

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 février 2017  
Par Melle HANNEBIQUE Claire**

---

**Nouveau traitement pour faire baisser le cholestérol : place  
aux anti-PCSK9**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur GRESSIER Bernard,  
Professeur de Pharmacologie - Université Lille 2  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesseur(s) :** Monsieur FRIMAT Bruno  
Maitre de conférence - Université de Lille 2  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur THOLLIEZ Eric  
Docteur en pharmacie, Pharmacien adjoint à Pernes en Artois



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Iona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# **Remerciements**

## ***Aux membres du jury***

Monsieur GRESSIER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour les enseignements de grande qualité et la transmission de vos connaissances durant mes années d'études. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur FRIMAT,

Vous m'avez fait l'honneur de me suivre et de vous investir dans cette thèse. Merci pour votre patience, votre disponibilité, vos conseils et pour le temps que vous m'avez consacré. Veuillez croire à ma profonde reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur THOLLIEZ,

Merci d'avoir contribué au pharmacien que je suis devenue. Tu me fais l'honneur et la joie de faire parti des membres de mon jury de thèse. Merci pour ta patience, ta générosité, ta bienveillance et ton attention à mon égard durant tous mes stages et lors de ma présence à la pharmacie. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## ***A ma famille***

A mes parents, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui

A ma sœur

Merci de m'avoir soutenue et encouragée durant tout mon cursus, de m'avoir inculquée toutes ces valeurs dont j'en suis fière. A jamais reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.

## ***Mais aussi,***

A mes amis pour leur soutien et leur encouragement :

- Audrey, Emilie, Eve et Pauline qui m'accompagnent depuis le lycée. Que de souvenirs et que de choses encore à vivre ensemble !

- l'ensemble des membres de la pharmacie Ancey de Pernes

- l'ensemble des membres de la pharmacie Helbecque (désormais du Val de Lys) d'Aire sur la Lys



# Sommaire

Introduction..... 14

PARTIE N°1 : .....

Généralités sur le cholestérol et ses conséquences..... 16

1) Contexte clinique et épidémiologique : pourquoi s'intéresse-t'on au cholestérol ?..... 17

a) Données épidémiologiques ..... 17

b) Contexte clinique ..... 19

2) Le cholestérol ..... 21

a) Généralités ..... 21

b) Origines du cholestérol ..... 22

c) Rôles physiologiques ..... 23

3) Métabolisme des lipoprotéines ..... 24

a) Généralités ..... 24

b) Métabolisme des lipoprotéines..... 25

c) Régulation du métabolisme des lipoprotéines..... 27

d) L'internalisation du LDL-cholestérol par les cellules..... 28

4) Physiopathologie du cholestérol : l'athérosclérose ..... 29

a) Les dyslipidémies ..... 29

b) L'hypercholestérolémie familiale ..... 31

c) L'athérosclérose ..... 33

d) Le risque cardiovasculaire ..... 35

PARTIE N°2 : .....

Traitements hypocholestérolémiants actuels..... 39

1) Modes de prises en charge des hypercholestérolémies ..... 40

a) Le dépistage..... 40

b) Les recommandations pour le traitement de l'hypercholestérolémie..... 41

2) Les règles hygiéno-diététiques ..... 42

3) Rappels sur les principales classes pharmacologiques .....	43
a) Les statines .....	43
b) Les fibrates.....	45
c) L'ezetimibe .....	46
d) Les résines échangeuses d'ions .....	46
4) Perspectives d'autres traitements hypocholestérolémiants .....	47
PARTIE N°3 : .....	
Un nouveau concept : les anti-PCSK9 .....	49
1) Présentation du gène PCSK9 .....	50
a) La découverte du gène PCSK9.....	50
b) Rôle du PCSK9 .....	52
c) Propriétés et caractéristiques de PCSK9 .....	55
i. Expression plasmatique de PCSK9 .....	55
ii. Régulation des taux de PCSK9.....	55
iii. Modulation pharmacologique des taux de PCSK9 par des médicaments affectant le métabolisme lipidique .....	56
iv. Activités extra hépatiques du PCSK9 .....	57
d) Emergence des inhibiteurs de PCSK9 .....	58
e) Présentation des anticorps anti-PCSK9 .....	60
2) Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9.....	62
a) Alirocumab – PRALUENT <sup>®</sup> .....	62
i. Présentation .....	62
ii. Indication .....	62
iii. Posologie.....	63
iv. Contre Indications.....	66
v. Mises en garde et précautions d'emploi.....	66
vi. Effets indésirables .....	67
vii. Intéractions médicamenteuses .....	68
viii. Surdosage .....	69
ix. Propriétés pharmacologiques .....	69
x. Conditions de prescription et de délivrance .....	72
xi. Autres données .....	72

b)	Evolocumab – REPATHA® .....	73
i.	Présentation .....	73
ii.	Indication .....	73
iii.	Posologie .....	76
iv.	Contre indications .....	77
v.	Mises en garde et précaution d'emploi .....	77
vi.	Effets indésirables .....	78
vii.	Intéractions médicamenteuses .....	80
viii.	Surdosage .....	80
ix.	Propriétés pharmacologiques .....	80
x.	Conditions de prescription et de délivrance .....	83
xi.	Autres données.....	84
3)	Praluent® et Rapatha® : de l'utilisation à leur place dans l'arsenal thérapeutique.....	85
a)	Bonnes pratiques des dispositifs médicaux.....	85
i.	Principes d'utilisation de la seringue préremplie .....	85
ii.	Principes d'utilisation du stylo prérempli .....	89
b)	Discussion sur les effets des anti-PCSK9.....	92
i.	L'effet des anti-PCSK9 sur les paramètres lipidiques .....	92
ii.	Une baisse du taux de LDL-cholestérol trop bas ? .....	93
c)	Place des anticorps anti-PCSK9 .....	94
	Conclusion.....	98
	Bibliographie.....	100

# Abréviations

Ac : Anticorps  
ACAT : Acyl-coenzyme A:Cholestérol acyltransférase  
AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
ALAT : Alanine Aminotransférase  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
Apo : Apolipoprotéine  
ApoER2 : Apolipoprotein E Receptor 2  
ARN : Acide ribonucléotide  
ASAT : Aspartate Aminotransférase  
AVC : Accident Vasculaire Cérébrale  
BACE1 :  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1  
CD81 : Cluster of Differentiation 81  
CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein  
CML : Cellules Musculaires Lisses  
CPK : Créatine PhosphoKinase  
DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux  
EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique  
EGF-A : Epidermal Growth Factor A  
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay  
EMA : European Medicines Agency  
ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé  
ESC : European Society of Cardiology  
FAST-MI : French Registry on Acute ST Elevation Myocardial Infarction  
FDA : Food and Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HDL : High Density Lipoprotein  
HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A  
IDL : Intermediate Density Lipoprotein  
IgG : Immunoglobuline G  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
LCAT : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase  
LDL : Low Density Lipoprotein  
Lp : Lipoprotéine  
LPL : Lipoprotéine Lipase  
LRP : Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein  
MONICA : Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases  
MTP ou MTTP : Microsomal Triglyceride Transfer Protein  
NARC-1 : Neuronal Apoptosis-Regulated Convertase-1  
NPC1L1 : Niemann-Pick C1like 1  
PLTP : Phospholipid Transfer Protein  
PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilisine/Kexine type 9

PGR : Plan de Gestion des Risques  
PPAR $\alpha$  : Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$   
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation  
Si RNA : Small Interfering Ribonucleic Acid  
SRB1 : Scavenger Receptor class B type I  
SREBP : Sterol Regulatory Element-Binding Protein  
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

# **Introduction**

Les maladies cardiovasculaires constituent un problème de santé publique où on peut enregistrer 17,5 millions de décès dans le monde et sont la deuxième cause de mortalité en France avec 150 000 décès en 2008.

L'un des facteurs de risque majeurs des maladies cardiovasculaires est l'hypercholestérolémie qui toucherait, selon l'ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) en 2006-2007 environ 30% des personnes âgées de 18 à 74 ans en France. En effet de nombreuses études ont établi le lien entre les maladies cardiovasculaires et l'athérosclérose dont l'un des paramètres majeurs est le cholestérol.

Ainsi pour réduire la survenue des événements cardiovasculaires, il faut agir sur l'une de ces multiples causes. Sachant qu'une élévation du taux de LDL-cholestérol conduit à une accumulation progressive de l'athérosclérose coronarienne, l'un des objectifs est donc de réduire le taux des différents lipides dans le but de diminuer le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

C'est pour cette raison qu'on instaure un traitement hypolipidémiant pour diminuer le risque à long terme qui, selon les recommandations, se traduit souvent par l'installation d'un traitement par une statine.

Mais malgré les associations médicamenteuses hypolipidémiants possibles certains sujets présentent encore des taux de LDL-cholestérol trop élevés par rapport à la normale, d'où l'incitation à trouver d'autres moyens pour faire baisser le cholestérol.

C'est en 2003 que tout commence avec la découverte de la PCSK9 et de ses propriétés et que les anti-PCSK9 ont commencé à se développer afin de diminuer significativement et autrement le taux de LDL-cholestérol.

Ainsi, après avoir fait un bref rappel sur les lipides et la prise en charge actuelle des dyslipidémies, nous verrons une nouvelle classe thérapeutique possible pour diminuer le cholestérol : les anti-PCSK9.

## **PARTIE N°1 :**

# **Généralités sur le cholestérol et ses conséquences**



1) Contexte clinique et épidémiologique : pourquoi s'intéresse-t-on au cholestérol ?

a) *Données épidémiologiques* <sup>[2]</sup> <sup>[3]</sup> <sup>[4]</sup>

L'un des principaux risques de développer des pathologies cardiovasculaires est lié à la présence en quantité excessive de cholestérol ou, de manière plus générale, par la présence de dyslipidémie. Pourtant peu de données épidémiologiques sur la prévalence des dyslipidémies existent.

Dans l'étude publiée par les centres MONICA (Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases) en 2005, l'échantillon était représentatif de la population générale sans y inclure les sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire ou traités par un médicament hypolipémiant. On y constate qu'en France, l'hypercholestérolémie a une prévalence de 30% dans la population générale. (cf Figure n°1)

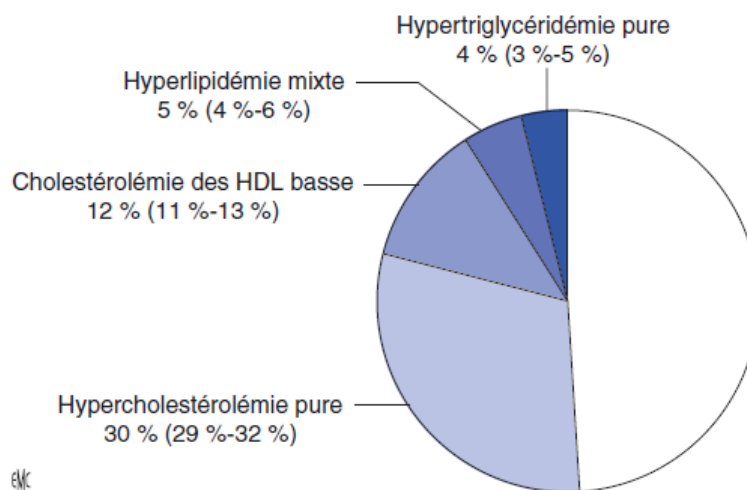


Figure n°1 : Prévalences des dyslipidémies en France <sup>[2]</sup>

Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), on note que 37% des adultes âgés de 35 à 64 ans (soit 9,1 millions de personnes) en France sont touchés par l'hypercholestérolémie. De plus, en 2008, près de 1 milliard d'euros en montants remboursés concernent les hypolipémiants dont 76% pour la classe des statines.

L'ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) réalisée en 2006-2007, a utilisé un échantillon de sujets de la population générale âgée de 18 à 74 ans, chez lesquels on a réalisé un bilan biologique complet. De cette étude, il en ressort plusieurs données : une valeur moyenne de 1,27 g/L de LDL cholestérol, une proportion d'environ 30% de personnes présentant un taux de LDL cholestérol supérieur à 1,60 g/L et une prévalence de 12,5% de personnes qui ont un traitement hypolipémiant dont 9,6% par une statine.

Concernant la population « coronarienne », l'étude FAST-MI (French Registry on Acute ST Elevation Myocardial Infarction) montre que 60% des patients nécessitent une prise en charge pour une dyslipidémie, sachant que cet échantillon correspond à des patients non traités avec un hypolipidémiant avant l'hospitalisation.

En somme une grande partie de la population française est concernée par les dyslipidémies, même si toutes les données épidémiologiques citées ci-dessus n'ont pas été récemment réactualisées.

## b) *Contexte clinique* <sup>[3] [5] [6] [7]</sup>

Les recommandations françaises et internationales demandent d'utiliser en première intention la classe des statines lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes. Puis d'autres traitements hypolipémiants peuvent être utilisés, en cas d'intolérance, en association avec les statines ou en cas d'anomalies lipidiques particulières.

Même s'il n'est plus à démontrer l'efficacité des statines, y compris sur la réduction du risque de survenue d'évènement cardiovasculaire, et même si le profil de tolérance des statines est bon, les taux de LDL-cholestérol et la survenue d'effets indésirables sont les principales causes d'une volonté de rechercher d'autres moyens pour lutter contre l'hypercholestérolémie. On s'intéresse à prendre en charge l'hypercholestérolémie dans le but d'agir sur l'un des facteurs de risque d'athérosclérose et de morbi-mortalité cardiovasculaire afin de réduire la survenue de ces évènements cardiovasculaires que sont, par exemple, les AVC ou les infarctus.

Pourtant, en 2013, l'HAS a dû rappeler via un communiqué de presse l'intérêt de traiter l'hypercholestérolémie, entre autre, suite à des ouvrages publiés qui controversaient les données scientifiques habituellement admises dont les statines et également le corps médical en général. Ainsi l'instance a alors réaffirmé que « l'hypercholestérolémie augmente le risque de survenue de maladie cardiovasculaire [...] et la prendre en charge s'avère donc indispensable pour certains malades. ». Et elle a rajouté « qu'en prévention secondaire, c'est-à-dire après un accident cardiovasculaire, infarctus, AVC, l'intérêt des statines est indiscutable. »

Néanmoins, on peut constater que les recommandations des différentes instances ne sont pas identiques. En effet même si l'objectif reste la diminution de la concentration du LDL-cholestérol, les valeurs cibles sont différentes dans les recommandations européennes par rapport aux recommandations de l'AFSAPS datant de 2005 (cf Figure n°2). Il semblerait logique de suivre les recommandations européennes, plus récentes, retenues par l'ESC (European Society of Cardiology) de 2012 se basant sur le calcul du SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) qui est une évaluation du risque cardiovasculaire adaptée à la population européenne en pratique clinique. Elles tiennent en compte également des résultats de méta-analyses démontrant que sur un suivi de plus de 170 000 patients une baisse de 1 mmol/L de LDL-cholestérol s'accompagne d'une baisse de 28% sur un an du risque relatif de voir survenir un évènement cardiovasculaire grave.

Toutefois, les instances, dont la HAS, semblent envisager d'établir de nouvelles recommandations vis à vis des traitements des dyslipidémies et donc de renouveler les méthodes et les procédures de prise en charge des patients.

Recommandations européennes		Recommandations de l'AFSSAPS	
Patients à risque faible	LDL-c < 1,9 g/L	Aucun facteur de risque	LDL-c < 2,20 g/L
Patients à risque moyen	LDL-c < 1,15 g/L	Un facteur de risque	LDL-c < 1,90 g/L
Patients à haut risque	LDL-c < 1 g/L	Deux facteurs de risque	LDL-c < 1,60 g/L
Patients à très haut risque	LDL-c < 0,70 g/L ou réduit d'au moins 50%	Plus de deux facteurs de risque	LDL-c < 1,30 g/L
		Haut risque cardiovasculaire	LDL-c < 1 g/L

Figure n°2 : Valeurs seuils du LDL-cholestérol selon les recommandations <sup>[7]</sup>

Pour limiter la prévalence des évènements cardiovasculaires, il est donc nécessaire de traiter tous les facteurs de risque cardiovasculaire que sont l'obésité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète et aussi les dyslipidémies.

C'est donc dans ce contexte clinique et épidémiologique que la recherche de nouveaux traitements à visée hypocholestérolémiante se développe. Malgré les nombreuses molécules existantes, on est toujours à la recherche du traitement « idéal » pour lutter contre les intolérances et les échecs thérapeutiques. On désire obtenir un traitement qui présenterait alors les meilleurs résultats avec aucun inconvénient autant sur un point de vue de l'utilisation par le patient que sur les effets indésirables ou les interactions.

## 2) Le cholestérol

### a) Généralités <sup>[8]</sup> <sup>[9]</sup>

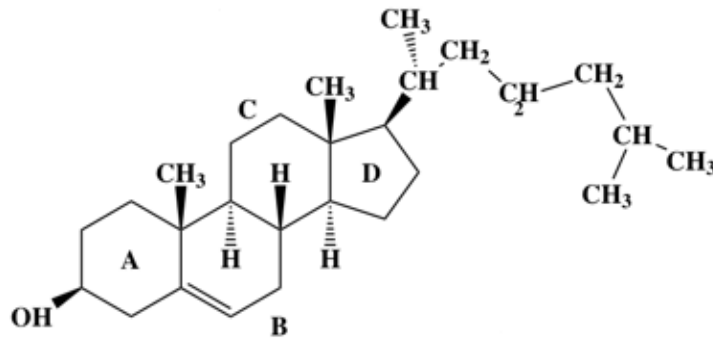


Figure n°3 : Structure du cholestérol <sup>[9]</sup>

Les lipides constituent une famille hétérogène de molécules qui se définissent dans la propriété d'être non soluble dans l'eau et soluble dans des solvants non-polaires.

Ils peuvent être classés en diverses catégories : les lipides simples ou les lipides complexes c'est-à-dire contenant en plus de l'ester d'acide gras d'autres groupes pour former des phospholipides, des glycolipides, des lipoprotéines ou des stéroïdes par exemple.

Le cholestérol (cf Figure n°3) est un des stéroïdes les plus abondants. C'est une molécule constituée de quatre cycles carbonés appelés stérol, d'une fonction OH et présente une double liaison en 5-6 sous sa forme libre ou d'un acide gras fixé sur le groupement OH quand il est estérifié, ce qui le rend totalement apolaire.

