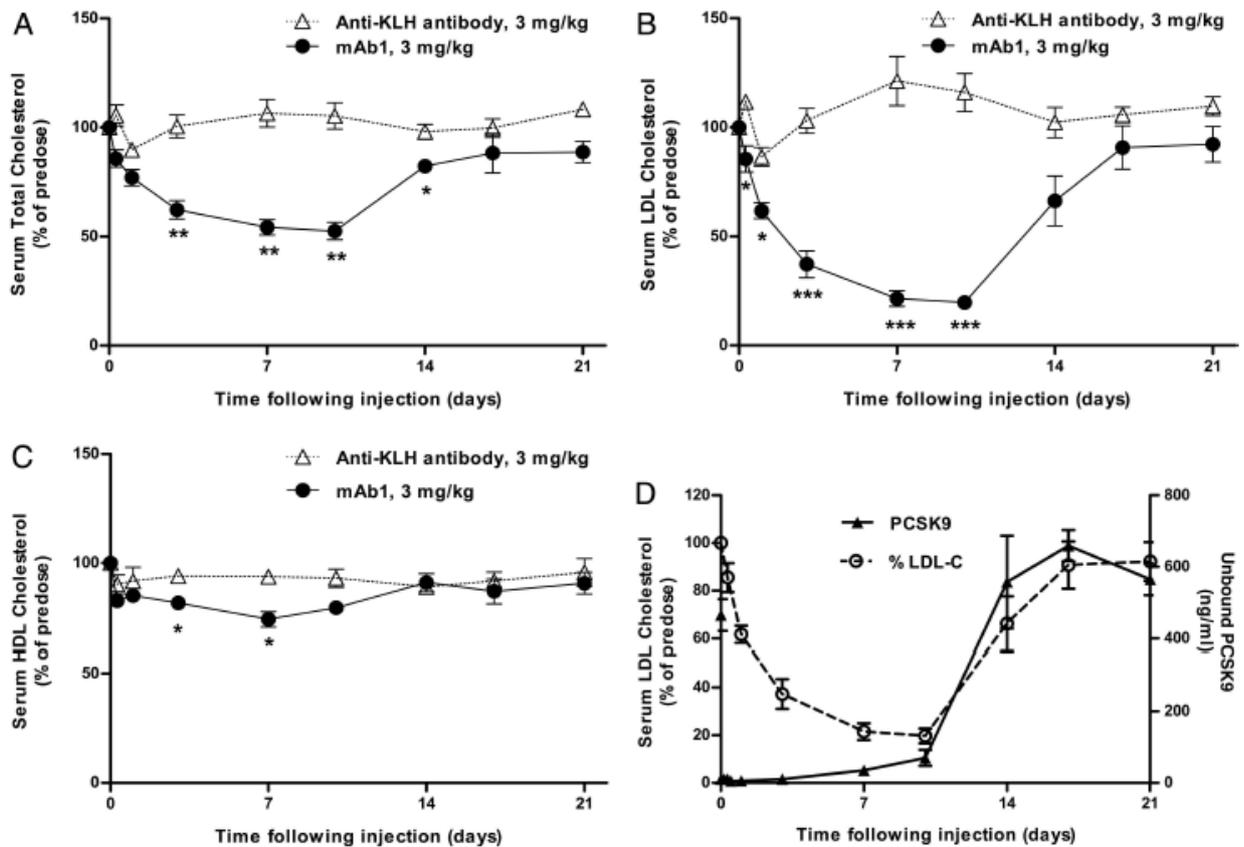


Figure 41 : Résultats de l'administration d'un anticorps anti-PCSK9 versus un anticorps placebo sur les taux de cholestérol total, LDL-C, HDL-C et PCSK9 au cours du temps, chez des singes cynomolgus

Bien que plusieurs types d'inhibiteurs de la PCSK9 sont en développement clinique tels que les vaccins anti-PCSK9 (AFFIRIS), les ARN interférents (Alynlam Pharmaceuticals) et les petites molécules inhibitrices orales (Pfizer, Serometrix), les anticorps monoclonaux sont actuellement la technologie la plus avancée et la mieux connue. En effet, les inhibiteurs de la PCSK9 actuellement commercialisés sont des anticorps monoclonaux humains.(93) Nous détaillerons plus précisément cette technologie et les avantages et inconvénients qu'elle confère.

Les anticorps sont des immunoglobulines naturellement produites par les lymphocytes B du corps humain qui reconnaissent des antigènes (par un épitope) et sont à l'origine d'une réponse immunitaire afin de détruire les éléments du « non-soi ». Ils sont composés d'un fragment (Fab) spécifique d'un épitope donné et d'un fragment (Fc) responsable de l'activation des voies de l'immunité. La technique historique de production des anticorps monoclonaux via des hybridomes a été mise au point par Köhler et Milstein en 1975 et les

anticorps monoclonaux ont été utilisés pour la première fois en thérapeutique en 1986. Ils sont issus d'un seul clone de plasmocyte et sont par conséquent identiques. Ils sont maintenant produits par différentes techniques : phage display, souris génétiquement modifiées... Ils ont d'abord été développés à partir de souris ce qui posa un problème d'immunogénicité (développement d'anticorps humains anti-anticorps de la souris). Au fur et à mesure du temps, ils ont été améliorés et humanisés et aujourd'hui des anticorps 100% humain sont commercialisés (4^{ème} génération d'anticorps). (94,95)

Les avantages de ces anticorps monoclonaux sont divers :

- Action directe neutralisante.
- Spécificité.
- Affinité élevée pour la cible.
- Fréquence plus faible d'injection du traitement.
- Moins d'interactions avec le métabolisme hépatique humain. En effet, les anticorps monoclonaux sont administrés par voie parentérale (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire) car ce sont des molécules trop grandes pour passer la barrière intestinale et trop fragiles.

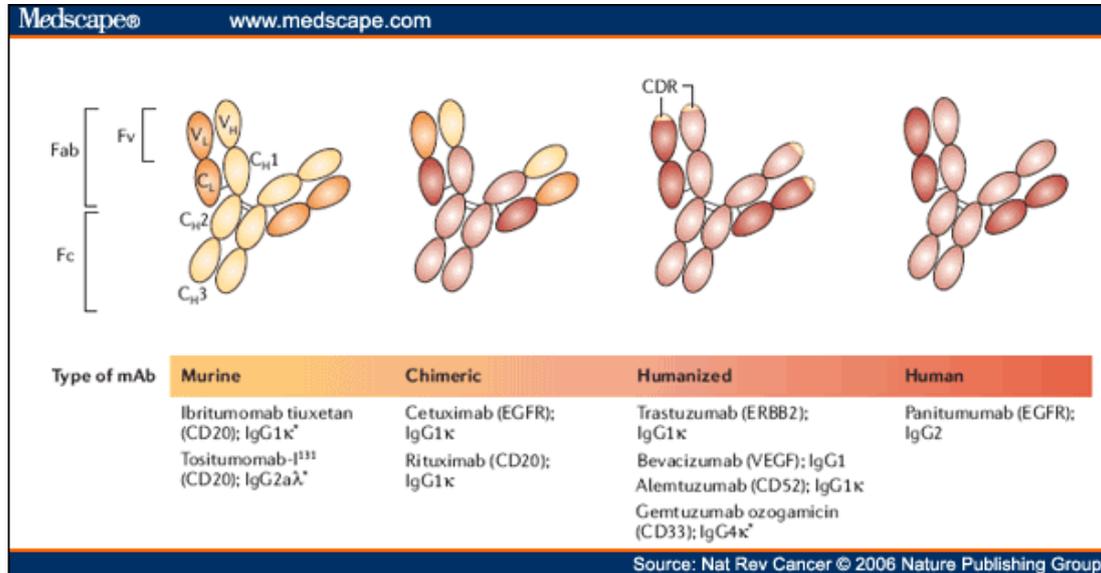


Figure 42 : Structure d'un anticorps et types d'anticorps monoclonaux et exemples(96)

Actuellement, une trentaine d'anticorps monoclonaux sont présents sur le marché mais la majorité est dirigée contre les maladies auto-immunes dans les domaines de la rhumatologie et de la cancérologie. Du fait de leurs avantages très intéressants, environ 500 anticorps

monoclonaux sont en développement clinique. Ils sont déjà depuis quelques années une majorité dans le top 10 des meilleures ventes de médicaments dans le monde. (97) Mis à part le REOPRO® *abciximab* (qui prévient la formation de caillots lors d'une intervention coronarienne percutanée ou sont prescrits en prévention chez les patients avec un angor instable réfractaire en prévision d'une telle intervention) les spécialistes du domaine cardiovasculaire n'ont pas l'habitude en pratique d'utiliser des anticorps monoclonaux.

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont donc une nouvelle classe thérapeutique innovante disponible dans l'arsenal thérapeutique du traitement de l'hypercholestérolémie.

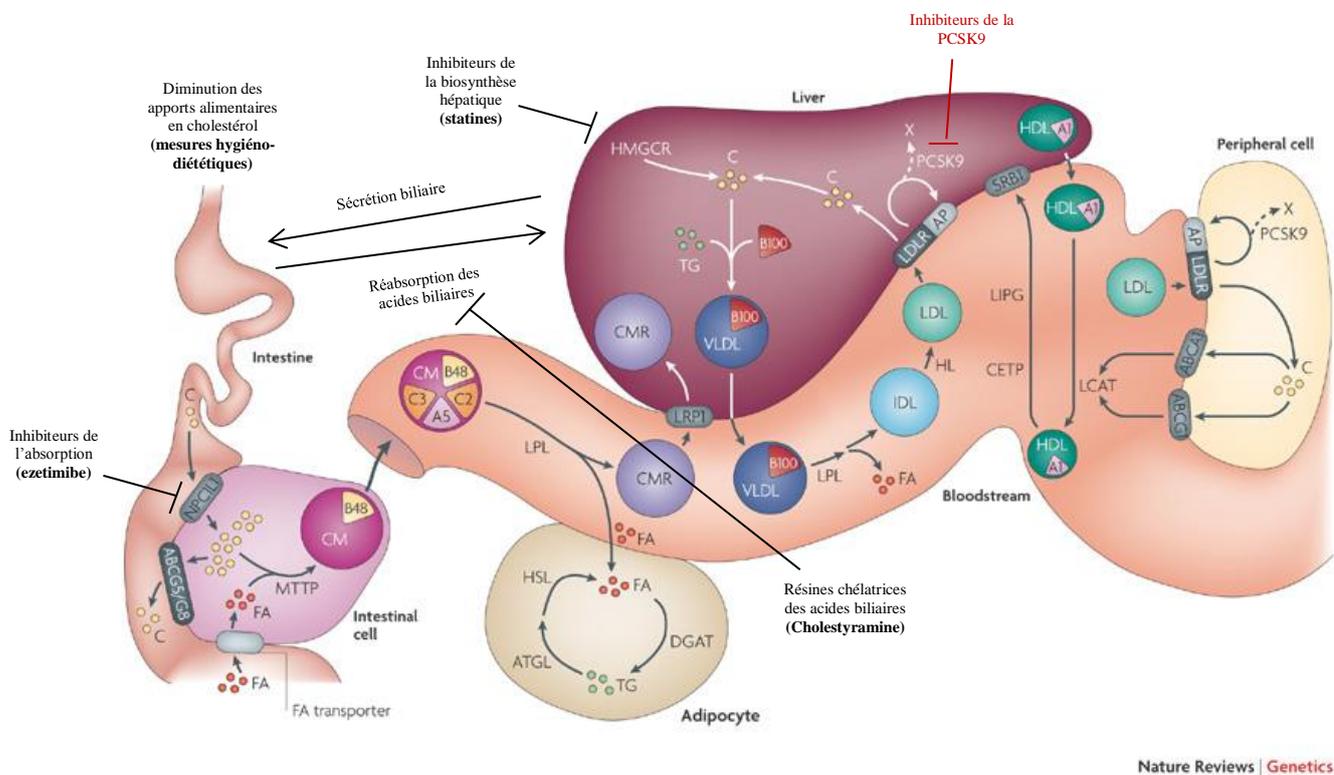


Figure 43 : Cibles thérapeutiques des différents hypocholestérolémiants (2/2)(98)

6.4 Les inhibiteurs de la PCSK9 actuellement sur le marché

6.4.1 PRALUENT® Alirocumab

PRALUENT® est issu d'une collaboration établie en 2007 entre la firme pharmaceutique française Sanofi et l'entreprise biotechnologique américaine Regeneron Pharmaceuticals. Elle

prévoit sur 10 ans le co-développement de différents anticorps monoclonaux, utilisant la technique de production VelocImmune® de Regeneron et l'expertise commerciale de Sanofi.

PRALUENT® (alirocumab) est un anticorps monoclonal humain inhibiteur de la PCSK9. Il a été approuvé par la FDA en juillet 2015 et l'EMA en septembre 2015, chez les adultes souffrant d'une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non-familiale) ou d'une dyslipidémie mixte, en plus d'un régime diététique :

- soit en association avec une statine seule ou avec une statine associée à un autre hypolipémiant chez les patients n'atteignant pas leur LDL-C cible à la dose maximale tolérée de statines.
- soit seul ou en association avec un autre hypolipémiant chez les patients intolérants aux statines ou chez qui la statine est contre-indiquée.

PRALUENT® est disponible en seringue ou stylo pré-rempli à usage unique de 1mL (voie sous-cutanée) sous forme de trois doses : 75mg ou 150mg une fois toutes les deux semaines ou 300mg une fois par mois (2 injections consécutives de 150mg sur deux sites d'injection différents tels que la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras). Les doses communément instaurées sont soit 75mg toutes les deux semaines soit 300mg toutes les quatre semaines. Les paramètres lipidiques sont évalués 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement afin d'évaluer si l'objectif thérapeutique est atteint. S'il n'est pas atteint, il est possible de faire un ajustement posologique en augmentant la dose à 150mg toutes les deux semaines. Cependant si une réduction de plus de 60% de LDL-C est nécessaire dès le départ, le traitement peut directement être instauré à la dose de 150mg toutes les deux semaines. PRALUENT® ne doit pas être administré chez des personnes ayant moins de 18 ans et les données sont limitées pour la classe d'âge ≥ 75 ans, néanmoins aucune différence significative sur l'efficacité ou la sécurité n'a été démontrée. (99,100)

L'efficacité et la sécurité de PRALUENT® ont été établies lors d'un vaste programme d'essais cliniques nommé ODYSSEY réalisé sur plus de 23 500 patients. (Figure 44)

- PRALUENT® a un bon profil de sécurité. En effet, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des réactions au niveau du site de l'injection (érythème/rougeur, démangeaisons, gonflements, douleur/sensibilité), des symptômes au niveau des voies respiratoires supérieures (douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements) et des prurits. L'effet indésirable induisant le plus souvent un arrêt du

traitement est les réactions au site d'injection. Le profil de sécurité est similaire entre les deux doses de 75mg et 150mg. Il a été observé un taux de réactions au niveau du site de l'injection légèrement supérieur pour la dose de 300mg toutes les quatre semaines. Aucune interaction pharmacologique n'a été mise en évidence ni aucune action hépatique au niveau des cytochromes. PRALUENT® étant un IgG1, il y a un risque d'apparition d'anticorps anti-PRALUENT®. Ces anticorps ont été détectés après l'instauration du traitement dans certains patients, cependant la majorité avait des taux faibles et transitoires d'anticorps sans activité neutralisante. Il n'a pas été mis en avant de corrélation entre ces anticorps anti-PRALUENT® et l'efficacité, la sécurité ou la durée d'exposition de PRALUENT®.