## b) Origines du cholestérol<sup>[10][11]</sup>

Le cholestérol est un élément essentiel dans le bon fonctionnement de l'organisme et trouve son origine sous deux voies différentes qu'on qualifie endogène ou exogène.

La voie exogène est liée à l'apport alimentaire et la voie endogène, la plus importante, est régulée selon les besoins des cellules par la biosynthèse. Toutes les cellules peuvent le synthétiser mais ce sont les hépatocytes et les entérocytes qui sont les plus actifs. La synthèse du cholestérol s'effectue principalement dans le réticulum endoplasmique des cellules. Le précurseur de la synthèse du cholestérol est l'acétyl-coenzyme A qui, par une succession de condensation, donne lieu à l'HMG-CoA. Pour cette étape, l'HMG-CoA-synthétase y joue un rôle régulateur. On a ensuite l'action de l'HMG-CoA réductase, des réactions de phosphorylation, de condensation, entre autre, afin d'arriver au squalène. Les dernières étapes peuvent se dérouler selon plusieurs voies convertissant alors le lanostérol en cholestérol. (cf Figure n°4)

Cette biosynthèse du cholestérol se déclenche que lorsque l'apport exogène, c'est-à-dire l'apport alimentaire, est insuffisant. Les lipides alimentaires sont absorbés grâce à l'intervention des acides biliaires qui créent une émulsion au niveau du duodénum. On a alors une hydrolyse des triglycérides par des enzymes, dont la lipase et la phospholipase pancréatique, pour aboutir à des monoglycérides et des acides gras qui diffusent à travers la membrane entérocytaire. Puis, c'est par un système de transport que ces lipides peuvent être amenés aux tissus périphériques puis au final au foie, lieu central du métabolisme lipidique.

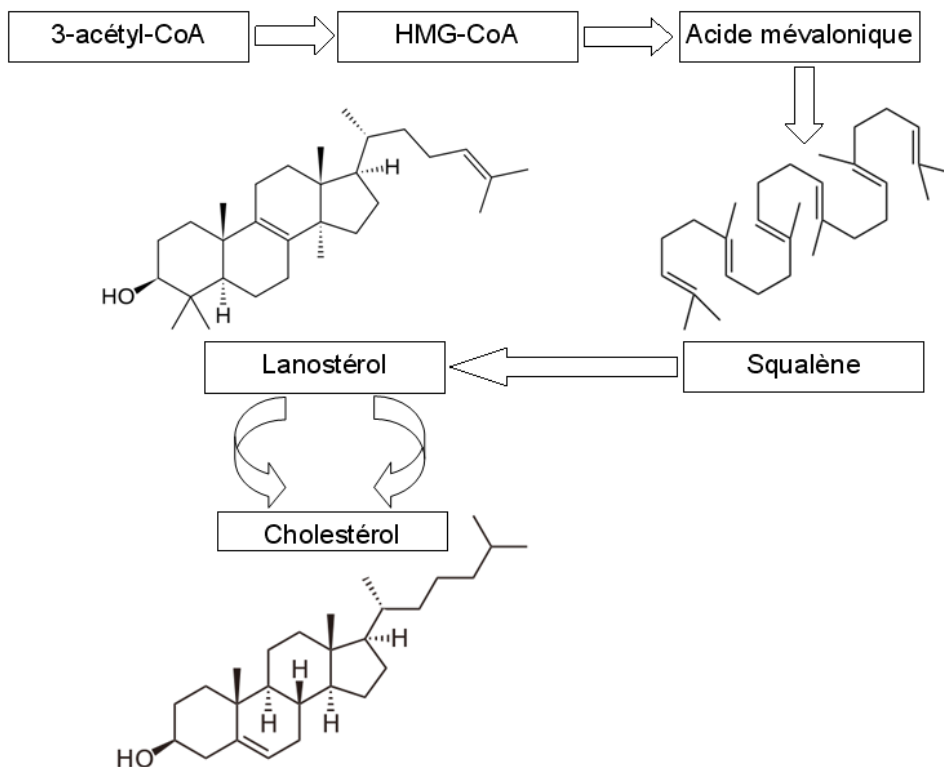


Figure n° 4 : Schéma simplifié de la synthèse du cholestérol<sup>[10]</sup>

### c) *Rôles physiologiques* <sup>[10]</sup> <sup>[12]</sup>

Le cholestérol est un élément essentiel, et présente plusieurs rôles pour le bon fonctionnement de l'organisme.

D'un point de vue biochimique, le cholestérol est un élément essentiel car il est le précurseur de nombreux stéroïdes importants tels que les hormones corticosurrénales, les hormones sexuelles ou encore la vitamine D.

Le cholestérol a également un rôle structural. Il est un constituant des membranes cellulaires en s'associant avec des phospholipides et d'autres protéines. Il est également présent dans les membranes des lipoprotéines plasmatiques nécessaires au transport des lipides.

Le pool de cholestérol se répartit dans les membranes cellulaires sous forme libre et dans des vacuoles de réserve sous forme estérifiée. Si le cholestérol est une molécule indispensable elle peut être, néanmoins, toxique pour les cellules. Seul le foie est capable de le transformer et de l'éliminer vers la lumière intestinale sous forme libre ou par la formation de sels biliaries, ces derniers étant nécessaires, comme vu précédemment, autant pour la digestion des graisses alimentaires que pour l'absorption intestinale des vitamines liposolubles et des lipides.

### 3) Métabolisme des lipoprotéines

#### a) Généralités <sup>[13]</sup> <sup>[14]</sup>

Le cholestérol et les lipides en général, qui sont des molécules non solubles dans le plasma, sont transportés dans le sang grâce à la formation des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont des complexes moléculaires constitués de cholestérol et d'esters de cholestérol, de triglycérides, d'acides gras et de phospholipides mais aussi de protéines appelées apolipoprotéines qui permettent à ces micelles de fusionner avec une cellule. (cf Figure n°5)

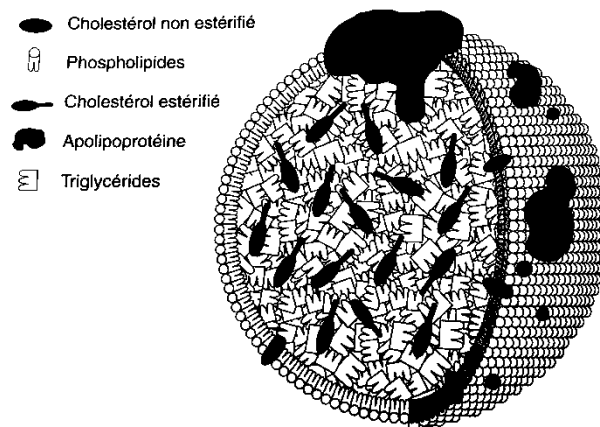


Figure n°5 : Structure générale d'une lipoprotéine <sup>[13]</sup>

Ces apolipoprotéines ont différentes fonctions : elles peuvent servir d'éléments de structure des lipoprotéines, d'autres de ligands ou être des cofacteurs enzymatiques. Les lipoprotéines se différencient selon leur densité en cinq types. Du moins dense au plus dense on a : les chylomicrons, les VLDL (Very Low Density Lipoprotein), les IDL (Intermediate Density Lipoprotéin), les LDL (Low Density Lipoprotein) et les HDL (High Density Lipoprotein). (cf Figure n°6)

	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densité (g/mL)	< 0,950	0,950-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Diamètre (nm)	75-1200	30-80	25-35	18-25	5-12
Masse moléculaire moyenne (Da)	$5 \cdot 10^9$	$7,5 \cdot 10^6$	$5,0 \cdot 10^6$	$2,5 \cdot 10^6$	$2,0 \cdot 10^5$
Composition (%) :					
- protéines	1-2	10	18	25	45-55
- triacylglycérols	80-95	55-65	31	9-10	8
- cholestérol total	3-8	15-20	29	45	15-20
- phospholipides	3-6	15-20	22	21-22	22
Apoprotéines					
	AI, AII, AIV B48 CI, CII, CIII E	B100 CI, CII, CIII E	B100 CI, CII, CIII E	B100	AI, AII, AIV CI, CII, CIII D E

VLDL : lipoprotéines de très faible densité ; IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéines de faible densité ; HDL : lipoprotéines de forte densité ; Da : daltons.

Figure n°6 : Principales classes des lipoprotéines et leurs propriétés physico-chimiques <sup>[14]</sup>



## b) *Métabolisme des lipoprotéines* <sup>[15]</sup> <sup>[16]</sup>

Le métabolisme des lipoprotéines est imbriqué au transport des lipides vers des cellules cibles. Ce métabolisme se divise en trois voies principales que sont les voies endogène, exogène et inverse.

Tout d'abord la voie exogène est la voie responsable du transport des lipides alimentaires vers la circulation sanguine. Au niveau des entérocytes, on a alors la synthèse des chylomicrons dont le contenu est riche en triglycérides (environ 90%), de cholestérol et de l'apoB48. Les chylomicrons passent dans la lymphe où ils acquièrent l'apo-CII, activateur de la LPL (Lipoprotéine Lipase), par transfert à partir des HDL. Cette lipase hydrolyse les triglycérides en acides gras qui, ainsi libérés, sont captés par les tissus adipeux et musculaires. Cette activité rend les vésicules de plus en plus petites et ces lipoprotéines, maintenant appauvries en lipides, deviennent des « remnants ». Ils vont se fixer sur des récepteurs spécifiques du foie, les LRP (Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein), afin de libérer l'ester de cholestérol qui est ensuite transformé en cholestérol libre. Ce pool de cholestérol pourra alors être utilisé pour la structure de membrane ou pour la synthèse de lipoprotéines endogènes ou encore être excrété par la bile.

La voie endogène répartit l'apport des triglycérides et du cholestérol du foie vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines composées de l'apo-B100 et qui assurent cette fonction sont les VLDL. De la même manière que les chylomicrons, les VLDL subissent l'action de la LPL pour libérer à partir des triglycérides des acides gras, des glycérols et des mono et diglycérides aux tissus. Par cette épuration la lipoprotéine est devenue plus petite et s'est transformée en IDL. A ce stade, deux choix sont possibles. En effet, elles peuvent être captées par le foie par des récepteurs spécifiques tels que les LRP ou alors elles peuvent subir à nouveau une hydrolyse par les LPL ou les lipases hépatiques. Ces dernières s'enrichissent d'ester de cholestérol par un transfert provenant des HDL grâce à la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) et la PLTP (Phospholipid Transfert Protein) et forment alors des LDL. Les LDL sont alors reconnues par un récepteur ubiquitaire, c'est-à-dire présent sur toutes les cellules de l'organisme, et s'y lient via l'apo-B100 pour être endocytées. Le récepteur au LDL est un élément clé de l'homéostasie du cholestérol et permet ainsi l'apport du cholestérol dans les cellules. Trois actions, liées à l'augmentation du pool de cholestérol dans la cellule, en découlent : soit de diminuer l'activité de l'HMG CoA réductase, enzyme nécessaire à la synthèse du cholestérol, soit d'activer l'ACAT (Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase) qui permet de transformer le cholestérol libre en esters, ou d'agir comme rétrocontrôle vis-à-vis des récepteurs des LDL.

La dernière voie du métabolisme des lipoprotéines est la voie inverse. Elle consiste à assurer le retour du cholestérol en excès des tissus périphériques vers le foie. Ce sont les HDL qui s'occupent de ce transport inverse. Les HDL naissantes, de forme discoïdale, sont formées par l'association de cholestérol, d'apolipoprotéine A1 et de quelques phospholipides. L'efflux de cholestérol se produit par l'interaction entre l'apo-A1 et des récepteurs membranaires des cellules. La LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase), stimulée par son cofacteur, l'apo-A1, est une enzyme associée aux HDL qui permet d'estérifier le cholestérol libre en cholestérol estérifié afin d'être internalisé au centre de la lipoprotéine. Cela rend alors la lipoprotéine plus sphérique et elle devient alors une HDL<sub>3</sub>. Les particules échangent du cholestérol estérifié contre des triglycérides avec les chylomicrons ou les VLDL, s'enrichissent de l'apo-E et l'apo-A1 et deviennent alors des HDL<sub>2</sub>. L'apo-E est un élément qui permet aux HDL<sub>2</sub> d'être captées par le foie. L'étape finale du transport reverse est liée à l'interaction du récepteur scavengers SRB1 et de l'apo-A1 délivrant ainsi le cholestérol estérifié.

### c) *Régulation du métabolisme des lipoprotéines* <sup>[15]</sup> <sup>[16]</sup>

Le métabolisme de ces lipoprotéines est régulé de plusieurs façons.

On a en premier lieu la régulation par les gènes. Ils sont essentiels au maintien de l'homéostasie ou du stockage intracellulaire des lipides. On a par exemple les gènes de l'HMG CoA réductase ou de l'ACAT, les gènes de capteurs des niveaux intracellulaires du cholestérol tels que le SREBP ou le PPAR pour les acides gras. Selon les besoins physiologiques de l'organisme, les gènes orchestrent les régulations sur la production, le stockage et le catabolisme des lipides.

L'alimentation et les besoins des tissus déterminent aussi la biosynthèse des lipoprotéines. En effet s'il y a un apport important de triglycérides par les chylomicrons arrivant au foie sans avoir été captés par les tissus on aura alors la synthèse des VLDL. Tandis que si on a une sollicitation suite à un exercice physique, la LPL est stimulée et diminue les taux de VLDL et de chylomicrons mais augmente le taux de HDL.

Enfin les hormones sont une autre voie de régulation. Ils peuvent ainsi jouer un rôle dans le métabolisme des lipoprotéines en fonction des besoins de la stéroïdogénèse, de la thermogénèse ou de la croissance... avec, en outre, les hormones stéroïdiennes ou l'insuline.

#### d) L'internalisation du LDL-cholestérol par les cellules <sup>[17][18][19]</sup>

L'entrée du cholestérol dans la cellule peut se faire de deux manières. On a le mécanisme d'endocytose que nous allons détailler plus particulièrement et le mécanisme de captation sélective des esters de cholestérol. Ce dernier mécanisme consiste en la fixation des lipoprotéines à la surface des cellules et les esters de cholestérol sont alors transférés dans la cellule.

Concernant le mécanisme d'endocytose, il fait intervenir deux partenaires : le récepteur et le ligand. Il s'agit ici du récepteur au LDL et de la lipoprotéine LDL. Le LDL-cholestérol se fixe sur le récepteur du LDL au niveau de la membrane tapissée de clathrine (protéine structurale de la membrane des vésicules). Cette zone va s'invaginer et former une vésicule contenant le complexe LDL-récepteur et la lipoprotéine. Cette vésicule va alors fusionner avec l'endosome qui présente un intérieur plus acide que le cytosol. On aura la dissociation du complexe et ainsi le LDL-récepteur est recyclé, il est renvoyé vers la membrane plasmique où il sera réutilisé. Les lipoprotéines, quant à elles, sont dirigées vers le lysosome où des enzymes hydrolytiques, les lipases, vont dégrader le cholestérol estérifié. Les récepteurs au LDL sont continuellement internalisés et recyclés qu'ils transportent ou non une lipoprotéine. (cf Figure n°7)

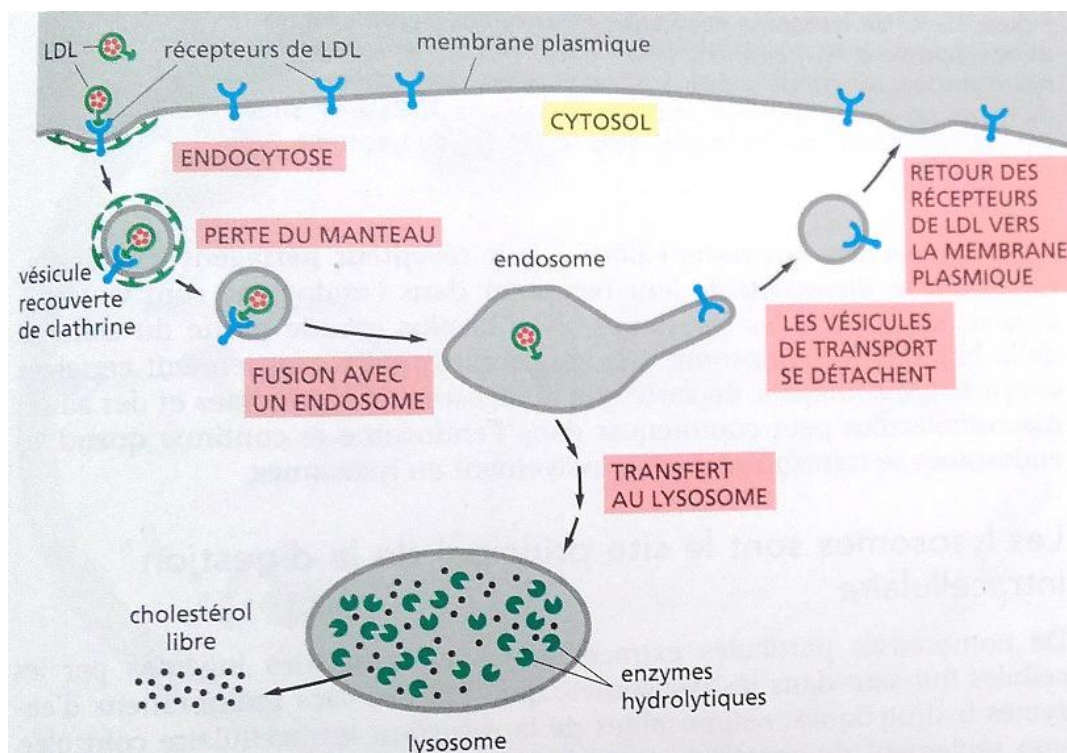


Figure n° 7 : Représentation de l'apport de cholestérol par endocytose dans une cellule <sup>[19]</sup>

#### 4) Physiopathologie du cholestérol : l'athérosclérose

##### a) *Les dyslipidémies* <sup>[6] [20]</sup>

Les dyslipidémies sont, par définition, des anomalies de la concentration plasmatique des lipides. Il s'agit d'une augmentation d'une ou plusieurs fractions lipidiques et/ou d'une diminution de la fraction de HDL-cholestérol.

On peut distinguer deux types de dyslipidémies. Les dyslipidémies primaires sont d'origine génétique et font suite à la présence d'anomalie sur les gènes codant pour des récepteurs spécifiques ou d'apolipoprotéines par exemple. Les dyslipidémies secondaires sont, quant à elles, la conséquence de troubles hormonaux ou comportementaux tels que les troubles du comportement alimentaire, l'alcool, la contraception, le diabète, un dysfonctionnement thyroïdien, ... et dans ce cas on traitera la cause.