- Le programme d'essais cliniques ODYSSEY a été réalisé sur différentes populations telles que **les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les personnes à risque cardiovasculaire modéré, les personnes à haut risque et très haut risque cardiovasculaire (majorité des individus évalués) et les personnes intolérantes aux statines**. Certains de ces patients ont eu des évènements cardiovasculaires documentés antérieurs à leur inclusion dans ces essais, c'est pourquoi PRALUENT® a pu être évalué en prévention primaire et en prévention secondaire. **Lors de ces essais, PRALUENT® a été testé en monothérapie ou en association avec des statines à la dose maximale tolérée. L'efficacité de PRALUENT® a été comparée soit à un placebo soit à l'ézétimibe**. Le critère d'efficacité était le pourcentage moyen de réduction du taux de LDL-C entre la valeur de base et celle à 24 semaines versus placebo ou ézétimibe. Toutes les études ont été positives. Il a été observé en général une réduction du LDL-C, cholestérol total, non-HDL-C, triglycérides, Lp(a), apoB et une augmentation du HDL-C et apoA-I. La réduction de LDL-C est constante quel que soit la statine ou la dose utilisée. L'effet hypolipémiant est observé dès 15 jours après administration de la première dose et l'effet maximal au bout de 4 semaines.

- ✓ **COMBO II** est une étude multicentrique en double aveugle de 707 personnes à haut risque cardiovasculaire recevant en plus d'une statine à la dose maximale tolérée soit PRALUENT® 75mg/2 semaines soit ézétimibe 10g/jour. A la semaine 12, 77,2% des patients sous PRALUENT® avait un LDL-C < 0,7g/L contre 46,2% avec ézétimibe. Les patients n'ayant pas atteint leur objectif ont eu une augmentation posologique à la dose de

150mg/2 semaines. **A la semaine 24, une réduction de LDL-C de 50,7% était observée dans le bras alirocumab versus 20,7% dans le bras ézétimibe.** Une réduction de 10,5% supplémentaire de LDL-C a été observée à la semaine 24 chez les patients ayant eu l'augmentation posologique d'alirocumab à la semaine 12.

- ✓ **LONG TERM** est une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle réalisée sur 2 100 personnes à haut risque cardiovasculaire associé à une hypercholestérolémie n'atteignant pas leur LDL-C cible. A la semaine 24, **une réduction de 61% du LDL-C par rapport à la valeur de base a été observée chez les patients sous PRALUENT® 150mg/2 semaines versus une augmentation de 0,8% du LDL-C dans le groupe placebo.**
- ✓ **ALTERNATIVE** est une étude effectuée chez des personnes intolérantes aux statines (syndromes musculo-squelettiques avec au moins 2 statines) et ayant un risque cardiovasculaire modéré, élevé ou très élevé. A la semaine 12, 34,9% des personnes ont atteint un LDL-C<0,7g/L versus 0% pour le groupe ézétimibe. **A la semaine 24, une réduction de 45% de LDL-C a été observée chez les patients sous PRALUENT® 75mg ou 150mg/2 semaines versus 14,6% dans le groupe ézétimibe.**
- ✓ **MONO** est une étude réalisée sur 103 patients ayant une hypercholestérolémie primaire associée à un risque cardiovasculaire modéré et ne prenant pas de traitement hypolipémiant avant leur inclusion dans l'étude. Le but est d'évaluer la réduction du LDL-C chez ces patients prenant soit PRALUENT® en monothérapie soit ézétimibe. A la semaine 12, 57,7% des patients sous PRALUENT® avaient un taux de LDL-C<0,7g/L versus 0% dans le groupe ézétimibe. **A la semaine 24, une réduction de 47,2% a été constatée dans le groupe alirocumab versus 15,6% dans le groupe ézétimibe.**

Malgré les données d'efficacité mise en avant sur la réduction du taux de LDL-C, l'effet de PRALUENT® sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été établi. L'étude ODYSSEY OUTCOMES est en cours et les résultats sont attendus pour 2018. Cette étude est réalisée sur 18 000 patients à haut risque cardiovasculaire, ayant eu un évènement coronarien aigue récent et n'atteignant pas leur LDL-C cible à la dose de statine maximale tolérée.

L'objectif est d'évaluer le risque chez ces patients de faire à nouveau un évènement cardiovasculaire (mort due à une maladie coronaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC fatal et non fatal, angor instable requérant une hospitalisation).

HeFH	High CV Risk		
On top of max tolerated statin	On top of max tolerated statin	On top of regular statin doses	Not receiving statin
FH I (n=486)	COMBO I (n=316)	OPTIONS I (n=355)	MONO ⁽²⁾ (n=103)
FH II (n=249)	COMBO II (n=720)	OPTIONS II (n=305)	CHOICE II ⁽³⁾ (n=200)
HIGH FH (n=107)	CHOICE I (n=700)		Statin Intolerant
LONG TERM (n=2,341)			ALTERNATIVE (n=314)
OLE ⁽¹⁾ (n≥1,000)	OUTCOMES (n=18,000)		

Figure 44 : Programme des essais cliniques de phase III ODYSSEY (87)

6.4.2 REPATHA® Evolocumab

REPATHA® (evolocumab) d'Amgen est également un anticorps monoclonal humain inhibiteur de la PCSK9. Il est le concurrent direct de PRALUENT® car il a été approuvé par l'EMA en juillet 2015 et par la FDA en août 2015 pour les indications suivantes :

- Hypercholestérolémie familiale homozygote, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en association à un autre hypolipémiant.
- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non-familiale) ou dyslipidémie mixte, en plus d'un régime diététique :
 - ✓ soit en association avec une statine seule ou une statine et un autre hypolipémiant chez les patients n'atteignant pas leur LDL-C cible à la dose maximale tolérée de statines.
 - ✓ soit seul ou en association avec un autre hypolipémiant chez les patients intolérants aux statines ou chez qui la statine est contre-indiquée.

REPATHA® est administré en sous-cutané par une seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli de solution de 1mL à la dose de 140mg une fois toutes les deux semaines ou 420mg une fois par mois (3 administrations consécutives de stylo ou seringue de 140mg dans un délai de 30min). **Ces deux doses à ces fréquences d'administration sont cliniquement**

équivalentes en termes de réduction moyenne du taux de LDL-C. Il est toutefois possible d'administrer une dose de 420mg une fois toutes les deux semaines dans le cas des hypercholestérolémies familiales homozygote dont la réponse clinique n'est pas significative au bout de 12 semaines de traitement à la dose normale de 420mg une fois par mois. Il est à noter que depuis juillet 2016, la FDA a également autorisé un autre dispositif d'administration de la dose de 420mg en une cartouche pré-remplie de solution à insérer dans une mini pompe automatique, adhérant au corps et dispensant la dose en 9 minutes .(101,102)

L'efficacité et la sécurité de REPATHA® ont été démontrées lors d'un programme de phase III nommé PROFICIO composé de 22 études cliniques et étudiées sur 35 000 patients. (Figure 45)

- Aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence avec REPATHA® et les effets indésirables les plus communément retrouvés aux doses recommandées sont des rhinopharyngites, infection des voies respiratoires supérieures, dorsalgies, arthralgies, grippe, nausées, éruption cutanée et réactions au site d'injection (érythème, douleur, ecchymose). La présence d'anticorps anti-evolocumab a été constatée chez 0,1% des patients mais ces derniers n'avaient pas d'activité neutralisante. Ces anticorps n'ont pas d'impact sur le profil pharmacocinétique la réponse clinique et la sécurité de REPATHA®.
- REPATHA® a été évalué sur **des patients hypercholestérolémiques dont certains atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, sur des patients ayant une dyslipidémie mixte, intolérants aux statines ou encore ayant des antécédents d'évènements cardiovasculaires documentés. Evolocumab a été administré soit en monothérapie soit en association aux statines et a été comparé soit à un placebo soit à l'ézétimibe.** L'administration de REPATHA® a entraîné une réduction des taux de PCSK9 non liée, LDL-C, cholestérol total, apoB, non-HDL-C, du rapport apoB/apoA1, VLDL-C, triglycérides, Lp(a), du rapport cholestérol total/HDL-C et une augmentation des taux de HDL-C et apoA-I. **Il a été observé une réduction moyenne du taux de LDL-C d'environ 52 à 72%** (moyenne des semaines 10 et 12 post-injection) par rapport à la valeur initiale que ce soit avec une dose de 140mg une fois toutes les deux semaines ou 420mg une fois par mois. **Dans le cas des patients atteints d'une hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, 80 à 85% des patients traités par l'une ou l'autre dose ont atteint une réduction**

moyenne du taux de LDL-C \geq 50%. 99% ont atteint un taux de LDL-C $<$ 1g/L et 95% ont atteints un taux $<$ 0,7g/L.