Selon la classification de Fredrickson (cf Figure n°8), on compte cinq types de dyslipidémies : les plus fréquentes étant l'hypercholestérolémie pure (type IIa), l'hyperlipidémie combinée (type IIb) et l'hypertriglycéridémie pure ou endogène (type IV). On trouve ensuite la dysbétalipoprotéïnémie (type III), l'hyperchylomicronémie (type I) et l'hypertriglycéridémie endogène et exogène (type V).

Cependant dans la pratique, seul trois types de dyslipidémie sont différenciés en fonction du phénotype : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte (l'élévation conjointe des taux de cholestérol et de triglycérides).

Type	Fréquence aux États Unis	LP augmentées	Taux de cholestérol sérique	Taux de triglycérides sériques	Pouvoir athérogène	Pathologies associées
I	Très rare <1 %	Chylomicrons	Normal	Très élevé +++	Non	Déficiences en Lipoprotéine lipase Déficiences en apolipoprotéine C-II
IIa	Assez fréquente 10 %	LDL	Très élevé +++	Normal	Très élevé	Hypercholestérolémie monogénique familiale (HF) Hypercholestérolémie commune polygénique Syndrome néphrotique Hypothyroïdie Hyperlipidémie familiale combinée
IIb	Très fréquente 40 %	LDL et VLDL	Élevé ++	Élevé	Très élevé	Hyperlipidémie familiale combinée
III	Très rare <1 %	IDL	Très élevé +++	Élevé ++	Très élevé	Dysbétalipoprotéïnémie (trouble des Apo E)
IV	Très fréquente 45 %	VLDL	Normal	Élevé ++	Faible	Hypertriglycéridémie familiale Hyperlipidémie familiale combinée Hypertriglycéridémie sporadique Diabète
V	Rare 5 %	Chylomicrons et VLDL	Élevé	Très élevé +++	Faible	Diabète

LP : lipoprotéines ; LDL : *Low Density Lipoprotein* ; VLDL : *Very Low Density Lipoprotein* ; IDL : *Intermediate Density Lipoprotein*.

Figure n°8 : Classification des dyslipidémies selon Fredrickson <sup>[20]</sup>

## b) *L'hypercholestérolémie familiale* <sup>[21]</sup> <sup>[22]</sup>

Dans l'hypercholestérolémie de type IIa, on retrouve l'hypercholestérolémie familiale qui touche une naissance sur 500. La transmission est essentiellement autosomique dominante et pour la plupart des cas, la personne a reçu une anomalie de l'un de ses parents et est donc hétérozygote. Dans de très rare cas, il existe également l'hypercholestérolémie familiale homozygote qui correspond au fait que le patient a hérité du même déficit génétique par ses deux parents. La cause la plus fréquente est la mutation du gène codant pour le LDL-récepteur, le récepteur qui permet d'internaliser les LDL plasmatiques dans les cellules hépatiques principalement ou des tissus périphériques, engendrant une diminution du taux de LDL-cholestérol plasmatique. Les autres causes de l'hypercholestérolémie familiale sont des mutations sur le gène de l'apo-B100, ce qui induit une diminution de l'affinité du LDL à son récepteur, des mutations sur le gène PCSK9, codant pour une proprotéine convertase capable de réguler le nombre de récepteur des LDL et d'autres mutations de gènes restant à être identifiés (concernant environ 20% des hypercholestérolémies familiales).

Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale se révèle par une concentration élevée de LDL-cholestérol, souvent aux alentours de 2,20 g/L, associée à des complications cardiovasculaires précoces et sévères. Cependant quand une hypercholestérolémie est trouvée, il faut d'abord écarter toute cause secondaire comme des problèmes médicaux (hypothyroïdie, diabète, cholestase par exemple) ou la prise de médicaments (estroprogestatif, stéroïdes par exemple) ou encore une mauvaise alimentation, l'alcool ou la sédentarité. Une enquête est alors déclenchée lorsque l'un des critères est présent :

- parents porteurs ou fortement suspects d'une hypercholestérolémie familiale détectée par un bilan biologique et/ou génétique
- présence de dépôts extravasculaires de cholestérol tels que les xanthomes tendineux, un arc cornéen avant l'âge de 45 ans, les xanthélasmas
- des évènements coronaires précoces

Pour porter le diagnostic définitif, le critère principal et idéal est la recherche d'une mutation génétique.

Lorsqu'un cas a été identifié, un dépistage dit « de cascade » s'installe pour identifier les parentés qui ont hérité de la mutation. De plus il a été proposé de généraliser ce dépistage à l'ensemble de la population pédiatrique, ce qui aurait l'avantage de pouvoir envisager le dépistage en cascade plus précocement, c'est-à-dire la réalisation de bilan lipidique chez les parents du premier degré dans le but d'une prise en charge.

Les patients dont l'hypercholestérolémie familiale n'est pas traitée, ont tendance à avoir leur premier incident coronarien plus de 20 ans plus tôt que l'ensemble de la population, et environ 50% des hommes et 30% des femmes auront un événement coronarien avant respectivement l'âge de 50 et 60 ans. De nombreuses études ont montré qu'il était possible de ramener le risque vasculaire des patients avec une hypercholestérolémie familiale au niveau de celui de la population générale avec un traitement adapté. L'objectif initial du traitement, dans ce type de cas, est de réduire à long terme d'au moins 50 % les taux de LDL-cholestérol d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.



c) *L'athérosclérose* [23] [24] [25]

La paroi des vaisseaux est constituée de trois tuniques superposées :

- l'intima qui est au contact du sang,
- la média qui est la tunique intermédiaire
- puis l'adventice, la plus externe.

L'athérosclérose est un processus de réponse aux agressions chroniques de la paroi artérielle qui se jouent tout au long de la vie. Les agressions peuvent être physiques, chimiques ou biologiques telles que l'hypertension, l'étirement suite à des substances vasomotrices (l'angiotensine II et les catécholamines par exemple), des agents toxiques, des radicaux oxydants, des bactéries, virus, ... Localement les cellules meurent ou se disjoignent et engendrent alors des microlésions, des brèches favorisant l'afflux des lipides, via les lipoprotéines, nécessaire à la réparation cellulaire.

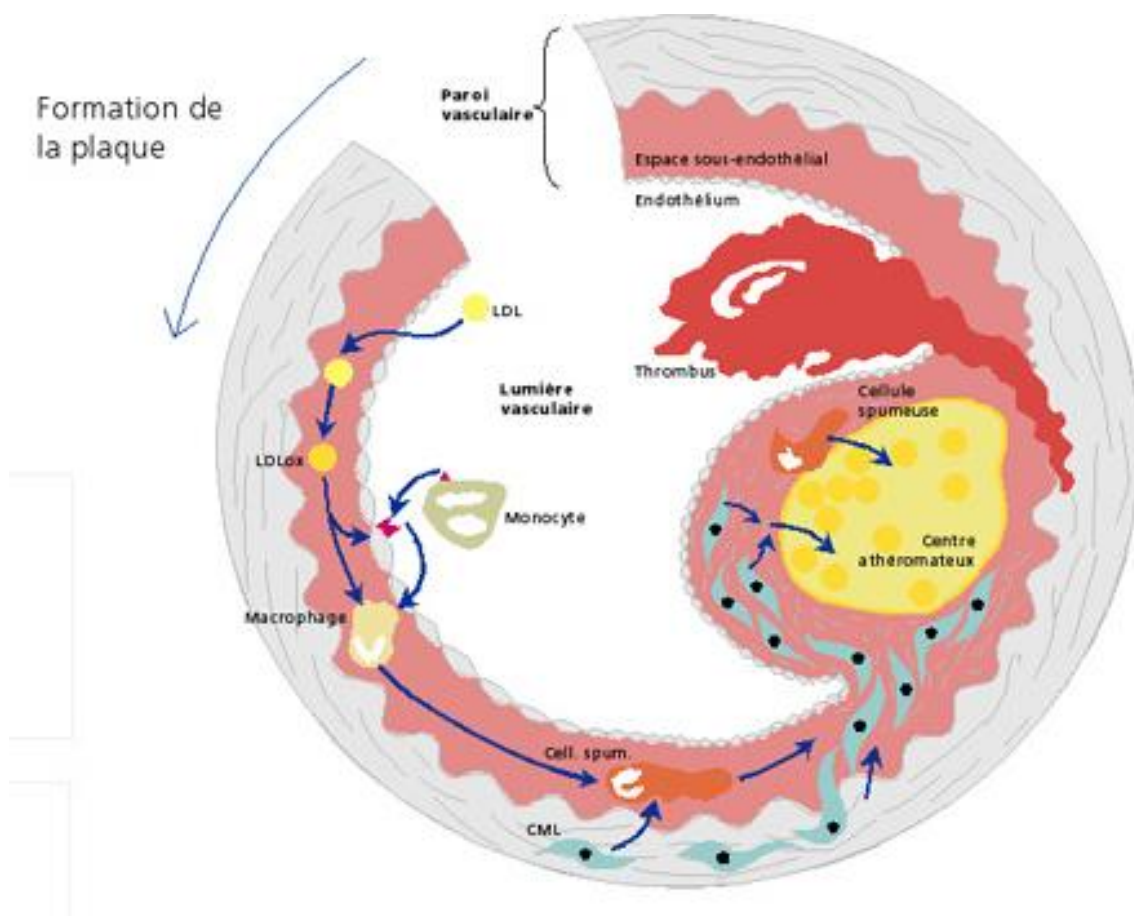


Figure n°9 : Processus de l'athérogenèse [25]

La description anatomopathologique de l'athérosclérose se compose de trois stades évolutifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la lésion ou la plaque compliquée. (cf Figure n°9)

La première étape est l'infiltration passive et l'accumulation du LDL-cholestérol dans l'intima. Au contact des cellules endothéliales, les LDL sont oxydées entraînant un dysfonctionnement de l'endothélium. C'est par cette modification que le système immunitaire s'active avec le recrutement et l'adhésion de monocytes qui se différencient en macrophages. Ces derniers via les récepteurs scavangers internalisent, inexorablement, les LDL-cholestérol oxydées et se transforment alors en cellules spumeuses. Une réaction inflammatoire se déclenche et s'amplifie d'elle-même par la production de cytokines inflammatoires. Les cellules musculaires lisses vont finir par infiltrer l'intima et concourir à l'épaississement de la paroi artérielle.

La plaque d'athérome a en son centre un cœur lipidique composée principalement de cellules spumeuses. Elle est séparée de la lumière artérielle par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses (CML), de collagène et de la matrice extracellulaire. La stabilité de la plaque est déterminée selon le volume du cœur lipidique et le degré de la réponse inflammatoire.

Cette plaque d'athérome évolue au cours des années, s'épaissit, se calcifie et diminue le diamètre de l'artère. La plaque est fragile et peut également libérer des fragments et obstruer des artères plus petites par enclenchement du mécanisme de coagulation. On a alors la formation d'un thrombus, provoquant alors des hémipariés, si l'obstruction est au niveau cérébral ou encore un infarctus ou une embolie pulmonaire par exemple.

Le LDL-cholestérol est donc bien considéré comme un facteur athérogène, celui-ci étant dans les prémices du développement de la plaque d'athérome.

d) *Le risque cardiovasculaire* <sup>[26] [27] [28]</sup>

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Elles recouvrent toutes les affections liées à l'atteinte de l'appareil cardiovasculaire et des conséquences sur l'ensemble des tissus de l'organisme. Pour prévenir leur apparition il faut s'attaquer aux facteurs de risque. On peut distinguer les facteurs de risque dit modifiables, c'est-à-dire qui constituent la cible des actions de prévention, et inversement les facteurs « non modifiables ».

Tout d'abord les principaux facteurs de risque modifiables sont :

– L'hypercholestérolémie où de nombreuses études, telles que l'étude Framingham aux Etats-Unis ou l'étude PROCAM en Europe, ont démontré la corrélation entre l'abaissement du LDL-cholestérol et la réduction du risque cardiovasculaire. Le taux de LDL-cholestérol est un paramètre et le meilleur indicateur du risque coronaire par rapport au cholestérol total.

Le HDL-cholestérol, en revanche, est un facteur protecteur. Si sa concentration est supérieure à 0,60 g/L, il permet de soustraire un facteur de risque. Cependant si sa concentration est inférieure à 0,40 g/L, il est un facteur supplémentaire à l'évaluation globale du risque cardiovasculaire.

– L'hypertension artérielle est un facteur de risque avant mais également après un traitement hypotenseur. De plus l'association avec une dyslipidémie augmente le risque cardiovasculaire. C'est pourquoi il est utile de surveiller régulièrement le bilan lipidique chez les hypertendus.

– Le diabète de type 2 traité ou non, appartient aux facteurs de risque cardiovasculaire. L'hyperglycémie est un facteur causal de l'athérosclérose et présente un effet athérogène plus présent aux niveaux des artères des membres inférieurs qu'aux artères coronaires. L'un des mécanismes de cet effet athérogène est lié par une production accrue de VLDL et de la glyco-oxydation des lipoprotéines. Des études ont également montré que l'élévation de 1% du taux de l'hémoglobine glyquée augmente de 10 % la mortalité cardiovasculaire sur 10 ans.

– Le tabagisme est l'un des quatre principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Il est important de privilégier l'arrêt du tabac puisque le bénéfice du sevrage sur le risque cardiovasculaire est rapide : après trois années d'arrêt tabagique, le risque d'événements cardiovasculaires revient à celui des non-fumeurs. Donc, le tabagisme est considéré comme un facteur de risque s'il est actuel ou arrêté depuis moins de trois ans.

On peut également citer l'obésité ou la sédentarité. Une corrélation existe entre l'obésité ou un IMC (Indice de Masse Corporelle) élevé et la survenue de maladies cardiovasculaires.

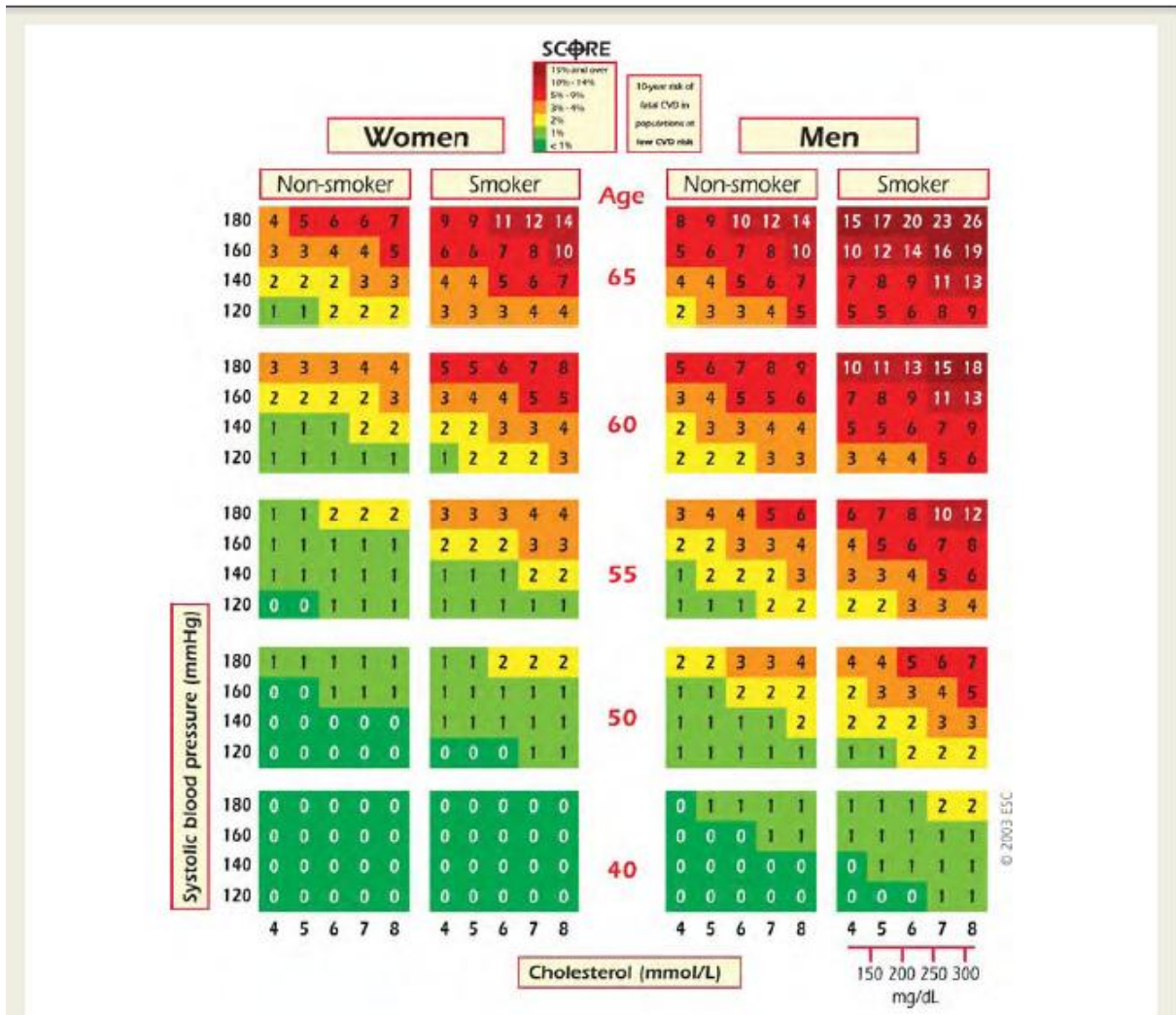
Les facteurs de risque « non modifiables » sont :

- Le sexe, les hommes ont plus d'atteintes que les femmes quel que soit l'âge. On note également que les femmes ménopausées ont plus de risque que les femmes qui ne le sont pas.

- L'incidence de la maladie coronaire augmente avec l'âge et on peut compter comme facteur de risque supplémentaire lorsque l'individu a plus de 50 ans pour l'homme et plus de 60 ans chez la femme.

- L'hérédité ou les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. En effet un antécédent d'infarctus cardiovasculaire chez les parents de premier degré augmente le risque.

Ainsi, en pratique, il est plus adapté d'additionner le nombre de facteurs de risque présent. Dans les recommandations européennes, telles que celle de la Société Européenne de Cardiologie, on estime le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans à l'aide du SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). (cf Figure n°10)



**Figure 2** SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at **low CVD risk** based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal CVD to risk of total (fatal + non-fatal) hard CVD, multiply by 3 in men and 4 in women, and slightly less in old people. Note: the SCORE chart is for use in people without overt CVD, diabetes, chronic kidney disease, or very high levels of individual risk factors because such people are already at high risk and need intensive risk factor advice.

Figure n°10 : Tableau SCORE chez la population à faible risque cardiovasculaire [27]

Le SCORE permet d'estimer à 10 ans le risque d'un évènement athéroscléreux fatal. Cette table est fonction de cinq facteurs : le sexe, l'âge, le tabagisme, la pression artérielle et le taux de cholestérol global. On définit alors quatre groupes de risque : le groupe à risque très élevé, à risque élevé, à risque modéré et à risque faible.

Selon le « Guidelines for the management of dyslipidaemias » la France se situe dans le groupe des pays à bas risque cardiovasculaire, et utilise le tableau ci-dessus. Chez certains patients le niveau de risque peut être attribué d'emblée chez le groupe à risque très élevé ou le groupe à risque élevé selon certains critères :

Niveaux de risque	Critères
Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent personnel de maladie cardiovasculaire</li> <li>- Diabète de type 1 ou de type 2 avec atteinte d'organe</li> <li>- Insuffisance rénale modérée à sévère</li> <li>- SCORE <math>\geq</math> 10%</li> </ul>
Elevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence d'un facteur de risque particulièrement élevé tel qu'une hypertension sévère ou une dyslipidémie familiale</li> <li>- SCORE <math>\geq</math> 5% et <math>&lt;</math> 10%</li> </ul>
Modéré	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SCORE <math>\geq</math> 1% et <math>&lt;</math> 5%</li> </ul>
Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SCORE <math>&lt;</math> 1%</li> </ul>

La prise en charge d'un patient dyslipidémique, comme le stipulent les recommandations de 2005 de l'AFSSPS, comprend trois étapes : la vérification du caractère primaire de la dyslipidémie, l'évaluation du risque cardiovasculaire, la définition des objectifs thérapeutiques (valeur de LDL-cholestérol à atteindre et/ou méthodes thérapeutiques).

## **PARTIE N°2 :**

# **Traitements hypocholestérolémiants actuels**

## 1) Modes de prises en charge des hypercholestérolémies

### a) *Le dépistage*<sup>[6] [29]</sup>

Pour diagnostiquer une dyslipidémie, on réalise un bilan biologique appelé EAL c'est-à-dire l'exploration d'une anomalie lipidique. C'est un examen sanguin qui doit se dérouler après douze heures de jeûne et il est recommandé de l'effectuer, en général, à partir de 20 ans ou plus tôt s'il y a présence d'un contexte familial de dyslipidémie. Ce bilan consiste à déterminer les taux des différentes fractions lipidiques dans le sang que sont le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides. Avant d'interpréter le résultat, pour chaque personne, il faut d'abord dénombrer ses facteurs de risque cardiovasculaire afin d'évaluer son niveau de risque cardiovasculaire et ainsi de déterminer si le taux de LDL-cholestérol soit dans la norme correspondante. En effet plus les facteurs de risque sont nombreux, plus la valeur seuil est basse (cf Figure n°2).

On admet qu'un bilan biologique est normal, en absence de facteurs de risque cardiovasculaire, lorsque le taux plasmatique de LDL-cholestérol est inférieur à 1,60 g/L (ou 4,1 mmol/L), le taux plasmatique de HDL-cholestérol également appelé « bon cholestérol » a une valeur supérieure à 0,4 g/L (ou > 1,0 mmol/L) et le taux plasmatique de triglycérides est inférieur à 1,5 g/L (ou < 1,7 mmol/L). On répètera la réalisation de ce bilan que si un facteur de risque cardiovasculaire apparaîtrait. Dans les autres cas, l'EAL est répétée, en absence de modification dans l'alimentation ou d'un évènement cardiovasculaire ou d'une augmentation du poids, une fois tous les cinq ans.

Comme vu précédemment, il faut vérifier s'il s'agit d'une dyslipidémie primaire ou si la dyslipidémie est causée par une hypothyroïdie ou par un trouble du comportement alimentaire, d'alcoolisme, d'une insuffisance rénale chronique, d'une prise de médicament tels que les corticoïdes, les bêta-bloquants, les estroprogestatifs, ... Il est donc nécessaire de traiter la cause ou d'arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible, avant d'utiliser un traitement hypolipémiant.



## b) *Les recommandations pour le traitement de l'hypercholestérolémie* <sup>[7]</sup>

La stratégie thérapeutique s'organise en fonction du niveau de risque cardiovasculaire. Dans les recommandations de l'AFSSAPS de 2005, un traitement hypolipémiant n'est débuté que si la concentration du LDL-cholestérol n'est pas atteinte après trois mois de respect des règles hygiéno-diététiques. L'objectif est d'atteindre un taux de LDL-cholestérol à la valeur définie en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire présent chez le patient.

Les recommandations européennes suivent la même logique, l'objectif étant de diminuer la concentration de LDL-cholestérol selon les niveaux de risque. Le traitement hypolipémiant n'est instauré qu'en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques chez les sujets à risque faible ou modéré, ou est débuté d'emblée chez le groupe à risque élevé ou très élevé.

Les objectifs des recommandations européennes sont donc plus stricts que ceux proposés par l'AFSSAPS. Avec cette hétérogénéité des recommandations, la pratique n'en est pas différente. En effet une étude montre que les médecins généralistes, qui sont les plus concernés dans la prise en charge des dyslipidémies, ne maîtriseraient pas parfaitement les recommandations. Des prescriptions de statines seraient faites sans connaître les facteurs de risque cardiovasculaire, ni les valeurs cibles de LDL-cholestérol.

## 2) Les règles hygiéno-diététiques <sup>[30]</sup>

Quel que soit la situation, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est essentielle. En effet si elles sont bien suivies, dans certains cas, elles peuvent éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux.

Les recommandations nutritionnelles reposent sur :

- la diminution de la consommation en acides gras saturés (graisses d'origine animale) et du cholestérol alimentaire
- l'augmentation d'apport d'acide gras poly-insaturés, type oméga 3, (poissons) et la consommation de fibres naturelles (fruits, légumes et produits céréaliers)

L'objectif principal est de diminuer l'apport des graisses saturées qui entraînent une augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol. Il convient alors de diminuer l'apport de cholestérol alimentaire qui se trouve surtout dans le jaune d'œuf, le beurre et les abats mais aussi dans les fromages, les viandes et les charcuteries. A l'opposé, la consommation de graisses insaturées est privilégiée avec l'utilisation d'huiles de tournesol, maïs, colza, olive. On recommande, pour compenser la réduction calorique due à la restriction lipidique un apport glucidique par les glucides complexes et les fibres via les fruits et légumes. En complément, les produits enrichis en stérols végétaux tels que les margarines ou les produits laitiers spécifiques (type Danacol<sup>®</sup>), peuvent diminuer le cholestérol.

Ainsi, au quotidien, il est conseillé de remplacer le beurre par les huiles végétales, d'éviter la charcuterie, de privilégier le poisson, de limiter la consommation de fromages gras, d'œufs, de privilégier la consommation de fruits et légumes, de pain, céréales et féculents. En plus du traitement diététique proposé au patient, il faut l'encourager aussi à modérer sa consommation de sel, à limiter la consommation d'alcool à deux verres de vin par jour chez l'homme et d'un verre de vin par jour chez la femme, d'arrêter l'intoxication tabagique, de contrôler son poids et de pratiquer une activité physique régulière (30 minutes de marche par jour, par exemple), d'éviter la sédentarité. Toutes ces règles n'ont alors qu'un seul objectif : diminuer le risque cardiovasculaire global. Ces règles hygiéno-diététiques doivent être instaurées quel que soit le niveau de risque du patient, mais il est également conseillé de poursuivre et d'être observant sur ces mesures le plus longtemps possible.

### 3) Rappels sur les principales classes pharmacologiques

C'est seulement si les règles hygiéno-diététiques n'ont pas suffisamment diminué les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol durant trois mois, qu'il faut envisager d'introduire un traitement hypolipémiant en associant toujours les mesures diététiques qui restent indispensables. Lorsqu'un hypolipémiant est alors nécessaire, le choix peut se porter sur plusieurs classes, mais selon les recommandations, les statines sont le premier choix dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

#### a) *Les statines* <sup>[31] [32] [33]</sup>

De par leur mécanisme d'action, on les appelle également les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ils agissent en inhibant de manière spécifique et compétitive cette enzyme clé qui empêche la formation de mévalonate, précurseur du cholestérol. La synthèse endogène du cholestérol est alors réduite. En conséquence, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, principalement au niveau hépatocytaire, entraîne une augmentation de la synthèse des récepteurs des LDL avec un effet hypocholestérolémiant. Les études montrent que les statines peuvent faire baisser de 20 à 50% la concentration du cholestérol total, de 25 à 60% celle du LDL-cholestérol, de 15 à 30% le taux de triglycérides et enfin augmenter la concentration de HDL-cholestérol de 5 à 12%.

Plusieurs molécules sont disponibles, à ce jour, en France, on a la simvastatine (ZOCOR<sup>®</sup>, LODALES<sup>®</sup>), la pravastatine (ELISOR<sup>®</sup>, VASTEN<sup>®</sup>), la fluvastatine (LESCOL<sup>®</sup>, FRACTAL<sup>®</sup>), la rosuvastatine (CRESTOR<sup>®</sup>) et l'atorvastatine (TAHOR<sup>®</sup>).

On peut également attribuer des effets pléiotropes pour les statines, des effets protecteurs cardiovasculaires. On observe un effet sur la plaque d'athérome, la rendant plus stable. Une diminution de la concentration de LDL-cholestérol dans les cellules spumeuses a été démontrée ainsi qu'une diminution des cellules inflammatoires liée à la réduction des LDL-oxydées. On observe aussi une diminution de l'agrégabilité plaquettaire ainsi qu'une amélioration de l'activité fibrinolytique sous traitement par statine.

Leur élimination s'effectuant par voie biliaire (60 à 70%), après un métabolisme hépatique, les statines sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique aigüe ou d'une cirrhose décompensée. Les autres principales contre-indications des statines sont l'hypersensibilité à l'un des constituants, une myopathie, la grossesse et l'allaitement, mais aussi l'association avec d'autres médicaments tels que des antifongiques azolés ou des inhibiteurs de protéases...

Une augmentation transitoire des transaminases peut être observée mais ne nécessite pas, le plus souvent, un arrêt du traitement. Mais dans d'autres cas, l'interruption du traitement est nécessaire si l'élévation des ASAT et ALAT est très augmentée et persistante (supérieure à trois fois la normale). C'est pourquoi, pour le suivi du traitement, il convient d'effectuer une surveillance hépatique mais également des CPK en cas de douleur ou de faiblesse musculaires pour détecter un risque de rhabdomyolyse, l'un des autres effets indésirables que l'on peut imputer aux statines. Les autres effets indésirables sont des myalgies, des troubles hépatiques et des désordres gastriques tels que diarrhée, douleurs abdominales, flatulences, nausées...

Il est à noter que la biosynthèse du cholestérol se réalise plus la nuit, la prise du traitement est donc plus efficace si elle se fait le soir.

Les études sur les statines ont pu lever les incertitudes concernant les effets réels des traitements sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Dans la prévention primaire, l'étude WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) inclut des hommes d'âge moyen et présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire. On y a constaté qu'après 5 ans avec le traitement par pravastatine à la posologie de 40 mg/j, on a une diminution de 37% des accidents coronariens majeurs, une diminution de 40% de l'incidence d'infarctus du myocarde et d'un abaissement du taux de LDL cholestérol de 26%. On peut citer aussi, dans la prévention secondaire, l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) où la simvastatine y a été la première statine à démontrer un bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire et globale chez des sujets ayant une insuffisance coronarienne avérée. L'étude porte ici sur une cohorte d'hommes et de femmes présentant une hypercholestérolémie modérée (une moyenne de 2,63 g/L de cholestérol total). Après cinq années, le traitement par simvastatine à 27 mg/j (en moyenne) permet une diminution de 30% de mortalité globale et de 42% de mortalité coronaire. D'autres études ont permis également de démontrer l'efficacité des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. (cf Figure n°11)

Etude	Prévention	Nombre de patients sous placebo	Nombre de patients sous statine	Molécule et dose utilisée	Réduction de la mortalité globale	Réduction de la mortalité coronarienne
WOSCOPS	primaire	3320	3295	pravastatine 40 mg	22%	32%
AFCAPS/ TEXCAPS	primaire	3304	3301	lovastatine 30 mg	37%	40%
4S	secondaire	2223	2221	simvastatine 27 mg	30%	
LIPIDS	secondaire	4502	4512	pravastatine 40 mg	23%	24%

Figure n° 11 : Etudes sur la morbi-mortalité cardiovasculaire par les statines <sup>[32]</sup>

En cas d'intolérance avec le traitement par statine, les fibrates ou les résines restent une alternative intéressante.

## b) *Les fibrates* <sup>[32]</sup> <sup>[33]</sup>

Les fibrates ont une action hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante tout en augmentant le HDL-cholestérol. Leur mécanisme d'action, par le biais des récepteurs nucléaires, les PPAR $\alpha$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), augmente l'action de la lipoprotéine lipase et donc augmente la lipolyse. De ce fait, on a aussi une augmentation de l'hydrolyse des triglycérides. Les fibrates permettent alors une baisse de la concentration du cholestérol total et du LDL-cholestérol de 10 à 30%, une baisse plus importante des triglycérides de l'ordre de 40 à 50% et une hausse de la concentration de HDL-cholestérol d'environ 10 à 15%. C'est pourquoi cette classe thérapeutique a pour indication la prise en charge des hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, en complément d'un régime adapté et assidu. Cependant les fibrates sont davantage utilisés pour son activité hypotriglycéridémiante.

Les molécules présentes, à ce jour en France sont : le fénofibrate (LIPANTHYL<sup>®</sup>, SECALIP Gé<sup>®</sup>, FEGENOR Gé<sup>®</sup>), le bésafibrate (BEFIZAL<sup>®</sup>), le ciprofibrate (LIPANOR<sup>®</sup>) et le gemfibrozil (LIPUR<sup>®</sup>).

Les fibrates sont assez bien tolérés. Une augmentation des transaminases est possible surtout en début de traitement, il est donc recommandé de les contrôler durant la première année et nécessite l'arrêt du traitement qu'en cas de persistance ou de concentration supérieure à trois fois la normale. Les autres rares effets indésirables possibles sont des rash cutanés, des myalgies avec l'augmentation des CPK et une lithiase biliaire.

Les principales contre-indications sont l'association avec des statines ou un autre fibrate, l'insuffisance hépatique et rénale sévères, la grossesse.

c) *L'ezetimibe* <sup>[33] [34] [35]</sup>

L'ezetimibe (EZETROL<sup>®</sup>) est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol biliaire et alimentaire et des phytostérols apparentés au niveau des entérocytes. Il agit sur le transporteur de stérols responsable de leur absorption, le NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like1). Il est indiqué en seconde intention dans l'hypercholestérolémie primaire en association à une statine ou en monothérapie chez les patients pour lesquels un traitement par statine n'est pas approprié ou mal toléré, comme traitement adjuvant au régime ou encore dans le traitement de la phytostérolémie. Il a été démontré une diminution du LDL-cholestérol plus marquée lorsqu'il est associé avec une statine, de l'ordre de 20% supplémentaire. Les effets additifs de l'association ezetimibe-statine est intéressante chez ceux dont l'hypercholestérolémie est sévère et/ou répondent peu aux statines.

La tolérance est satisfaisante et comparable à celle des statines avec des atteintes musculaires, des troubles digestifs par exemple. Les contre-indications sont similaires : hypersensibilité, grossesse.

d) *Les résines échangeuses d'ions* <sup>[32] [33]</sup>

La colestyramine (QUESTRAN<sup>®</sup>) est une résine qui n'est pas absorbée, mais elle fixe en échange d'ions chlorures des acides biliaires dans le tractus intestinal. On interrompt alors le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, ce qui stimule la consommation de cholestérol hépatique nécessaire pour la synthèse des acides biliaires. Ceci induit alors une augmentation de la synthèse des récepteurs des LDL et par conséquent une diminution du taux de cholestérol circulant. Ainsi la colestyramine diminue la concentration sanguine de cholestérol total et du LDL-cholestérol.

Il est conseillé que la prise se fasse avant le repas (minimum une heure avant) pour éviter les défauts d'absorption de vitamines liposolubles mais surtout à distance d'autres traitements comme les anticoagulants oraux, les hormones thyroïdiennes qui seront pris deux heures avant ou quatre heures après la colestyramine. Les effets indésirables sont essentiellement digestifs avec de la constipation, nausées, gastralgies,... Cette résine ne doit pas être prescrite en cas d'hypertriglycémie endogène ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique et en cas d'obstruction complète des voies biliaires.

#### 4) Perspectives d'autres traitements hypocholestérolémiants [36] [37] [38] [39] [40]

Malgré l'efficacité des thérapies actuelles pour l'hypercholestérolémie, de nombreux patients n'atteignent pas les valeurs cibles recommandées pour prévenir les événements cardiovasculaires. Dans certains cas d'hypercholestérolémie sévère, une LDL-aphérese peut être proposée. Il s'agit d'une technique d'épuration de cholestérol qui permet d'extraire les lipoprotéines du sang. Cette méthode est réservée en prévention primaire des hypercholestérolémies familiales homozygotes et en prévention secondaire aux patients hétérozygotes à haut risque, lorsque les valeurs cibles sous régime adapté, bien conduit et sous traitement hypolipémiant sont trop élevées. Une séance dure environ deux à trois heures dans des centres d'hémodialyse, peu nombreux en France, et se réalise une fois par semaine pour les patients homozygotes, en général, et une fois toutes les deux ou trois semaines pour les patients hétérozygotes. Elle est souvent bien tolérée et présente de rares effets indésirables (flush, allergie, hypotension, paresthésie) malgré qu'elle reste rarement utilisée en France, étant assez contraignante.