- ✓ **GAUSS-2** est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus ézétimibe réalisée sur 307 patients intolérants aux statines. La différence moyenne de réduction du LDL-C entre evolocumab et ézétimibe est de 38% et 39% pour les doses de 140mg/2 semaines et 420mg/4 semaines respectivement (moyenne des semaines 10 et 12).
- ✓ **MENDEL-2** est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus ézétimibe réalisée sur 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte. La différence moyenne de réduction du LDL-C entre evolocumab et ézétimibe est de 40% et 41% pour les doses de 140mg/2 semaines et 420mg/4 semaines respectivement (moyenne des semaines 10 et 12).
- ✓ **TESLA** est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée sur 49 patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote âgés de 12 à 65ans et ayant déjà un traitement hypolipémiant. La différence moyenne de réduction du LDL-C entre evolocumab et le placebo est de 32% pour la dose de 420mg/1 mois.
- ✓ **RUTHERFORD-2** est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée sur 329 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote traitée par un hypolipémiant. La différence moyenne de réduction du LDL-C entre evolocumab et placebo est de 61% et 66% pour les doses de 140mg/2 semaines et 420mg/4 semaines respectivement (moyenne des semaines 10 et 12).
- ✓ **GLAGOV** est une étude d'imagerie vasculaire réalisée sur 970 patients ayant une maladie coronaire, un taux de LDL-C élevé, un traitement chronique par statine et une indication clinique pour l'angiographie coronaire. Les patients ont reçu soit REPATHA® 420mg/4semaines soit un placebo. Le critère de jugement principal est la modification du volume de la plaque athérosclérotique mesuré par des ultrasons intravasculaires. Il a été constaté une réduction du pourcentage du volume de la plaque à 78 semaines de 0,95% dans le groupe evolocumab et une augmentation 0,05% dans le groupe placebo. Le volume total de la plaque a diminué de 0,9mm³

dans le groupe placebo et de 5,8mm³ dans le groupe evolocumab. Il a également été observé une régression de la plaque chez 64,3% patients du groupe evolocumab contre 47,3% patients du groupe placebo. (103)

L'étude **FOURIER** a pour objectif d'évaluer l'impact de REPATHA® sur le risque d'apparition d'un nouvel évènement cardiovasculaire chez 27 500 patients à haut risque cardiovasculaire ayant des antécédents d'évènements cardiovasculaires documentés (LDL-C \geq 0,7g/L ou non-HDL-C \geq 1,0g/L) et sous statines. Les patients ont été suivis pendant 5 ans. Le critère de jugement principal est la durée d'apparition d'une mort d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde, d'une hospitalisation pour un angor instable, d'un AVC ou d'une revascularisation coronaire. Les résultats détaillés de l'étude ne sont pas encore connus – ils sont attendus pour le 17 Mars 2017 – cependant, Amgen a annoncé début février 2017 que REPATHA® réduit significativement le risque d'évènements cardiovasculaires. (104)

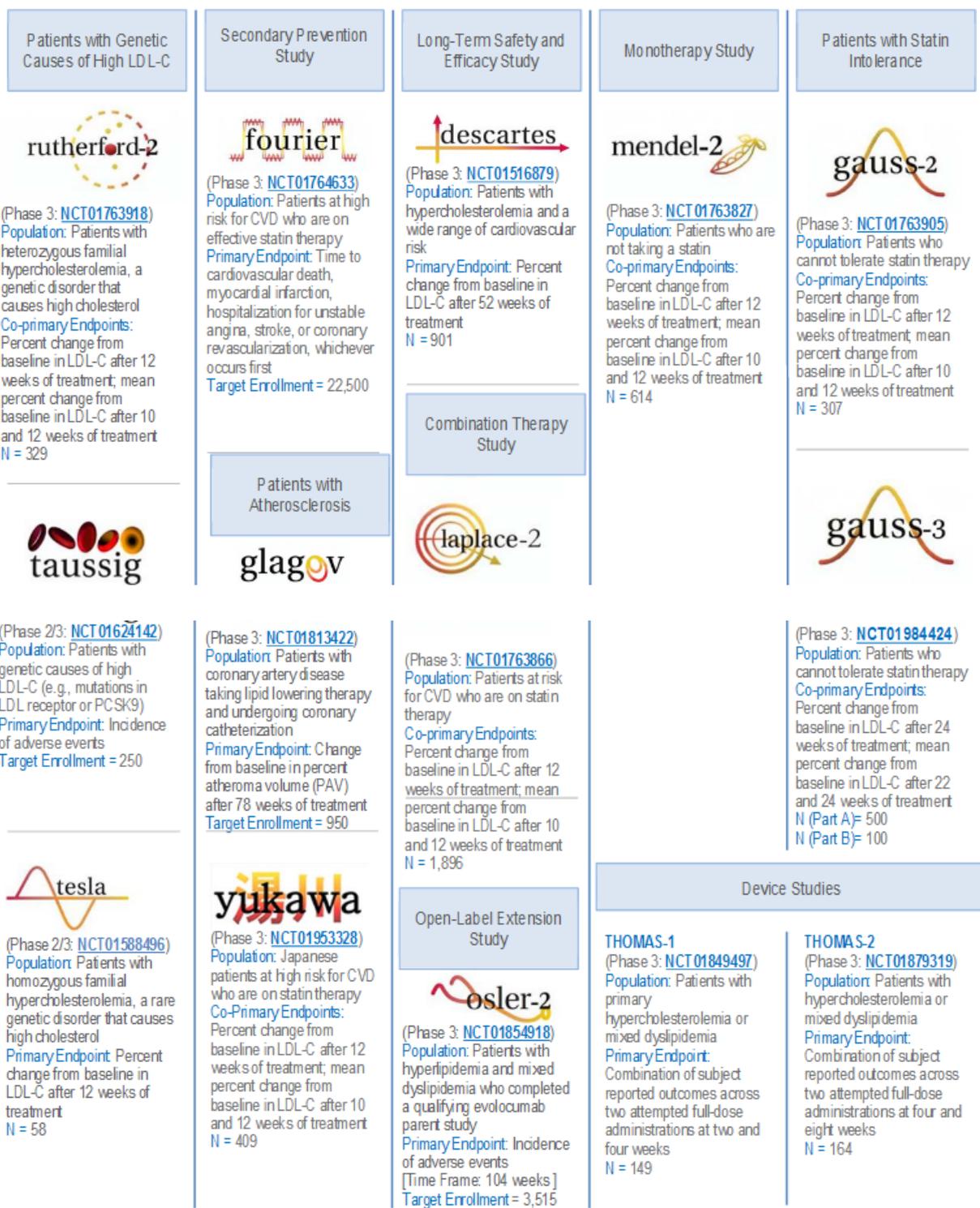


Figure 45 : Programme des essais cliniques de phase III PROFICIO(105)

6.4.3 Bococizumab

Bococizumab de Pfizer était également un anticorps monoclonal humain inhibant la PCSK9. Il était en phase III de développement clinique, lorsque le 1^{er} novembre 2016 Pfizer a annoncé

l'arrêt du programme de développement clinique car « les données cliniques actuellement disponibles pour bococizumab, associés à l'évolution des traitements et au marché des hypolipémiants, indiquent qu'il est peu probable que bococizumab apporte une valeur ajoutée aux patients, médecins et actionnaires ». Ce programme d'essais cliniques de phase III nommé SPIRE, incluait plus de 32 000 patients et était composé de 6 études portant sur la diminution du taux de cholestérol (SPIRE-SI, SPIRE-AI, SPIRE-HR, SPIRE-FH, SPIRE-LL, SPIRE-LDL) et 2 études portant sur la réduction des événements cardiovasculaires (SPIRE-1 et SPIRE-2).(106)

Bien que Praluent® et Repatha® aient été approuvés par l'EMA et la FDA, certaines problématiques demeurent concernant les produits et la classe, à l'image de l'arrêt surprise en phase III de Bococizumab de Pfizer.

6.5 Les problématiques des inhibiteurs de la PCSK9

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont un succès de la recherche translationnelle : de l'observation et identification d'un gène muté dans certaines populations au développement et à la commercialisation d'un médicament en l'espace de 12 ans seulement. Malgré les bons résultats observés en termes d'efficacité, plusieurs inconnues demeurent, cela a conduit les autorités compétentes françaises à rendre un avis plutôt négatif sur cette classe thérapeutique. En effet, la HAS a déclaré que l'intérêt clinique de Praluent® et Repatha® dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiales et non familiales) ou les dyslipidémies mixtes était insuffisant (SMR insuffisant). Par conséquent, ils ont rendu un avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à l'hôpital de ces deux spécialités pour cette indication. REPATHA® a néanmoins été reconnu comme apportant un progrès thérapeutique mineur dans les hypercholestérolémies familiales homozygote (SMR important mais ASMR IV mineure). La HAS est donc favorable au remboursement de cette spécialité uniquement pour cette indication précise. Les interrogations principales de la HAS concernent l'efficacité de ces produits car elle a été établie uniquement sur des critères biologiques et non pas sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (l'essai clinique pour PRALUENT® est en cours et les résultats détaillés de REPATHA® n'ont pas encore été communiqués). Il existe également des incertitudes à long terme concernant l'observance et la sécurité du produit, notamment sur les fonctions neurocognitives, le développement d'anticorps dirigé contre le produit, la tolérance hépatique et le risque de diabète. Enfin, peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les essais cliniques des deux médicaments,

l'efficacité et la tolérance n'est donc pas établie dans cette population, alors que l'on sait que le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge et que cette population pourrait bénéficier particulièrement de ces traitements.(107,108)

<p style="text-align: center;">FORCES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution importante du LDL-C (environ 60% de réduction) • Réduction potentielle importante des évènements cardiovasculaires • Mode d'action différent des statines : potentialisation de l'effet hypocholestérolémiant et pas d'effets indésirables musculaires • Approuvé par FDA et EMA • Bien toléré 	<p style="text-align: center;">FAIBLESSES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prix élevé • Effets indésirables potentiels: neurocognitifs, immunogénicité, risque de diabète • Injection sous-cutané : problème d'observance ? • Pas de résultats de morbi-mortalité cardiovasculaire officiels • Effet à long terme
<p style="text-align: center;">OPPORTUNITES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies cardiovasculaires sont la 1^{ère} cause de décès dans le monde • Population potentielle très importante • Besoin non satisfait observé sur trois populations : patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, intolérants aux statines, patients à haut risque cardiovasculaire 	<p style="text-align: center;">MENACES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marché saturé • Remboursement • Arrêt en phase III de Bococizumab de Pfizer • Sous-diagnostic des hypercholestérolémies familiales • Pas l'habitude d'utiliser des anticorps monoclonaux en cardiologie • Climat ambiant « cholestérol-sceptique »

Tableau 10 : Analyse SWOT des inhibiteurs de la PCSK9

Comme nous pouvons le voir dans le tableau 10, il existe actuellement plusieurs faiblesses et menaces qui pèsent sur la classe des inhibiteurs de la PCSK9. En effet, des inconnues demeurent quant aux effets sur la sécurité à long terme et sur l'observance des patients, due à des injections sous-cutanées répétées pour traiter un facteur de risque. Dans les pays où les

inhibiteurs de la PCSK9 sont commercialisés, le climat ambiant « cholestérol-sceptique », l'inhabitude des cardiologues à utiliser des anticorps monoclonaux et le sous-diagnostic des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes (moins de 1%) pourraient impacter négativement l'accès du traitement aux patients qui pourraient en bénéficier.

Néanmoins, l'origine principale des faiblesses et menaces qui pèsent sur les inhibiteurs de la PCSK9 est l'absence actuelle de données de morbi-mortalité cardiovasculaire. En effet, dans un marché hypolipémiant relativement saturé, il est déterminant pour les nouveaux traitements arrivant sur le marché d'apporter des preuves d'efficacité au niveau de la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Amgen a annoncé récemment que REPATHA® diminue significativement les événements cardiovasculaires mais les données détaillées sont attendues pour mi-mars 2017 et pour PRALUENT® en 2018. La démonstration de la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire est essentielle pour la classe des inhibiteurs de la PCSK9 car cela permettrait de démontrer le réel bénéfice pour la santé publique, d'obtenir éventuellement un plus grand accès (extension de l'indication à d'autres populations qui pourraient bénéficier de ce type de traitement comme les patients à haut risque cardiovasculaire notamment) et de répondre aux interrogations et réserves actuelles des médecins et des payeurs sur l'efficacité réelle du produit. Cela permettrait aussi de justifier le prix élevé de cette classe, d'obtenir un remboursement et par conséquent la commercialisation en France.

Les dépenses de santé n'ont cessé d'augmenter au cours des années dans tous les pays, la négociation du prix entre les laboratoires pharmaceutiques et les instances politiques nationales est donc délicate. En effet, les laboratoires doivent demander un prix justifié afin de maximiser les profits sans restreindre l'accès du médicament aux patients. Le prix négocié est d'autant plus important que les prochains médicaments de la classe thérapeutique arrivant sur le marché peuvent s'aligner sur le premier. Le prix des inhibiteurs de la PCSK9 est très élevé par rapport au reste des thérapies actuellement sur le marché dans ce domaine. En effet, le prix listé aux Etats-Unis est de 14 100\$/an/patient pour Repatha® et 14 600\$/an/patient pour Praluent®. Il est cependant moitié moins cher dans certains pays d'Europe mais reste il très largement supérieur aux autres produits.(109)

6.6 Discussion autour des inhibiteurs de la PCSK9

Les maladies cardiovasculaires étant actuellement la première cause de décès dans le monde, cela met en évidence la prise en charge non optimale des différents facteurs de risque

cardiovasculaire.(1) En effet, de nombreuses patients n'atteignent pas leur valeur cible de LDL-C avec les thérapies actuelles. L'étude MONA LISA a montré que seulement 40 à 50% des patients traités atteignent leur valeur cible de LDL-C.(3) En tenant compte de ces observations, les inhibiteurs de la PCSK9 semblent être une nouvelle alternative prometteuse. En effet, ils sont très efficaces sur la réduction du taux de LDL-C que ce soit en monothérapie ou en association aux statines par potentialisation de leur effet (de 44,2 à 72%). L'étude GAUSS-2 réalisée sur des patients intolérants aux statines a montré que la différence moyenne de réduction du LDL-C entre REPATHA® et l'ézétimibe est de 38 à 39% selon la dose d'evolocumab.(101) L'étude MONO réalisée sur des patients hypercholestérolémiques ne prenant pas de traitement hypolipémiant a démontré que PRALUENT® diminue le LDL-C de 42,2% tandis que l'ézétimibe de 15,6%.(99) Les inhibiteurs de la PCSK9 semblent être une alternative sérieuse à l'ézétimibe, à la cholestyramine et aux fibrates en regard de leur efficacité et de leur très bonne tolérance. Concernant les statines, malgré le besoin de nouvelles alternatives due à la controverse actuelle sur ces dernières et les nombreux effets indésirables musculo-squelettiques handicapants, il existe plusieurs limites empêchant actuellement les inhibiteurs de la PCSK9 de se positionner comme une réelle alternative aux statines.