De nombreuses recherches de développement d'agents thérapeutiques en vue de traiter l'hypercholestérolémie, fondées principalement sur la modification de l'activité d'une cible moléculaire, sont à l'horizon ou n'ont pu voir le jour suite à des « défauts » de sécurité :

- On peut tout d'abord citer le lomitapide (LOJUXTA<sup>®</sup>) qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union Européenne et aux Etats Unis mais n'est pas commercialisé en France. C'est un inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP inhibitors) entre les VLDL et les chylomicrons. Il permet d'observer une diminution du LDL-cholestérol de 38 à 50% et une diminution de l'Apo-B. Des effets indésirables ont été rapportés avec une élévation des transaminases et des troubles digestifs.

- Une autre approche est celui d'un oligonucléotide antisens qui cible l'ARNm des Apo-B et bloque ainsi la production de cette apolipoprotéine cruciale dans la structure des LDL et VLDL. Son représentant est le mipomersen (KYNAMRO<sup>®</sup>) qui est administré par voie sous-cutanée et réduit le taux de LDL-cholestérol d'environ 25%. Les principaux effets indésirables sont une réaction au site d'injection, des symptômes de type grippal et des élévations des enzymes hépatiques ainsi qu'une stéatose hépatique. Ce traitement a été approuvé aux Etats Unis mais refusé par l'EMA (European Medicines Agency) en juillet 2013 lié aux effets indésirables hépatiques, du risque d'arrêt du traitement chez les patients ainsi que le signalement d'événements cardiovasculaires plus importants lors des essais chez ceux le prenant par rapport au groupe placebo.

– On peut également citer les inhibiteurs d'ACAT. Il existe deux types d'ACAT (Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase) : l'ACAT1 présent dans les tissus du cœur, des parois vasculaires, du foie et des glandes surrénales tandis que l'ACAT2 est présent qu'au niveau du foie et des intestins. On a observé chez la souris que cette enzyme permet l'estérification du cholestérol et des acides gras entraînant une diminution du développement des cellules spumeuses. Cela a mené au développement de deux actifs, l'avasimibe et le pactimibe, lié sur l'hypothèse que l'inhibition de l'ACAT pourrait diminuer le cholestérol et le phénomène d'athérosclérose. Mais l'étude ACTIVATE a montré un effet plutôt inverse, pro-athérogène en clinique humaine et a donc conduit à l'arrêt du développement de cette voie. Cependant il reste encore beaucoup d'intérêt à développer des inhibiteurs sélectifs de l'ACAT2.

– Une autre classe est les inhibiteurs du CETP. Cette protéine permet l'échange du cholestérol entre les particules de HDL et les VLDL ou LDL. Ainsi l'inhibition du CETP augmente le taux de HDL-cholestérol et diminue le taux de LDL-cholestérol. Le développement de deux premières molécules, le torcetrapib et le dalcetrapid, a été interrompu en raison d'une forte mortalité mais trois autres molécules sont en train d'être évaluées (evacetrapib, anacetrapib et le TA-8995).

– D'autres recherches se sont basées sur l'inhibition de la production de squalène, élément important dans la biosynthèse du cholestérol. Une seule molécule le laquistat a été jusque la phase III des essais cliniques mais malgré une diminution d'environ 23% du taux de LDL-cholestérol, des augmentations des transaminases de trois à dix fois la norme et jusqu'à des cas d'hépatotoxicité grave ont conduit à l'arrêt définitif de ce programme.

– Une autre piste peut être celui des agonistes des récepteurs à la thyroxine puisque l'on reconnaît des effets hypolipémiants lors d'une hyperthyroïdie. On a alors eu le développement de molécules dont l'eprotirome où on observe une diminution du LDL-cholestérol d'environ 28 à 30%. Il a fallu pourtant interrompre ce développement à cause d'une élévation importante des lésions du cartilage chez les chiens ainsi qu'à des effets hépatotoxiques. Cependant dans le même principe une molécule est en voie de développement (MGL-3196) et les premiers résultats montrent une réduction de 30% du LDL-cholestérol sans effet sur les enzymes hépatiques.

Parmi toutes ces molécules, une nouvelle classe thérapeutique pour lutter contre l'hypercholestérolémie, a été récemment approuvée par la FDA aux Etats Unis, il s'agit des inhibiteurs des PCSK9.



## **PARTIE N°3 :**

**Un nouveau concept :**

**les anti-PCSK9**

## 1) Présentation du gène PCSK9

### a) *La découverte du gène PCSK9*<sup>[41] [42] [43] [44] [45]</sup>

Suite à de nombreuses recherches qui avaient pour objectif une meilleure compréhension du mécanisme de régulation de l'homéostasie du cholestérol, un troisième gène a été dévoilé, ainsi que les modifications génétiques qui lui sont associées, ayant la particularité d'induire une hypercholestérolémie familiale.

Le premier gène impliqué dans cette pathologie fut celui codant le récepteur des LDL. Il permet, par internalisation des lipoprotéines, l'entrée du cholestérol dans les cellules. Ce sont les travaux de Brown et Goldstein qui ont révélé le rôle des mutations du gène du LDL-récepteur sur l'hypercholestérolémie familiale, dont plus de mille mutations ont été rapportées. On a eu ensuite l'équipe d'Innerarity qui a montré l'importance des mutations du gène de l'apolipoprotéine B-100 dans l'hypercholestérolémie familiale. En effet cette apolipoprotéine, présente sur la membrane des lipoprotéines, constitue le ligand du récepteur des LDL. Des mutations génétiques sur ce gène entraînent alors des modifications dans son activité et conduisent à de l'hypercholestérolémie.

Deux types d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante étaient alors connus : celles causées par les mutations du gène codant pour le LDL-récepteur ou par les mutations du gène codant pour l'Apo-B100. Cependant ces deux mutations de gène n'expliquaient pas tous les cas d'hypercholestérolémie familiale. C'est alors qu'Abifadel et al ont découvert, en 1999, des familles françaises atteintes d'hypercholestérolémie à transmission autosomique dominante non associée aux mutations connues sur les gènes du LDL-récepteur et de l'Apo-B, sans pour autant déterminer précisément le gène responsable. En 2000, une famille de l'Utah ayant une hypercholestérolémie familiale et qui n'était affectée ni par une modification du gène du LDL-récepteur ni par celui codant l'Apo-B, a confirmé la localisation que l'équipe d'Abifadel avait pu définir. C'est finalement en 2003 que l'identification du troisième gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale a été finalisée et qu'on a défini le gène du PCSK9 (Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9).

Ce gène est exprimé sur un seul locus génétique du bras chromosomique en 1p32.3, comptant 692 acides aminés et est constitué de cinq segments : un peptide signal, un pro-domaine, un domaine catalytique, une région charnière et une région C-Terminale. (cf Figure n°12)

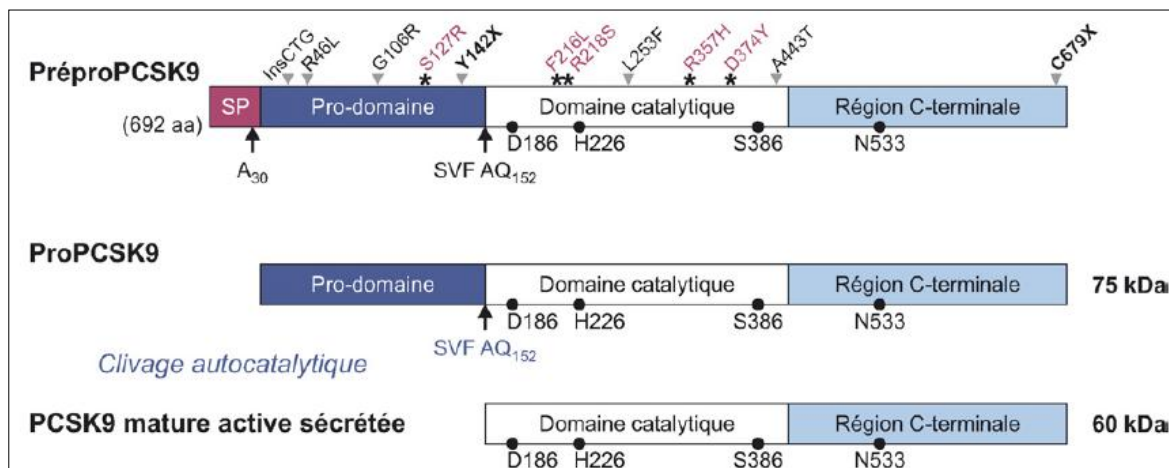


Figure n°12 : Représentation de la maturation du gène de PCSK9 [41]

D'abord synthétisée sous forme de préprotéine, elle est transloquée dans le réticulum endoplasmique puis vers l'appareil de Golgi pour enfin être sécrétée dans le sang. Pour être sécrétée, la protéine subit une autocatalyse en position 152 nécessaire à sa maturation et d'autres transformations telles que des glycosylations. La dernière étape pour obtenir la PCSK9 active est le détachement du pro-domaine resté attaché par des liaisons hydrogènes au reste de la protéine afin d'inhiber son activité protéase. Lorsque le pro-domaine est détaché, la protéine PCSK9 est alors active. L'expression du gène est modulée par un facteur de transcription qu'est le SREBP-2 (Sterol-responsive Element-Binding Protein 2) qui est le même facteur de transcription pour l'HMG-CoA réductase et pour le LDL-récepteur.

PCSK9 est le 9<sup>ème</sup> membre de la famille des proconvertases (PC) qui sont des sérines protéases impliquées dans la maturation des peptides. Il est exprimé principalement dans le foie mais également dans l'iléon, le colon, le rein ou le système nerveux. Initialement, PCSK9 était appelée NARC-1 (Neuronal Apoptosis-Regulated Convertase-1), car on l'avait d'abord identifiée comme une protéine régulatrice dans l'apoptose au niveau des cellules neuronales.

b) *Rôle du PCSK9* <sup>[42]</sup> <sup>[44]</sup> <sup>[46]</sup>

La seule activité biologique du PCSK9 clairement reconnue est celle d'inhiber les récepteurs aux LDL. Il est à rappeler que le récepteur des LDL est au cœur de l'homéostasie du cholestérol. En se liant à la particule de LDL-cholestérol, le LDL-récepteur permet par endocytose d'apporter le cholestérol nécessaire aux cellules et le récepteur retourne vers la surface cellulaire pour se lier à une autre lipoprotéine. (cf Figure n°13)

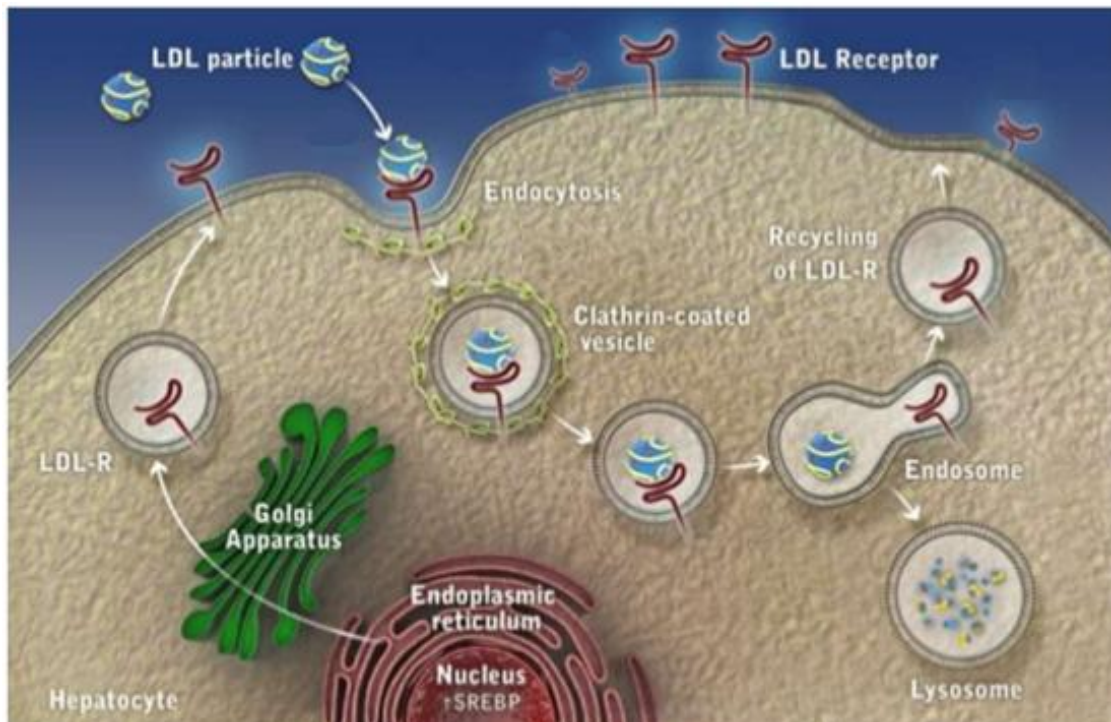


Figure n°13 : Cycle du récepteur au LDL <sup>[47]</sup>

PCSK9 est une protéine enzymatique qui, une fois sécrétée dans le plasma, agit comme une protéine chaperonne en se fixant sur le récepteur du LDL-cholestérol via un facteur de croissance épidermique (EGF-A) présent sur ce récepteur. Le PCSK9 forme alors un complexe PCSK9≡LDL-R.

Quand le PCSK9 s'attache au récepteur du LDL, au niveau plasmatique, à pH neutre, on a une affinité de liaison avec une constante de dissociation notée  $K_d$  de 170 à 750 nmol/L. Mais lorsque le complexe PCSK9≡LDL-R se trouve dans l'endosome, le pH devient plus acide et l'affinité de liaison augmente de 150 à 170 fois avec un  $K_d$  de 1 à 8 nmol/L. Cette baisse de pH renforce l'interaction entre les deux éléments et contribue à l'activité du PCSK9 d'induire la dégradation du LDL récepteur. En effet le complexe formé inhibe le recyclage du récepteur vers la surface cellulaire mais l'entraîne vers le lysosome pour y être dégradé, alors qu'en général, en l'absence de PCSK9, le récepteur au LDL peut être recyclé jusque 150 fois. (cf Figure n°14)

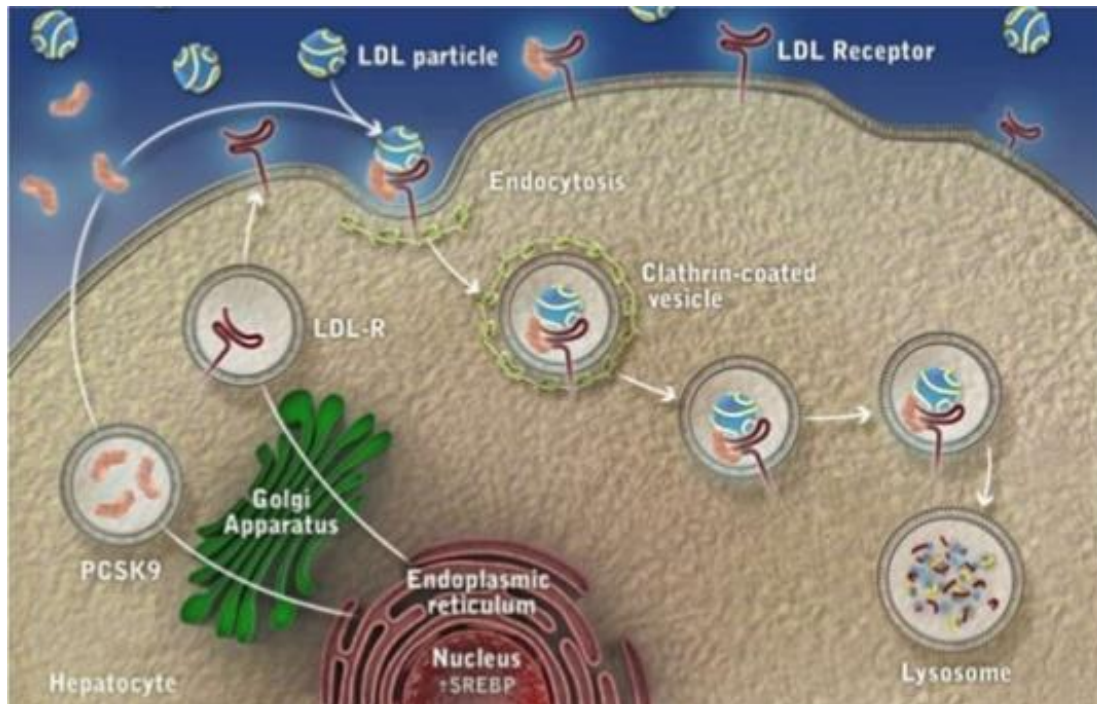


Figure n°14 : Rôle du PCSK9 dans le cycle du LDL-récepteur <sup>[47]</sup>

Par conséquent, la population de LDL-récepteur à la membrane cellulaire se réduit et empêche alors l'assimilation du cholestérol sanguin dans la cellule. On a donc une augmentation de la concentration de cholestérol circulant ou plasmatique.

En somme, plus les concentrations de PCSK9 sont élevées, moins la quantité de LDL-récepteur présent à la surface des hépatocytes est importante et plus la cholestérolémie augmente.

Il semblerait qu'en plus de cette action extracellulaire, le PCSK9 aurait une action intracellulaire sur les LDL-récepteurs en empêchant leur sécrétion, mais ce mécanisme reste encore à être déterminé.

Lorsque les nouveaux LDL-récepteurs sont synthétisés pour apporter plus de cholestérol dans la cellule, de nouveaux PCSK9 sont synthétisés simultanément pour en limiter l'action. Ainsi il apparaît logique d'interférer sur le PCSK9 pour permettre une plus grande absorption du cholestérol par les LDL-récepteurs dans le but de diminuer le taux de cholestérol sanguin. Il semblerait également que l'interaction de PCSK9 et du LDL-récepteur ne se produit pas ou très peu dans le cerveau et les glandes surrénales, ce qui permettrait alors à ces cellules de ne pas être privées de cholestérol par l'action du PCSK9.

Ces observations laissent alors apercevoir une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement de l'hypercholestérolémie au vu des avantages cités ci-dessus grâce à l'inhibition du PCSK9.