En effet, les inhibiteurs de la PCSK9 étant des anticorps monoclonaux ils sont administrés en sous-cutané ce qui peut poser des problèmes d'observance auprès des patients. De plus, ils n'ont pas encore montré de bénéfice sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire et les études en cours sont des études de prévention secondaire dans lesquelles les inhibiteurs de la PCSK9 sont administrés en association aux statines. Il est donc très difficile de comparer les inhibiteurs de la PCSK9 aux statines. Enfin, une autre limite majeure des inhibiteurs de la PCSK9 est le coût du traitement qui est bien au-dessus des traitements actuels (statines, inhibiteurs de l'absorption, résines chélatrices des acides biliaires, fibrates). Ce coût est un réel frein la commercialisation des inhibiteurs de la PCSK9 dans un pays comme la France dont les traitements sont financés principalement par l'état. De plus, cela peut influencer l'indication du traitement et son classement dans les lignes de traitement. En effet, les inhibiteurs de la PCSK9 ont une indication uniquement dans l'hypercholestérolémie primaire ou la dyslipidémie mixte mais pas chez les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire alors que plusieurs études ont été réalisées sur cette population. Afin de justifier le prix, un remboursement ou une extension d'indication, il est important que les entreprises pharmaceutiques commercialisant les inhibiteurs de la PCSK9 puissent apporter dans un

deuxième temps des données de vie réelle¹¹ (RWE) (par opposition aux données des essais cliniques randomisés contrôlés). Cela permettra d'obtenir du recul et des données à très long terme sur l'efficacité et la tolérance de cette classe de traitement parmi différentes populations et différentes classes d'âge.

¹¹ Les données de vie réelle sont des données générées à l'échelle du patient et composées entre autre de dossiers médicaux électroniques, données de mortalité, de consommation, données socioéconomiques, données génomiques, cliniques

THESE SOUTENUE PAR : Mathilde BESSON

**TITRE : LES INHIBITEURS DE LA PCSK9 SONT-ILS UNE NOUVELLE
ALTERNATIVE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE ?**

CONCLUSION :

L'état des lieux a permis d'identifier différentes limites dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie pouvant impacter l'incidence des maladies cardiovasculaires. Un premier point concerne les recommandations de bonnes pratiques françaises sur les dyslipidémies qui n'ont pas évolué depuis 2005 et qui ne prennent pas en compte les nouvelles avancées mises en avant dans les travaux réalisés par les sociétés savantes américaines et européennes. Il serait intéressant de proposer un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire plus précis et plus spécifique de la population française, à la manière de l'outil américain mais tout en gardant une facilité d'utilisation pour le médecin. Une révision de ces recommandations permettrait également de redéfinir les objectifs thérapeutiques en s'appuyant sur cet outil d'évaluation. Une implication plus importante des biologistes dans la surveillance des valeurs cible pour que les patients à haut risque cardiovasculaire puissent bénéficier d'une meilleure prise en charge pourrait être encouragée. L'observance des règles hygiéno-diététiques apporte un réel bénéfice mais il est possible que faute d'observance, les médecins passent facilement à la ligne de traitement suivante : l'instauration d'un traitement pharmacologique. Il serait intéressant de travailler plus précisément sur les facteurs qui pourraient améliorer l'observance des patients, comme par exemple des consultations de diététique et un accompagnement dans la mise en place de ces règles. Les compléments alimentaires et les aliments enrichis sont intéressants mais ils ne sont pas suffisamment encadrés par la législation pour être une alternative fiable et l'efficacité sur le taux de cholestérol de chaque produit est mal établie. Lorsque le traitement médicamenteux est recommandé, l'utilisation d'une statine semble incontournable malgré les arguments des opposants aux statines. Il est cependant très important de mieux définir les patients qui pourraient en bénéficier (prévention primaire versus prévention secondaire et patients à bas risque versus haut risque cardiovasculaire). Il est reconnu que les statines apportent un bénéfice en prévention secondaire et en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Malgré les résultats des méta-analyses du CTT et du Cochrane, une question

se pose quant à la prescription de statines chez des patients à bas risque cardiovasculaire en regard des effets indésirables existants, du coût économique et des questions soulevées par le camp anti-statines. En effet, le cholestérol étant une molécule nécessaire à la vie, les seuils de LDL-C à atteindre et le bénéfice d'une réduction maximale de LDL-C par un traitement pharmacologique soulèvent certaines questions.

Cependant, dans le cas où l'on considère que l'hypercholestérolémie est bien un facteur de risque cardiovasculaire que l'on cherche à abaisser, alors les inhibiteurs de la PCSK9 apparaissent aujourd'hui comme une alternative sérieuse aux traitements de deuxième et troisième ligne (fibrates, inhibiteurs de l'absorption et résines chélatrices des acides biliaires) en termes d'efficacité sur la réduction du LDL-C, mais comme une alternative plus hypothétique aux statines. En effet, la majorité des études évaluant les inhibiteurs de la PCSK9 ont été réalisées en association aux statines – car ceux-ci potentialisent l'effet de ces dernières - par conséquent, aucune étude comparant l'efficacité des statines versus celle des inhibiteurs de la PCSK9 n'a été réalisée. De plus, les statines faisant partie des médicaments les plus étudiés, on retrouve dans la littérature scientifique de nombreuses études portant sur l'impact des statines la morbi-mortalité cardiovasculaire et la sécurité à long terme de ces dernières dans différents types de populations. Aujourd'hui, les inhibiteurs de la PCSK9 sont une belle promesse d'efficacité pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale non contrôlée par les statines seules ou chez qui elles sont contre-indiquées ou mal tolérées. Dans le futur, on peut également penser à utiliser les inhibiteurs de la PCSK9 pour la population plus large que sont les patients à haut risque cardiovasculaire. Cependant, l'avenir de cette classe va dépendre de la preuve ou non de la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire et du coût du traitement.

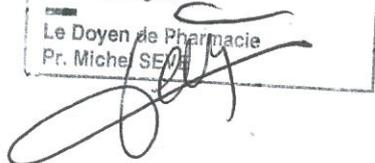
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 29 Mars 2017

LE DOYEN

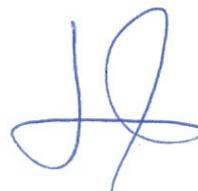
Pour la Présidente
et par délégation

Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE



Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE



Dr. Isabelle HIINGER-FAVIER

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. 2009 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
3. Ministère des affaires sociales et de la santé. Maladies cardiovasculaires [Internet]. 2016 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90.
5. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):S1-8.
6. Foody JM. Familial Hypercholesterolemia: An Under-recognized but Significant Concern in Cardiology Practice: Familial hypercholesterolemia. *Clin Cardiol*. 2014;37(2):119-25.
7. InVS. Maladies cardio-neuro-vasculaires [Internet]. 2016 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypercholesterolemie>
8. Erhardt LR. Managing cardiovascular risk: reality vs. perception. *Eur Heart J Suppl*. 2005;7(Suppl):L11-5.
9. Les français et les moyens de protections contre les maladies cardio-vasculaires [Internet]. 2009 [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.tns-sofres.com/publications/les-francais-et-les-moyens-de-protections-contre-les-maladies-cardio-vasculaires>
10. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561.
11. Grimaldi A. Dyslipidémie et athérogénèse. Elsevier. 2004.
12. Karasinska JM, Hayden MR. Influence of mutant huntingtin on the cholesterol biosynthesis pathway. *Nat Rev Neurol*. 2011;(7):561-72.
13. Goldstein JL, Brown MS. The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(4):431-8.
14. Athérosclérose. *Cah Nutr Diététique*. 2001;36(Hors-série 1):2106-0.