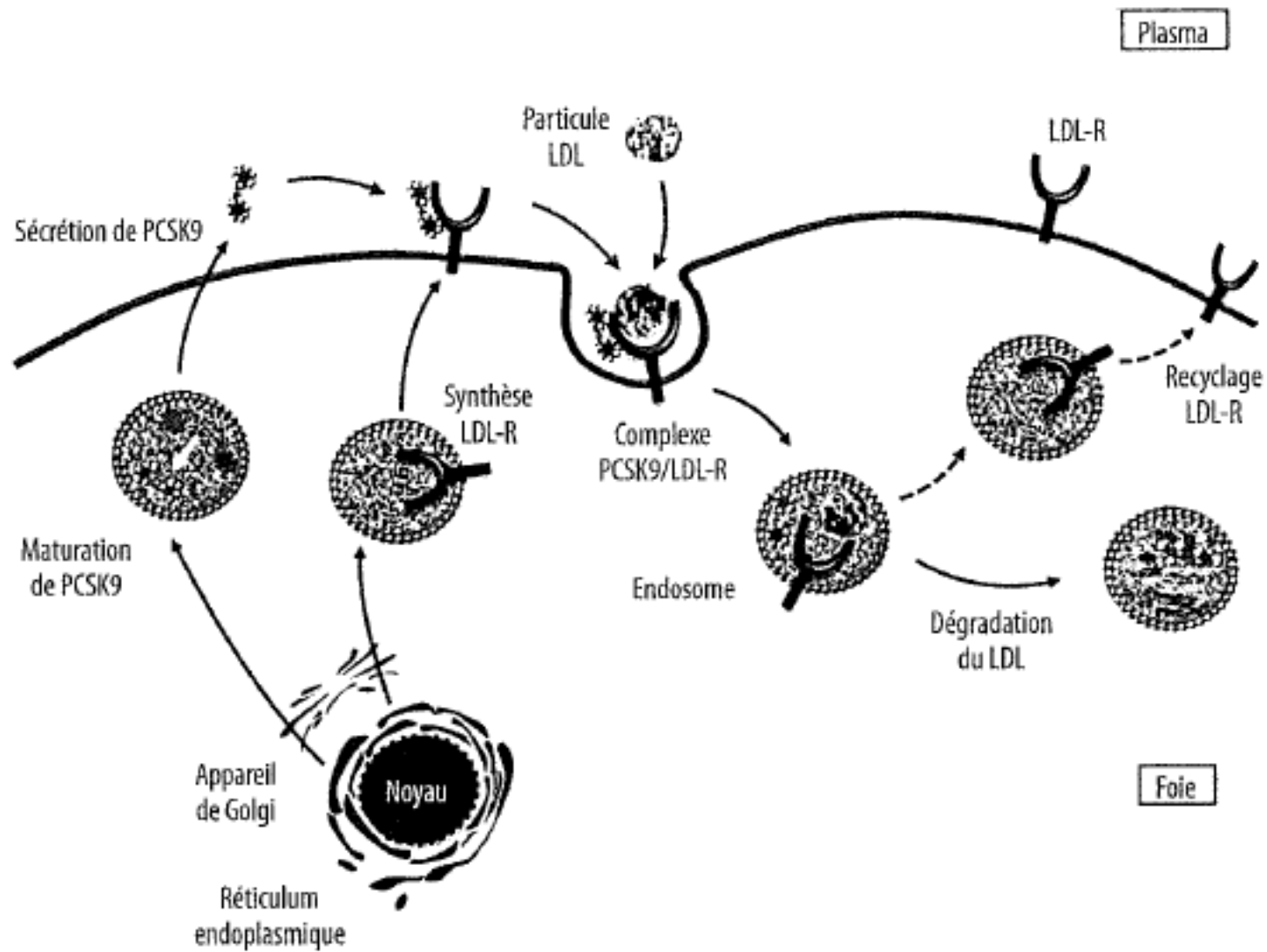


Figure n°15 : Représentation du rôle de PCSK9 dans l'activité des récepteurs des LDL <sup>[48]</sup>

### c) *Propriétés et caractéristiques de PCSK9*

Mis à part le rôle de PCSK9 qu'on peut qualifier comme un « frein » pour ralentir l'absorption du cholestérol par réduction du nombre de LDL-récepteur, voyons d'autres propriétés de PCSK9.

#### i. Expression plasmatique de PCSK9 <sup>[42]</sup> <sup>[43]</sup>

PCSK9 présente une demi-vie courte de 5 minutes et agit rapidement sur le LDL-récepteur hépatique. Des études se sont intéressées à la sécrétion de PCSK9. Il est en effet possible de mesurer les concentrations plasmatiques de PCSK9 dans le sang grâce au test ELISA. Ainsi on a pu montrer que les taux plasmatiques de PCSK9 peuvent varier jusque 100 fois. Physiologiquement, on remarque que les taux de PCSK9 sont augmentés selon plusieurs paramètres : l'âge, le genre féminin, l'état post ménopausique, un IMC élevé ou des taux élevés de LDL-cholestérol, de triglycérides, d'insuline, de protéine C réactive. La sécrétion de PCSK9 suit un rythme circadien, il présente un pic aux environs de 5h et un creux en début de soirée (18-21h). Cette variation peut s'expliquer d'une part par la prise alimentaire la journée aidant à renforcer la réserve de cholestérol intracellulaire et s'associant à une baisse de la transcription de PCSK9, et d'autre part, par le jeûne relatif après le repas du soir où on a une diminution des apports pour les stocks de cholestérol cellulaire corrélée à une augmentation de la transcription de PCSK9.

#### ii. Régulation des taux de PCSK9 <sup>[44]</sup> <sup>[49]</sup>

La régulation des taux circulants de PCSK9 a fait l'objet de nombreuses recherches. Grâce à la création d'un modèle de souris PCSK9 KO spécifiquement dans le foie, on a pu démontrer que l'expression hépatique de PCSK9 est la clé décisive des taux de PCSK9 circulant. PCSK9 circulant est régulée par les concentrations intracellulaires de stérols et en particulier par les variations des taux de cholestérol via le facteur de transcription SREBP-2. Ce facteur de transcription SREBP-2 joue un rôle important dans de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol et des acides gras en général, dont celui du LDL-récepteur. Ainsi une baisse des taux de cholestérol, notamment liée à un traitement aux statines se traduit conjointement d'une augmentation de l'expression de PCSK9 et du LDL-récepteur. Alors plus le LDL-récepteur est transcrit, plus le PCSK9 est également transcrit, ce qui conduit à une dégradation du LDL-récepteur et évite au final une accumulation excessive de cholestérol intracellulaire. (cf Figure n°16)

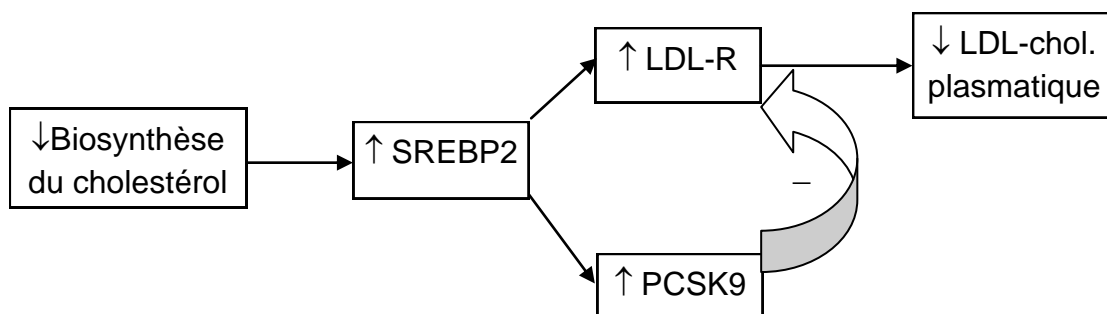


Figure n°16 : Schématisation de la régularisation via SREBP-2

iii. Modulation pharmacologique des taux de PCSK9 par des médicaments affectant le métabolisme lipidique <sup>[45] [50]</sup>

Sur un point de vue pharmacologique, il a été démontré que les statines et les fibrates augmentent le taux de PCSK9. En inhibant la synthèse de cholestérol intracellulaire, les statines augmentent alors la transcription des récepteurs au LDL en agissant sur l'accroissement d'activité du facteur de transcription du SREBP-2. Par conséquent, la transcription de PCSK9 se voit augmenter. Les études montrent que le taux de PCSK9 plasmatique augmente respectivement en réponse à l'augmentation du dosage de la statine. De plus, chez la souris PCSK9 KO, on observe une réduction de 50% de la quantité de cholestérol total et une hausse de trois fois le taux de LDL-récepteur. C'est pourquoi au vu que les statines accroissent le nombre de LDL récepteur et donc augmente la clairance du LDL-cholestérol circulant, il est probable que l'inhibition du PCSK9 devrait agir en synergie avec les effets des statines afin d'abaisser les taux de LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire.

On retrouve les mêmes résultats pour l'ezetimibe. Quand il est associé aux statines chez des patients hypercholestérolémiques, on observe une augmentation des taux de PCSK9 en comparaison à l'utilisation de la statine seule. Cependant chez les patients sains et les patients avec un diabète de type II, l'effet additif de l'ezetimibe ne s'y retrouve pas. Il est alors prévisible que de futures études seront mises en oeuvre pour comprendre comment l'ezetimibe seul ou en association permet l'augmentation des taux de PCSK9.



#### iv. Activités extra hépatiques du PCSK9 <sup>[44]</sup>

L'activité de PCSK9 ne serait pas limitée qu'à sa reconnaissance avec le récepteur au LDL. D'autres cibles ont été identifiées telles que le récepteur au VLDL, l'ApoER2 (Apolipoprotein E Receptor 2) et le LRP1 (Low density lipoprotein receptor-related protein 1), l'enzyme BACE1 et le récepteur hépatique CD81.

La PCSK9 induit une dégradation des récepteurs au VLDL qui affecte la répartition et la taille des adipocytes chez la souris. Cependant la corrélation entre le taux plasmatique de PCSK9 et l'IMC est modeste et des investigations restent encore nécessaires. PCSK9 interagit également avec l'APOER2 et améliore sa dégradation intracellulaire. Le gène PCSK9 est silencieux dans le système nerveux central sauf en cas d'AVC ischémique chez la souris. L'unique trait génétique qu'on peut associer est la maladie d'Alzheimer. PCSK9 régule négativement l'activité de BACE1, enzyme responsable de la génération du peptide  $\beta$  amyloïde présent dans les plaques de la maladie d'Alzheimer. Cela désigne alors l'implication de PCSK9 dans le processus de neurodégénération. De plus, PCSK9 reconnaît et médie à la dégradation de LRP1 chez la souris. C'est un récepteur d'endocytose et de signalisation pouvant moduler, entre autre, la motilité cellulaire, la réponse inflammatoire et la clairance de la coagulation.

Ces constats ont soulevé alors la question sur l'effet des thérapies anti-PCSK9 sur l'infectiosité des virus tels que celui de l'hépatite C. Ces particules virales nécessitant la présence des LDL-récepteurs et LRP1 sur les hépatocytes, les thérapies anti-PCSK9 pourraient potentiellement multiplier la vulnérabilité à l'infection par le virus de l'hépatite C, aspect qui pourra être pris en compte lors des traitements à long terme.

d) *Emergence des inhibiteurs de PCSK9* <sup>[42] [49] [50] [51] [52]</sup>

L'intérêt de PCSK9 comme cible potentielle dans le traitement de l'hypercholestérolémie est apparu suite à la découverte que des variations génétiques « perte de fonction » étaient associées à une baisse du taux de LDL-cholestérol. Dans certaines études, cette diminution du LDL cholestérol se chiffre de 15 à 28%, mais on a aussi une diminution de la survenue d'évènements cardiovasculaires à 15 ans qui varie de 47 à 88% selon les ethnies. Cela démontre que l'inhibition de PCSK9 pourrait être bénéfique sur le plan cardiovasculaire.

Avant 2003, les chercheurs n'avaient pas identifié le gène PCSK9 et ses mutations mais avaient cependant conclu qu'un autre gène autre que celui du récepteur au LDL et de l'Apo-B100 expliquait les autres cas d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante.

Ainsi, à la découverte du gène PCSK9, le rôle de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol a simultanément été reconnu via l'identification des mutations de « gain de fonction ». Abifadel et al ont en effet, en 2003, trouvé deux premières mutations du gène PCSK9 avec un phénotype clinique d'hypercholestérolémie familiale se caractérisant par des taux de LDL-cholestérol très élevés et une augmentation du risque cardiovasculaire. La mutation S127R a été détectée chez deux familles françaises où les porteurs hétérozygotes présentaient une hypercholestérolémie avec pour certains la présence de xanthomes tendineux et la survenue d'AVC ou d'infarctus du myocarde. La deuxième mutation retrouvée dans une autre famille française est la F216L dont l'un des membres est décédé à l'âge de 49 ans et présentait de haut taux de LDL-cholestérol (3,5 g/L) avant traitement. Ces mutations du gène PCSK9 « gain de fonction » sont liées à une plus grande affinité de liaison avec le LDL-récepteur et d'un taux de LDL-cholestérol sanguin élevé. Cela s'explique, selon les mutations, par une augmentation du nombre de PCSK9 plasmatique (ex : mutations R218S ou F216L) ou par une affinité de liaison plus forte avec le LDL-récepteur (ex : mutations D374Y ou S127R). Dans ces cas, on peut mesurer des affinités entre PCSK9 et le récepteur au LDL 6 à 30 fois plus grandes et des taux de LDL-cholestérol en moyenne de 2,87 à 3,50 g/L. (cf Figure n°17)

De nombreuses observations ont aidé à élucider le mécanisme d'action par lequel PCSK9 diminue le nombre de LDL-récepteur. Tout d'abord, les études in vitro ont révélé que l'ajout de PCSK9 aux hépatocytes réduit le taux de LDL-récepteur. On a pu aussi constater que les porteurs de mutations de PCSK9 « gain de fonction » se caractérisent par une hypercholestérolémie sévère avec une réduction du nombre de LDL-récepteur (dix fois moins). De plus les modèles in vivo ont démontré qu'une surexpression de PCSK9 réduit l'expression du LDL-récepteur et provoque une augmentation du LDL-cholestérol plasmatique. Enfin, les souris PCSK9 KO présentent une augmentation de l'expression du récepteur au LDL et réduit alors l'hypercholestérolémie.

L'intérêt de PCSK9 s'est accéléré grâce aux rapports de l'équipe de Hobbs qui a retrouvé chez environ 3% d'Afro-Américains une mutation du gène PCSK9 avec « perte de fonction ». Les mutations de PCSK9 « perte de fonction » (ex : mutations Y142X, C679X ou R46L) sont caractérisées par un taux plasmatique de LDL cholestérol bas et une réduction du taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires. Ces mutations résultent d'une baisse d'affinité de liaison entre PCSK9 et le LDL-récepteur ou d'un taux plasmatique bas de PCSK9 lié à un défaut dans son autoclivage ou sa sécrétion. On a alors plus d'assimilation des particules de LDL via les LDL-récepteurs et donc une réduction du taux de cholestérol sanguin. On peut observer dans ces cas une réduction de 40% en moyenne du taux de LDL-cholestérol ainsi qu'une réduction d'environ 80 à 90% du risque de maladie coronaire. Comparé au taux contrôle normal de LDL-cholestérol de 1,05 g/L, les mutations PCSK9 « perte de fonction » peut amener à un taux moyen de 0,53 à 0,88 g/L. (cf Figure n°17)

Mutations "gain de fonction"		Mutations "perte de fonction"	
Mutations	Taux de LDL-C moyen en g/L	Mutations	Taux de LDL-C moyen en g/L
Contrôle	1,05	Contrôle	1,05
D35Y	2,49	R46L	0,88
L108R	2,66	R97	0,56
S127R	2,87	G105R	0,89
F216L	2,27	Y124X	0,53
R218S	2,16	C679X	0,68
D374Y	3,50		

Figure n° 17 : Valeurs moyennes du LDL-cholestérol chez des patients présentant des mutations de PCSK9 « gain de fonction » ou « perte de fonction »<sup>[42]</sup>

Cela a donc amené à de nombreux experts à conclure que ces cas d'individus présentant une mutation du gène PCSK9 avec « perte de fonction » ou « gain de fonction » sont la preuve du concept que des taux bas de PCSK9 sont bénéfiques. Le développement de thérapies pour interférer dans l'activité de liaison de PCSK9 comme nouvelle voie thérapeutique est alors favorable pour réduire les risques cardiovasculaires. Les observations génétiques et épidémiologiques ont donc permis de déterminer une nouvelle stratégie thérapeutique pour diminuer les concentrations sanguines de LDL cholestérol par inhibition du PCSK9.

e) *Présentation des anticorps anti-PCSK9* <sup>[53]</sup> <sup>[54]</sup>

Comme vu précédemment, l'inhibition de l'activité du PCSK9 est une nouvelle voie dans la stratégie d'abaisser le taux de LDL-cholestérol. De nombreux travaux ont alors permis d'aboutir à plusieurs approches thérapeutiques dont les oligonucléotides anti-sens ou les ARN interférents (ou Si RNA (Small Interfering RNA)). Mais ce sont surtout les anticorps monoclonaux qui ont été les plus développés.

Les anticorps anti-PCSK9 se présentent comme une cible du PCSK9 empêchant son interaction avec le LDL-récepteur. Ainsi, l'assimilation du LDL-cholestérol dans les hépatocytes est augmentée provoquant alors une diminution de l'hypercholestérolémie. Ces anticorps inhibent la dégradation des LDL-récepteurs et par conséquent augmentent leur activité. Ils sont, en effet, recyclés vers la membrane cellulaire et cela conduit donc à une augmentation du nombre de ces récepteurs à la surface des hépatocytes et finalement induisent une réduction du taux de LDL-cholestérol circulant. (cf Figures n°18 et n°19)

Deux anticorps monoclonaux sont, à ce jour, commercialisés aux Etats-Unis et en cours d'autorisation en France : l'alirocumab PRALUENT<sup>®</sup> (SAR236553, REGN727) développé par Sanofi/Regeneron et l'evolocumab REPATHA<sup>®</sup> (AMG145) développé par le laboratoire Amgen. Ce sont des anticorps monoclonaux humains, ce qui a l'avantage de limiter le risque de déclenchement d'une réponse immunitaire.

Il y a également un autre anticorps anti-PCSK9, le bococizumab (PF0499615, RN316) développé par le laboratoire Pfizer. A la différence des deux autres représentants, le bococizumab n'est pas un anticorps humain mais un anticorps monoclonal humanisé, il présente 98% d'homologie avec l'homme.

Dans cette étude, nous nous focaliserons sur les deux premiers anticorps : alirocumab et evolocumab, qui ont reçu l'AMM dans le courant de l'année 2015.