15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
16. ANHET. Comprendre l'hypercholestérolémie familiale [Internet]. 2012 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/index.php/comprendre-lhypercholesterolemie-familiale/description.html>
17. Académie Nationale de Médecine. Dictionnaire de l'Académie de Médecine [Internet]. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>
18. HF Canada. Signes cliniques de l'hypercholestérolémie familiale [Internet]. 2014 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: http://www.fhcanada.net/?page_id=392&lang=fr
19. NSFA. Les examens à pratiquer devant une dyslipidémie. [Internet]. 2005 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.nsfa.asso.fr/chercheurs/ressources-medicales/aide-medecale-dans-la-demarche-decisionnelle/les-examens-pratiquer>
20. Assurance Maladie. Risque cardiovasculaire [Internet]. [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/risque-cardiovasculaire/le-risque-cardiovasculaire-et-ses-facteurs.html>
21. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2).
22. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Greenland P, Dyer AR, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311-8.
23. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;(376):1670-81.
24. Massy Z, Brazier M, Housieaux E, Kamel S, Wattel A. Le suivi du patient à l'officine. Le cholestérol. Groupe Liaisons. 2006.
25. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;(420):868-74.
26. Leiva E, Wehinger S, Guzman L, Orrego R. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. In: *Hypercholesterolemia*. InTech. Sekar Ashok Kumar; 2015.
27. Assurance Maladie. Artérite des membres inférieurs [Internet]. 2015 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/arterite-des-membres-inferieurs/arterite-des-membres-inferieurs-definition-causes-et-facteurs-de-risque.html>
28. Assurance Maladie. Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. 2015 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/accident-vasculaire-cerebral-avc/definition-avc.html>

29. Assurance Maladie. Angine de poitrine [Internet]. 2015 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/angine-de-poitaine/definition-angine-de-poitaine.html>
30. Assurance Maladie. Infarctus du myocarde [Internet]. 2015 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/infarctus-du-myocarde/quest-ce-quun-infarctus-du-myocardenbsp.html>
31. HAS. Note de cadrage. Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge. [Internet]. 2015 [cité 15 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/hypercholesterolemie_pure_et_hyperlipidemie_mixte_-_note_de_cadrage.pdf
32. AFSSAPS. Prise en charge du patient dyslipidémique. Recommandations [Internet]. 2005 [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/recommandations/AFSSAPS_2005_Dyslipemies.pdf
33. Sous la direction du Pr Charles Caulin. VIDAL Recos. Recommandations en pratique. 6ème édition. Vidal; 2016.
34. McBride J, Shero ST, Smith Jr SC, Watson K, Peter WF, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;(00):000-000.
35. McBride J, Shero ST, Smith Jr SC, Watson K, Peter WF, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assesment of Cardiovascular Risk : A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;(00):000-000.
36. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125.
37. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz. Guide pratique des médicaments. 32ème édition. Paris: Maloine; 2013. 1905p.
38. Fundacion Dieta Mediterranea. The pyramid of the mediterranean diet [Internet]. [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: <http://dietamediterranea.com/en/nutrition/>
39. De Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(6):779-785.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.

41. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires - Chapitre I - Article 2.
42. ANSES. Aliments enrichis en phytostérols: un bénéfice global sur la prévention des maladies cardiovasculaires non démontré [Internet]. 2014 [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/aliments-enrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies>
43. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(dec19 2):f6879-f6879.
44. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1023–1033.
45. AFSSA. Les fibres alimentaires: définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles. Rapport du comité d'experts spécialisé Nutrition humaine du 24 septembre 2002 [Internet]. 2002 [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Fibres.pdf>
46. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006: Monacolin K from red yeast rice related health claims. *EFSA J*. 2011;9(7):2304.
47. ANSES. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge [Internet]. 2016 [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0>
48. ANSES. Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires [Internet]. 2014 [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf>
49. Becue L. Le coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines? [Thèse d'exercice]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2013.
50. AFSSA. Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire: intérêt nutritionnel et allégations [Internet]. 2003 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>
51. LEEM. Les entreprises du médicament en France. Bilan économique édition 2016 [Internet]. 2016 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/Bilan%20%C3%A9conomique%202016_10.pdf
52. AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999-2009. 11ème édition [Internet]. 2011 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf

53. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2011 [Internet]. 2012 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5ddbb09f0ccc93e438.pdf
54. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2012 [Internet]. 2013 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf
55. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
56. Assurance Maladie. Usage des statines: une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins [Internet]. 2013 [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: <http://documentation.fhp.fr/documents/19187P.pdf>
57. HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines [Internet]. 2010 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficiency_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf
58. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
59. ANSM. Statines et risque de diabète: le rapport bénéfice/risque reste toujours positif - Point d'information [Internet]. 2014 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-risque-de-diabete-le-rapport-benefice-risque-reste-toujours-positif-Point-d-Information>
60. EZETROL 10mg, comprimé - EZETIMIBE MSD 10mg, comprimé - Rapport public d'évaluation [Internet]. 2004 [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fd523f65a58d125813cc3e1cb7121dc2.pdf
61. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9784):2181–2192.
62. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.
63. HAS. CHOLESTAGEL - Synthèse d'avis de la commission de transparence [Internet]. 2010 [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/synthese_davis_cholestagel_-_ct-8427.pdf

64. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Assoc.* 1984;251(3):351-64.
65. Luc G. Mécanismes d'action des fibrates et des statines : quelles nouveautés? *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 2002;4(4):232-8.
66. Pharmacomédicale.org; Site du collège national de pharmacologie médicale. Fibrates [Internet]. 2015 [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates>
67. Farnier M. Update of the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(5):991-1000.
68. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;(362):1563-1574.
69. Frick H, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45.
70. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-418.
71. Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein apheresis. *Cardiol Clin.* 2015;33(2):197-208.
72. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc.* 2012;(1):1-10.
73. Harris LJ, Thapa R, Brown M. Clinical and laboratory phenotype of patients experiencing statin intolerance attributable to myalgia. *J Clin Lipidol.* 2011;(5):299-307.
74. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in the Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010;(209):189-94.
75. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade: Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2515-24.
76. Costet P, Cariou B. La PCSK9: un acteur incontournable du métabolisme du cholestérol. *Corresp En MHDN.* 2012;16(3):80-84.
77. Bays HE, Underberg JA. Complementing the « gold standard »: exploring PCSK9 MOA with current lipid therapies [Internet]. [cité 26 janv 2017]. Disponible sur: http://www.medscape.org/viewarticle/830954_transcript_2

78. Elguindy A, Yacoub MH. The discovery of PCSK9 inhibitors: A tale of creativity and multifaceted translational research. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013;(4):39.
79. Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, Sachs-Barrable K, Thornton SJ. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implication for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;(7):84-99.
80. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):514-523.
81. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Bélanger Jasmin S, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(3):928-33.
82. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouquerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;32(2):154-6.
83. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(18):7100-7105.
84. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(15):5374-5379.
85. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;(37):328-42.
86. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-1272.
87. Sanofi. Investors Relations. Thematic seminar on new medicines [Internet]. 2014 [cité 26 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.slideshare.net/Sanofi/nmd-full-pres20112014finalsec>
88. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res.* 2007;48(4):763-7.
89. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, Racie TS, Bramlage B, Akinc A, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(33):11915-11920.
90. Sanofi Regeneron. PRALUENT. Mechanism of action [Internet]. 2017 [cité 26 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.praluenthcp.com/mechanism-of-action>

91. Liang H, Chaparro-Riggers J, Strop P, Geng T, Sutton JE, Tsai D, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antagonism Reduces Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Statin-Treated Hypercholesterolemic Nonhuman Primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2):228-36.
92. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(24):9820–9825.
93. Medpage Today. PCSK9 inhibitors: what's coming down the pipeline - could oral agents or vaccines be next? [Internet]. 2015 [cité 3 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.medpagetoday.com/cardiology/atherosclerosis/52703>
94. Maugras M, Teillaud JL. Anticorps Monoclonaux. *Encyclopaedia Universalis*. [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/anticorps-monoclonaux/>
95. Ochsenbein AF. Anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques. *Forum Med Suisse*. 2008;8(8):140-3.
96. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Medscape* [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: http://www.medscape.com/viewarticle/550008_2
97. LEEM. L'économie du médicament. Marché mondial [Internet]. 2016 [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/marche-mondial-1>
98. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetics influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;(10):109-21.
99. EMA. PRALUENT. Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2016 [cité 15 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf
100. FDA. PRALUENT. Highlights of prescribing information [Internet]. 2015 [cité 26 janv 2017]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s0001bledt.pdf
101. EMA. REPATHA. Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2016 [cité 26 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf
102. FDA. REPATHA. Highlights of prescribing information [Internet]. 2016 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/repatha/repatha_pi_hcp_english.ashx
103. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373.