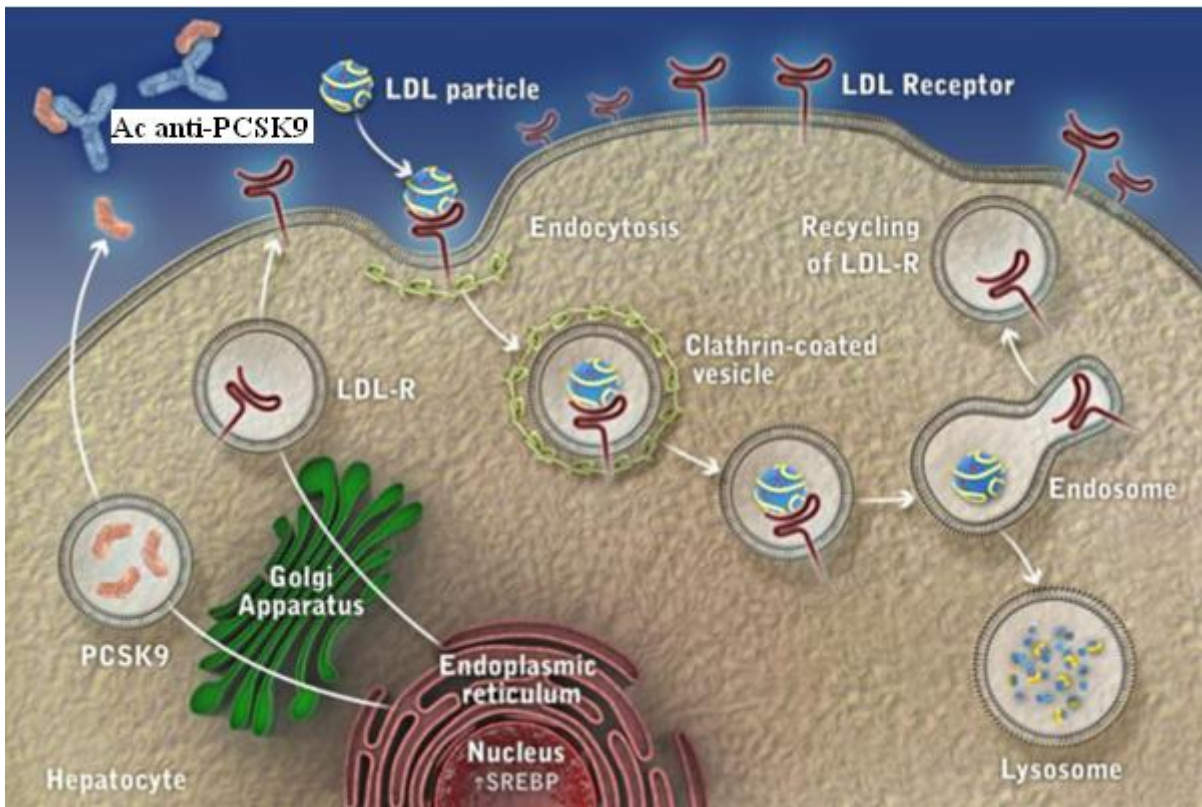


Figure n°18 : Impact des anticorps anti-PCSK9 sur le cycle du LDL-récepteur [55]

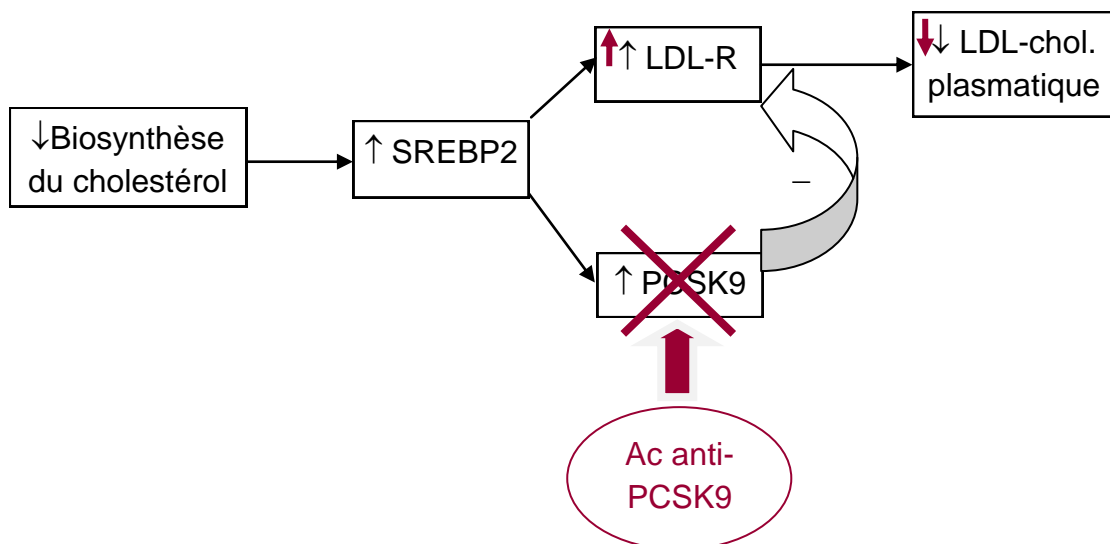


Figure n° 19 : Schématisation de l'impact des anticorps anti-PCSK9

## 2) Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

### a) *Alirocumab* – *PRALUENT*<sup>®</sup>

#### i. Présentation <sup>[56]</sup>

L'alirocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG1 développé par les laboratoires Sanofi et Regeneron. Il est administré par injection en sous-cutanée et est présenté sous forme d'une solution dans une seringue pré-remplie ou d'un stylo pré-rempli dosés à 75 ou 150 mg/mL. L'anticorps est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant à partir de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension. La solution obtenue est limpide et incolore à jaune pâle.



Figure n°20 : Présentation des conditionnements de Praluent<sup>®</sup> en seringue et en stylo <sup>[57]</sup>

#### ii. Indication <sup>[58]</sup> <sup>[59]</sup>

Praluent<sup>®</sup> est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale ou non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

L'instauration du traitement ne débute que lorsque toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte a été éliminée.

Dans une étude de phase 2 qu'on conduit Mc Kenney et al, il a été suggéré un effet synergique des statines et de l'inhibiteur de PCSK9. En effet, on a retrouvé une réduction de LDL-cholestérol plus importante lorsque le patient est traité par l'atorvastatine et l'alirocumab. Les réductions de LDL-cholestérol avec l'alirocumab n'affectent pas les doses d'atorvastatine (10, 20 ou 40 mg par jour) démontrant que leurs mécanismes d'action sont bien indépendants. L'anticorps apporte un effet additif sur la réduction du LDL-cholestérol en apportant davantage de récepteur au LDL et donc permet aux patients traités en monothérapie par une statine incapable d'atteindre l'objectif de LDL-cholestérol de le faire par l'ajout de l'alirocumab.

### iii. Posologie <sup>[58]</sup> <sup>[60]</sup> <sup>[61]</sup> <sup>[62]</sup>

La dose initiale de Praluent<sup>®</sup> est de 75 mg administrée en sous-cutanée une fois toutes les deux semaines ou de 150 mg dans le cas où le patient nécessite une diminution plus importante du taux de LDL-cholestérol (>60%) à une fréquence de une fois toutes les deux semaines également. Une réévaluation peut être réalisée quatre semaines après l'instauration du traitement et la posologie pourra alors être ajustée en fonction des résultats. Il a été démontré, lors des études de phase 2, qu'une dose d'alirocumab administrée toutes les 2 semaines permet une stabilité d'effet dans la réduction du LDL-cholestérol et se perpétue au cours du temps. De plus, Stein et al ont montré que la dose optimale est celle de 150 mg toutes les deux semaines et permet une réduction du LDL-cholestérol de 67,9% par rapport au taux prélevé avant l'étude. (cf Figure n°21)

En cas d'oubli d'une dose, la dose oubliée sera administrée dès que possible et les prochaines injections se réaliseront aux dates initialement prévues.

L'injection s'effectue en sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras avec alternance des sites à chaque injection. Elle ne doit pas s'effectuer sur une zone affectée par un trouble cutané tel que des zones infectées, inflammatoires, ou présentant une éruption cutanée ou un érythème solaire... De plus Praluent<sup>®</sup> ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection. Les particularités de bonnes pratiques et de bon usage seront détaillées ultérieurement.

Un article s'est intéressé à l'effet de l'alirocumab au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des différents sites d'injection en sous-cutanée (l'abdomen, le haut du bras et la cuisse), administré à la même dose de 75 mg/mL chez des sujets sains. Lors de cette étude de phase 1, Lunven et al y ont observé, pour chacun des groupes, des taux similaires dans le sang d'alirocumab et de PCSK9, avec un taux de PCSK9 quasi nul atteint entre le 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour après l'administration. Il en découle une réduction similaire du taux de LDL-cholestérol avec une réduction maximale autour du 15<sup>ème</sup> jour après l'administration. De plus, les auteurs ont pu observer un temps de demi-vie pour l'alirocumab entre 5,8 et 6,7 jours. En somme, pour les trois différents sites d'injections, on retrouve les mêmes

profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ce qui a permis de suggérer la possibilité de varier les sites d'injection selon les patients. (cf Figure n°22)

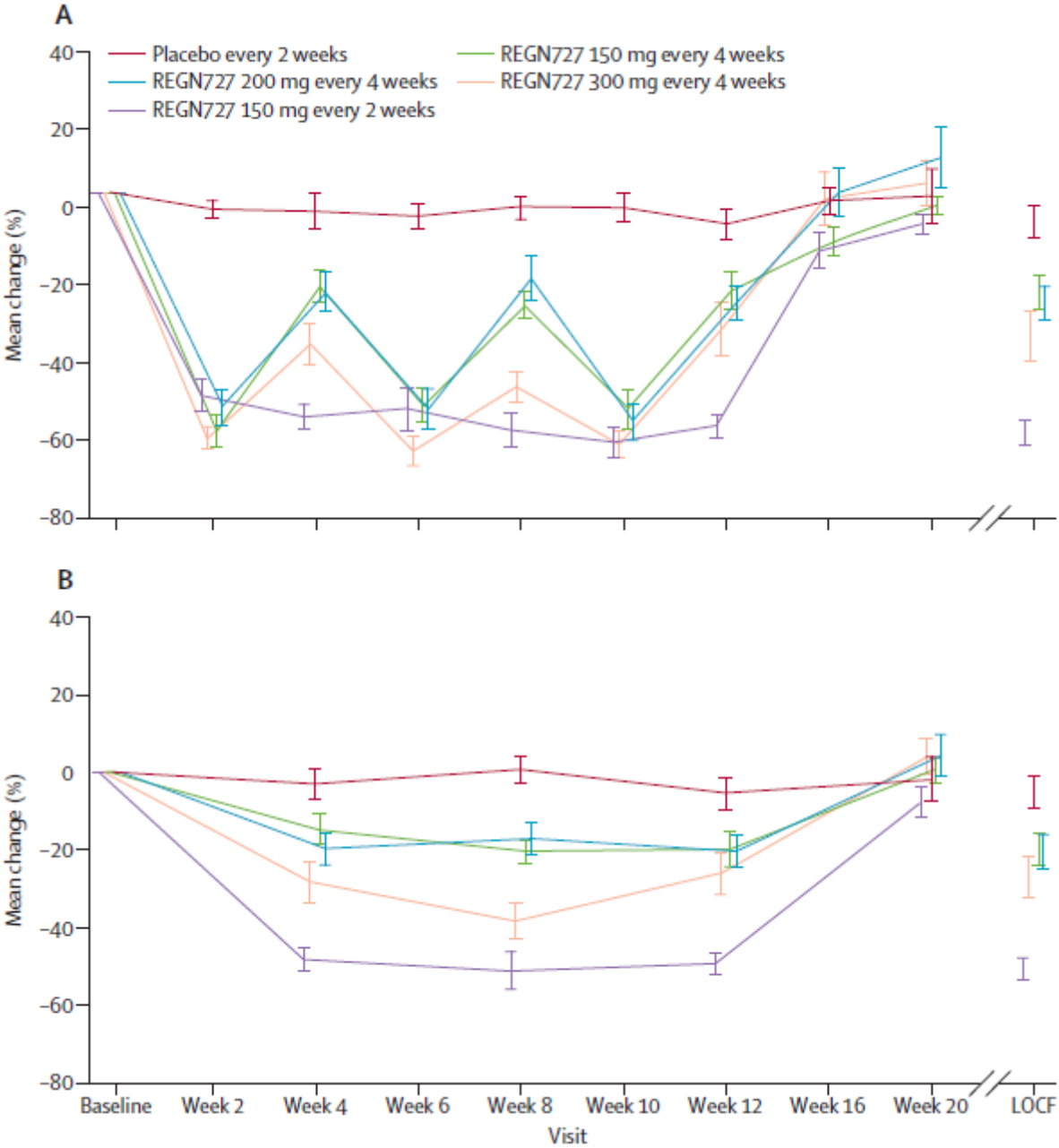


Figure n°21 : Représentation du taux moyen des variations du LDL-cholestérol (A) et de l'Apo B (B) par rapport à la référence, exprimé en %, en fonction du temps [61]



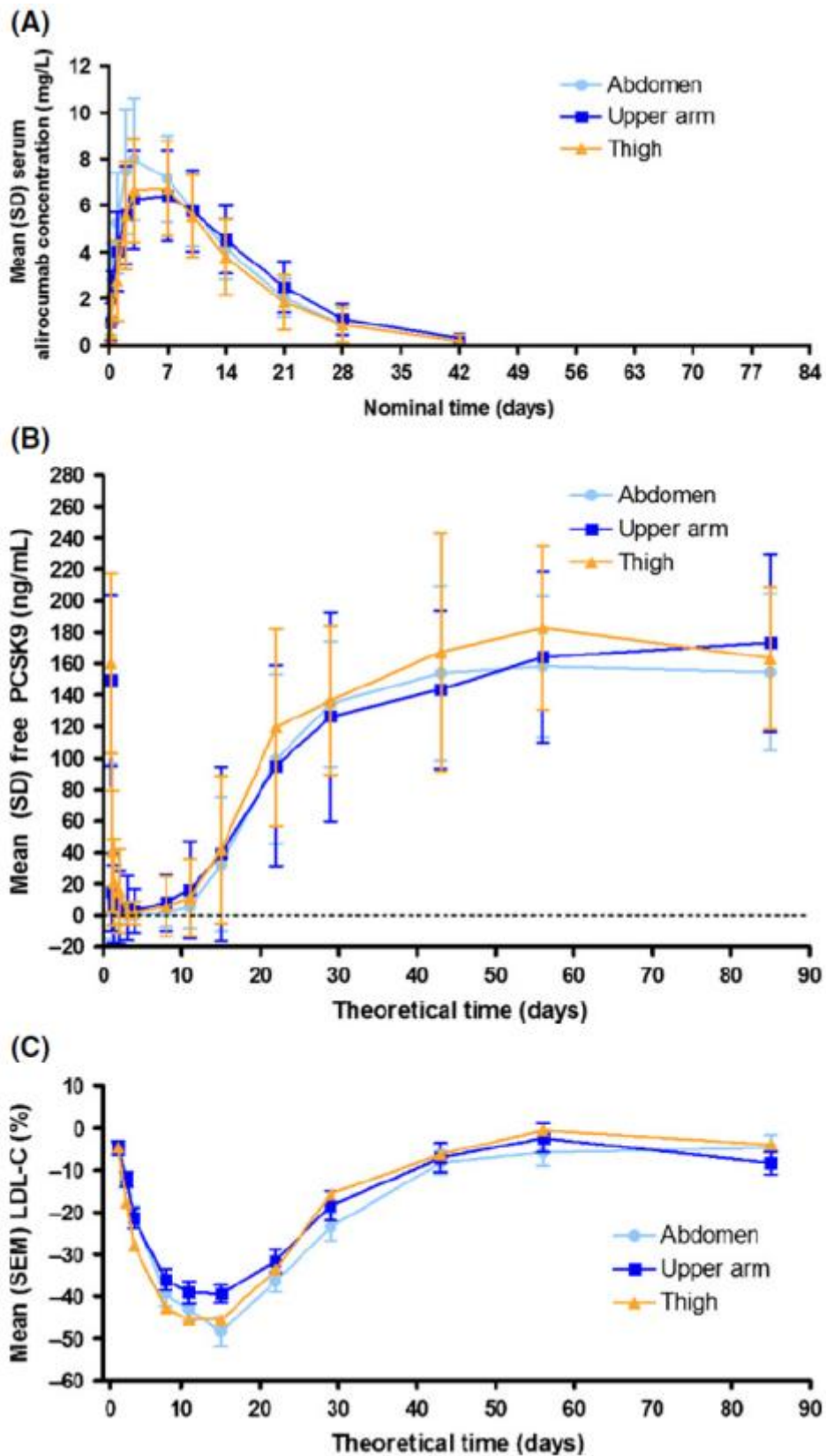


Figure n°22 : Représentation des variations des concentrations en fonction du temps de l'alirocumab (A), de PCSK9 libre (B) et du pourcentage de variations du taux de LDL-cholestérol en fonction du temps (C) (par rapport aux valeurs standards) selon les différents sites d'injection<sup>[62]</sup>

#### iv. Contre Indications <sup>[58]</sup>

La contre indication mentionnée dans les données du RCP est la présence chez les patients d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. On peut rappeler que le traitement par l'anticorps peut s'administrer en concomitance avec d'autres médicaments hypolipémiants d'où la nécessité de vérifier l'absence de contre indications ou d'interactions médicamenteuses liées à ces derniers.

#### v. Mises en garde et précautions d'emploi <sup>[56]</sup> <sup>[58]</sup>

Des réactions d'hypersensibilité ont été rencontrées dans des études cliniques type urticaire, éruption cutanée, parfois graves telles qu'un eczéma nummulaire, une vascularite d'hypersensibilité. Il convient alors d'arrêter le traitement par Praluent<sup>®</sup> en présence de signes ou de symptômes allergiques graves et d'instaurer un traitement symptomatique adéquat.

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. Pourtant, des études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la poursuite de la gestation ou le développement embryo-fœtal. Comme l'alirocumab est un anticorps IgG1, il est susceptible de traverser la barrière placentaire. L'utilisation lors de la grossesse n'est donc pas recommandée sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par alirocumab.

Concernant l'allaitement, son utilisation n'est pas recommandée. On ne sait pas si Praluent<sup>®</sup> peut être présent dans le lait maternel, ni ses effets possibles sur la production de lait ou sur le nourrisson. Il convient alors soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement durant cette période.