104. AMGEN. Amgen announces Repatha (evolocumab) significantly reduced the risk of cardiovascular events in FOURIER outcomes study [Internet]. 2017 [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.amgen.com/fr-fr/media/news-releases/2017/02/amgen-announces-repatha-evolocumab-significantly-reduced-the-risk-of-cardiovascular-events-in-fourier-outcomes-study/>
105. AMGEN. PROFICIO: The evolocumab clinical trial program. Backgrounder [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.multivu.com/assets/7061853/documents/7068153-PROFICIO-Backgrounder-FINAL-3-20-14-original.pdf>
106. PFIZER. Pfizer discontinues global development of bococizumab, its investigational PCSK9 inhibitor [Internet]. 2016 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor
107. HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence PRALUENT [Internet]. 2016 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/praluent_synthese_ct14777.pdf
108. HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence REPATHA [Internet]. 2015 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/repatha_synthese_ct14598.pdf
109. Lecrubier A. Medscape. L'anti-PCSK9 Repatha deux fois moins cher en Europe qu'aux Etats-Unis [Internet]. 2015 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3601744>

ANNEXE

Annexe 1 : Matrices de diagnostic des hypercholestérolémies familiales (DCLN, Simon Broome, US MEDPED)	115
Annexe 2 : Exemples de doses de statines catégorisées par intensité élevée, intensité modérée et intensité faible, d'après les recommandations américaines AHA/ACC.....	117

Annexe 1 : Matrices de diagnostic des hypercholestérolémies familiales (DCLN, Simon Broome, US MEDPED)

Matrice Simon Broome

Criteria
A diagnosis of explicit FH requires Cholesterol higher than 7.5 mmol/L or LDL-cholesterol above 4.9 mmol/L in adult Cholesterol higher than 6.7 mmol/L or LDL-cholesterol above 4.0 mmol/L in a child under 16 years of age
PLUS
Tendon xanthomas in patient or a 1 st degree relative (parent, sibling, child), or in a 2 nd degree relative (grand parent, uncle, aunt)
OR
DNA based evidence of a functional LDLR, PCSK9 and APOB mutation
A diagnosis of probable FH requires Cholesterol higher than 7.5 mmol/L or LDL-cholesterol above 4.9 mmol/L in adult Cholesterol higher than 6.7 mmol/L or LDL-cholesterol above 4.0 mmol/L in a child under 16 years of age
PLUS
Family History of myocardial infarction (MI) before 50 years of age in a 2 nd degree relative or below age 60 in a 1 st degree relative
OR
Family history of raised total cholesterol - higher than 7.5 mmol/L in adult 1 st or 2 nd degree relative or higher than 6.7 mmol/L in a child or sibling aged under 16 years

Matrice DCLN

Criteria	Score
Family History	
First-degree relative with premature coronary and/or vascular disease (men ≤ 55 years, women ≤ 60 years), OR First-degree relative with known LDL-cholesterol $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age and sex	1
First-degree relative with tendon xanthomata and/or arcus cornealis, OR Children aged ≤ 18 years with known LDL-cholesterol $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age and sex	2
Clinical History	
Patient with premature coronary artery disease (age as above)	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease (age as above)	1
Physical Examination	
Tendon Xanthomas	6
Arcus cornealis at age ≤ 45 years	4
LDL Cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	
LDL-C ≥ 8.5 (330)	8
LDL-C 6.5 - 8.4 (250 - 329)	5
LDL-C 5.0 - 6.4 (190 - 249)	3
LDL-C 4.0 - 4.9 (155 - 189)	1
DNA Analysis – functional mutation LDLR, APOB and PCSK9	8
Stratification	
Definite Familial Hypercholesterolemia	>8
Probable Familial Hypercholesterolemia	6-8
Possible Familial Hypercholesterolemia	3-5
Unlikely Familial Hypercholesterolemia	<3

Matrice US MEDPED

Age (years)	First Degree relative with FH (Total Cholesterol cutpoints) (mmol/L)	Second Degree relative with FH (Total Cholesterol cutpoints) (mmol/L)	Third Degree relative with FH (Total Cholesterol cutpoints) (mmol/L)	General Population (Total Cholesterol cutpoints) (mmol/L)
<20	5.7	5.9	6.2	7.0
20-29	6.2	6.5	6.7	7.5
30-39	7.0	7.2	7.5	8.8
≥ 40	7.5	7.8	8.0	9.3

Annexe 2 : Exemples de doses de statines catégorisées par intensité élevée, intensité modérée et intensité faible, d'après les recommandations américaines AHA/ACC

TABLE 2 Examples of High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy (Adapted From 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults)		
High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately $\geq 50\%$.	Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately 30% to $< 50\%$.	Daily dose lowers LDL-C, on average, by $< 30\%$.
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Fluvastatin 40 mg twice daily Fluvastatin XL 80 mg Lovastatin 40 mg Pitavastatin 2-4 mg Pravastatin 40-80 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg	Fluvastatin 20-40 mg Lovastatin 20 mg Pitavastatin 1 mg Pravastatin 10-20 mg Simvastatin 10 mg

Bold face type indicates statins and doses that were evaluated in RCTs included in the 2013 ACC/AHA guideline.

ACC indicates American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; and RCT, randomized controlled trial.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

LES INHIBITEURS DE LA PCSK9 SONT-ILS UNE NOUVELLE ALTERNATIVE DANS
LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE ?

RESUME:

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde et une cause importante de morbidité. Il est donc important d'influer sur les facteurs de risque cardiovasculaire dont fait partie l'hypercholestérolémie pour les prévenir. Une nouvelle classe thérapeutique dans l'hypercholestérolémie, les inhibiteurs de la PCSK9, a été approuvée par la FDA et l'EMA en 2015. Actuellement deux représentants de cette classe PRALUENT® et REPATHA® sont commercialisés dans plusieurs pays. Ils agissent par un mode d'action différent des traitements actuels, en bloquant une protéine nommée PCSK9 impliquée dans la diminution du recyclage des LDL-R à la surface des hépatocytes. Les inhibiteurs de la PCSK9 arrivent dans un marché dominé par les statines et dans un climat sceptique concernant le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires et l'efficacité des statines. Les inhibiteurs de la PCSK9 semblent être une bonne alternative aux traitements actuels en termes d'efficacité sur la réduction du taux de LDL-C, à l'exception des statines car la majorité des études évaluant l'efficacité des inhibiteurs de la PCSK9 ont été réalisées en association aux statines. Aujourd'hui les inhibiteurs de la PCSK9 sont une belle promesse d'efficacité pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale non contrôlée par les statines seules ou chez qui elles sont contre-indiquées ou mal tolérées mais également chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Néanmoins, les principaux freins au développement des inhibiteurs de la PCSK9 sont l'absence de preuve de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire et leur coût important.

LES MOTS CLES : Hypercholestérolémie, Maladies cardiovasculaires, Recommandations, Inhibiteurs de la PCSK9

ADRESSE : [Données à caractère personnel]

FILIERE : Industrie