Dans le cas de la fertilité, aucune donnée relative sur la fécondité animale n'est disponible. Néanmoins, aucun effet indésirable sur les marqueurs de la fertilité n'a été mentionné dans les différentes études animales.

Selon les premières données, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la personne âgée ou selon le poids des patients ou encore chez l'insuffisant hépatique léger à modéré et chez l'insuffisant rénal léger à modéré. Cependant, aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique sévère ou chez la population pédiatrique.

vi. Effets indésirables <sup>[56] [58] [63] [64] [65] [66]</sup>

Suite aux essais cliniques des phases 2 et 3, on a pu recueillir les différents effets indésirables de Praluent<sup>®</sup>. Les plus répandus sont des réactions au point d'injection (comprenant érythème/rougeur, démangeaison, gonflement, douleur/sensibilité), des affections des voies respiratoires supérieures (avec douleurs oropharyngées, rhinorrhée, éternuement) et prurit.

On peut noter que l'incidence des effets indésirables est similaire entre les groupes traités par alirocumab versus placebo ou ezetimibe dans les différents essais cliniques dont l'essai ODYSSEY COMBO I (où on a la comparaison entre alirocumab et placebo) mais également ODYSSEY COMBO II (où on a la comparaison entre alirocumab et ezetimibe) ou encore ODYSSEY OPTIONS I (où on a la comparaison entre alirocumab, ezetimibe et une dose doublée de l'atorvastatine), par exemple. Il faut néanmoins préciser que le relevé de ces effets indésirables se fait chez des patients, qui dans la majorité de ces essais cliniques, peuvent être déjà traités par une statine depuis au moins quatre semaines et pour lesquels on leur ajoute le traitement par alirocumab.

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques ODYSSEY FHI et FHII (où on a étudié l'efficacité et la sécurité chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et sous statine depuis au moins quatre semaines avec ou sans autre traitement hypolipémiant) pour le groupe alirocumab versus placebo sont présentés dans le tableau suivant (cf Figure n° 23).

Dans les études de phase 3, certains patients (4,8%) traités par l'alirocumab ont présenté des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement versus le groupe contrôle (0,6%). Ces anticorps anti-alirocumab étaient présents à des taux faibles et transitoires et ne présentent aucune activité neutralisante. En effet, aucune modification d'efficacité sur la baisse du taux de LDL-cholestérol, sur la sécurité ou sur la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été notifiée en comparaison avec les patients ne présentant pas ces anticorps.

L'impact d'alirocumab sur la survenue d'évènements cardiovasculaires sera perçu dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES en cours. Cette étude a pour un des objectifs d'évaluer l'effet bénéfique de l'alirocumab au niveau cardiovasculaire. Néanmoins avec les études de phase 3 dont l'ODYSSEY LONG TERM, on rapporte des évènements cardiovasculaires confirmés par adjudication chez 4,6% des 1550 patients du groupe alirocumab versus 5,1% des 788 patients du groupe placebo.

	FH I		FH II	
	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo
Effets indésirables	81,7%	79,1%	74,9%	81,5%
Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement	3,4%	6,1%	3,6%	1,2%
Réaction au site d'injection	12,4%	11%	11,4%	7,4%
Rhinopharyngite	11,2%	7,4%	12,6%	22,2%
Affections des voies respiratoires hautes	6,8%	8,6%	3%	1,2%
Arthralgie	6,2%	5,5%	4,8%	8,6%
Grippe	6,2%	6,1%	14,4%	8,6%
Dorsalgie	5,6%	4,3%	7,2%	7,4%
Sinusite	5,3%	4,3%	0,6%	2,5%
Maux de tête	4,7%	5,5%	9,6%	8,6%
Diarrhée	3,1%	3,1%	6,6%	1,2%
Bronchite	3,1%	5,5%	2,4%	1,2%
Vertige	2,2%	3,7%	4,8%	6,2%
Myalgie	1,9%	6,7%	6%	6,2%
Symptôme grippal	1,9%	0,6%	5,4%	6,2%
<i>Autres évènements ciblant un intérêt sur la sécurité</i>				
Evènements cardiovasculaires	2,5%	1,8%	1,2%	1,2%
El type allergie	8,7%	9,8%	11,4%	6,2%
El neurologiques	3,7%	4,3%	4,2%	2,5%
Troubles neurocognitifs	0,6%	1,2%	0%	1,2%
Développement ou aggravation du diabète	1,9%	2,5%	2,40%	2,5%
Troubles ophtalmiques	0,9%	2,5%	1,80%	1,2%
Taux aminotransférase >3x la norme	1,6%	1,2%	3,6%	1,2%
Taux créatine kinase >3x la norme	4,1%	6,1%	4,8%	7,5%

Figure n°23 : Taux des principaux effets indésirables de l'alirocumab dans les essais ODYSSEY FH I et FH II <sup>[66]</sup>

vii. Interactions médicamenteuses <sup>[56]</sup> <sup>[58]</sup>

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'interaction possible entre les aliments, les plantes ou le style de vie utilisé avec l'administration de l'alirocumab. L'anticorps, étant un agent biologique, on ne s'attend pas à observer un effet sur les enzymes du cytochrome P450 ou d'effet pharmacocinétique sur d'autres médicaments.

Lors des études des essais cliniques, l'alirocumab était administré en concomitance avec la famille des statines et dans ce cas aucune modification des concentrations de statine n'a été observée.

viii. Surdosage <sup>[58]</sup>

Dans les études cliniques, il n'y a pas eu d'administration plus fréquente qu'avec le schéma posologique recommandé d'une fois toutes les deux semaines. De plus, aucun traitement spécifique de surdosage de Praluent<sup>®</sup> n'existe. Si un surdosage survenait, il conviendrait d'appliquer un traitement symptomatique adéquat, si besoin.

ix. Propriétés pharmacologiques <sup>[58] [60] [63] [65] [67] [68]</sup>

Le programme de phase 3 pour l'alirocumab comprend plusieurs essais cliniques et porte le nom d'ODYSSEY. Les différents essais ont permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'alirocumab seul ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants. Le critère principal d'efficacité a été la détermination du pourcentage moyen de réduction du taux de LDL-cholestérol jusque 24 semaines de traitement versus placebo ou ezetimibe. Ces études ont inclus différents types de patients : ceux intolérants aux statines ou ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou encore ceux à haut risque cardiovasculaire.

Plusieurs points ont ainsi été dévoilés. Tout d'abord, on a observé une réduction plus importante et significative, grâce à l'administration de l'alirocumab, en comparaison avec l'ezetimibe ou placebo, des taux de LDL-cholestérol, de cholestérol total, de non HDL-cholestérol, d'ApoB et de Lp(a). En parallèle on a observé également d'autres modifications dont une augmentation des taux de HDL-cholestérol et d'Apo A1 ou une réduction des taux de triglycérides. (cf Figures n °24, 25 et 26)

	LONG TERM		COMBO I		ALTERNATIVE	
	Patients traités par une statine				Sans traitement par une statine	
	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Ezetimibe
Nombre de patients	1530	780	205	106	126	122
Taux initial moyen de LDL-cholestérol en g/L	1,23	1,22	1,00	1,05	1,91	1,94
Résultats des variations par rapport aux taux initiaux obtenus à la semaine 24, exprimés en %						
LDL-cholestérol	-61,0%	0,8%	-48,2%	-2,3%	-45,0%	-14,6%
Non HDL-cholestérol	-51,6%	0,7%	-39,1%	-1,6%	-40,2%	-14,0%
Cholestérol total	-37,8%	-0,3%	-27,9%	-2,9%	-31,8%	-10,9%
Apo B	-52,8%	1,2%	-36,7%	-0,9%	-36,3%	-11,2%
Lp(a)	-29,3%	-3,7%	-20,5%	-5,9%	-25,9%	-7,3%
Triglycérides	-15,6%	1,8%	-6,0%	-5,4%	-9,3%	-3,6%
HDL-cholestérol	4,0%	-0,6%	3,5%	-3,8%	7,7%	6,8%
Apo A1	4,0%	1,20%	3,3%	-2,5%	4,8%	2,9%

Figure n°24 : Variations moyennes, en pourcentage, de différents paramètres lipidiques dans quelques études de phase 3 <sup>[63] [67] [68]</sup>

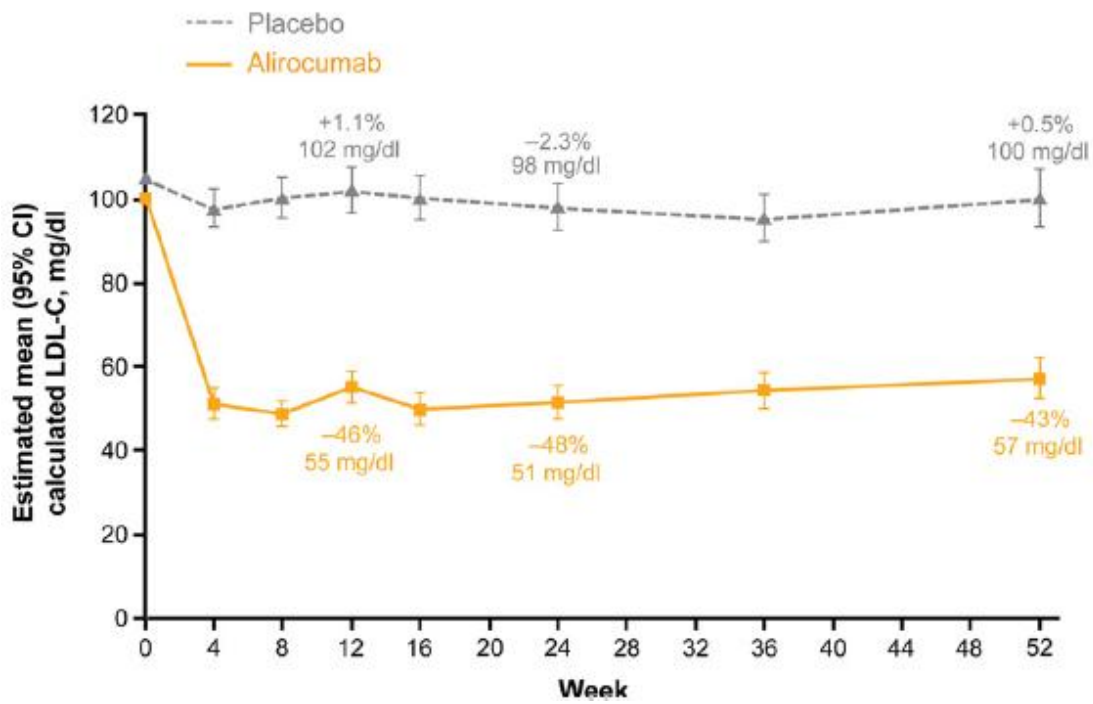


Figure n°25 : Variation du taux de LDL-cholestérol en fonction du temps dans l'essai ODYSSEY COMBO I [63]

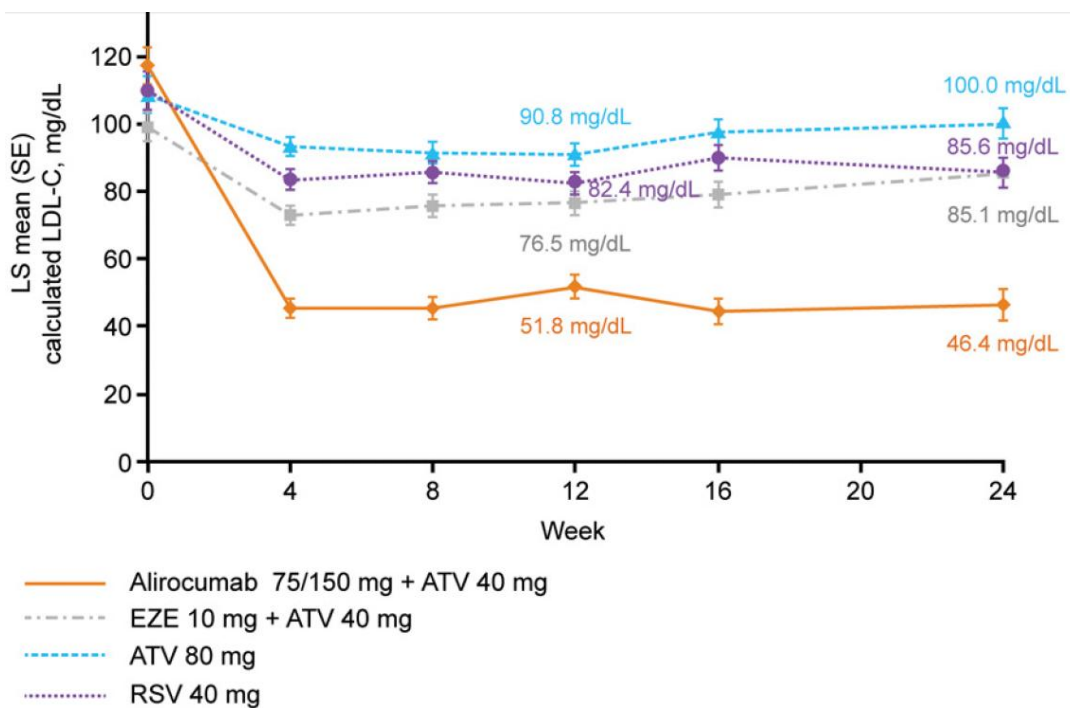


Figure n°26 : Variations des taux de LDL cholestérol en fonction du temps selon les différents traitements dans l'essai ODYSSEY OPTIONS I [65]

L'effet hypolipémiant de l'alirocumab a été observé dans les 15 jours suivant l'administration de la première dose et l'effet maximal a été atteint au bout de quatre semaines environ. Cet effet hypolipémiant s'est maintenu durant toute la durée des études, jusque 78 semaines pour l'étude ODYSSEY LONG TERM. Après l'arrêt du traitement par l'alirocumab, aucun effet rebond n'a été observé, les taux de LDL-cholestérol sont revenus aux taux initiaux.

Les différentes études ont permis également de déterminer plusieurs autres paramètres pharmacocinétiques :

- au niveau de l'absorption, on constate que quel que soit la dose utilisée d'alirocumab (50 à 300 mg) le temps nécessaire pour obtenir la concentration plasmatique maximale est de 3 à 7 jours ( $t_{max}$ ). On a également vu que la pharmacocinétique était similaire que ce soit dans la cuisse, l'avant bras ou l'abdomen. Après une administration en sous-cutanée, la biodisponibilité est d'environ 85% et l'état d'équilibre est atteint après 2 à 3 doses.

- au niveau de la distribution, le volume de distribution est d'environ 0,04 à 0,05 L/kg ce qui indique que l'alirocumab est principalement distribué dans le système circulatoire.

- pour l'étape de métabolisation, comme l'alirocumab est une protéine, on s'attend à une dégradation sous forme de peptides et d'acides aminés.

- et enfin pour la phase d'élimination, on remarque qu'il en existe deux voies : à de faible concentration, l'élimination se fait surtout par liaison saturable à la cible qu'est la protéine PCSK9, tandis qu'à des concentrations élevées, l'élimination se fait par voie protéolytique non saturable.

Selon une analyse de la pharmacocinétique de la population, la demi-vie apparente de l'alirocumab à l'état d'équilibre est de 17 à 20 jours lors d'une administration de 75 ou 150 mg toutes les deux semaines en monothérapie, mais lors d'une administration associée à une statine, la demi-vie apparente de l'alirocumab est de 12 jours.

On peut indiquer également que la pharmacocinétique n'est pas impactée ni par le sexe, l'origine ethnique mais le poids, lui, a été identifié comme une variable ayant un impact sur la pharmacocinétique. En effet, l'exposition à l'alirocumab dosé à 75 ou 150 mg a diminué de 29 à 36% chez les patients pesant plus de 100 kg par rapport aux patients pesant entre 50 et 100 kg, mais sans présenter de différence clinique significative sur la réduction du taux de LDL-cholestérol.

La pharmacodynamie est médiée par la liaison au PCSK9. Une réduction dépendante de la concentration du PCSK9 libre et du LDL-cholestérol est observée jusqu'à ce que la saturation de la cible soit atteinte. Dès la saturation de la liaison avec PCSK9, une augmentation supplémentaire du taux de l'alirocumab n'entraîne pas de réduction supplémentaire du taux de LDL cholestérol mais on peut toutefois observer une prolongation de l'effet de l'alirocumab.

x. Conditions de prescription et de délivrance <sup>[69]</sup>

Praluent<sup>®</sup> a reçu l'AMM le 23 septembre 2015. Il appartient à la liste I et est soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes des services de cardiologie, diabétologie, endocrinologie, maladies métaboliques et de médecine interne. Le renouvellement n'est pas restreint.

xi. Autres données <sup>[58]</sup>

Les excipients de Praluent<sup>®</sup> sont l'histidine, le saccharose, le polysorbate 20 et de l'eau pour préparation injectable.

Praluent<sup>®</sup> se conserve au réfrigérateur à une température comprise entre de 2 et 8°C, dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et ne doit pas être congelé. Hors du réfrigérateur, on peut conserver le produit pendant moins de 24 heures et à une température inférieure à 25°C.

Après utilisation de la seringue ou du stylo, il convient de jeter l'ensemble dans un collecteur conforme à la réglementation en vigueur.



## b) *Evolocumab* – *REPATHA*<sup>®</sup>

### i. Présentation<sup>[70]</sup>

L'évolocumab est un anticorps monoclonal de type IgG2, entièrement humain, développé par le laboratoire Amgen. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Repatha<sup>®</sup> est une solution qui s'administre par voie sous-cutanée et se présente sous forme de seringue ou de stylo préremplis contenant 140 mg/mL d'évolocumab. La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particule.



Figure n° 27 : Représentation du conditionnement de Repatha<sup>®</sup> en stylo<sup>[71]</sup>

### ii. Indication<sup>[70]</sup> [72]

Repatha<sup>®</sup> est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- Seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Repatha<sup>®</sup> est indiqué également chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Avant l'instauration de ce type de traitement, il est nécessaire d'écartier toutes causes secondaires possibles d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie.

Grâce aux différentes études de phase 2, on a pu observer des réductions des taux de LDL-cholestérol lors de l'utilisation de l'anticorps monoclonal. L'essai MENDEL avait pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité d'AMG145 en monothérapie par rapport à placebo ou à l'ezetimibe chez des patients présentant une hypercholestérolémie sur 12 semaines. Cette étude a alors dévoilé une réduction significative du taux de LDL-cholestérol pour toutes les doses utilisées d'AMG 145 (cf Figure n°28).

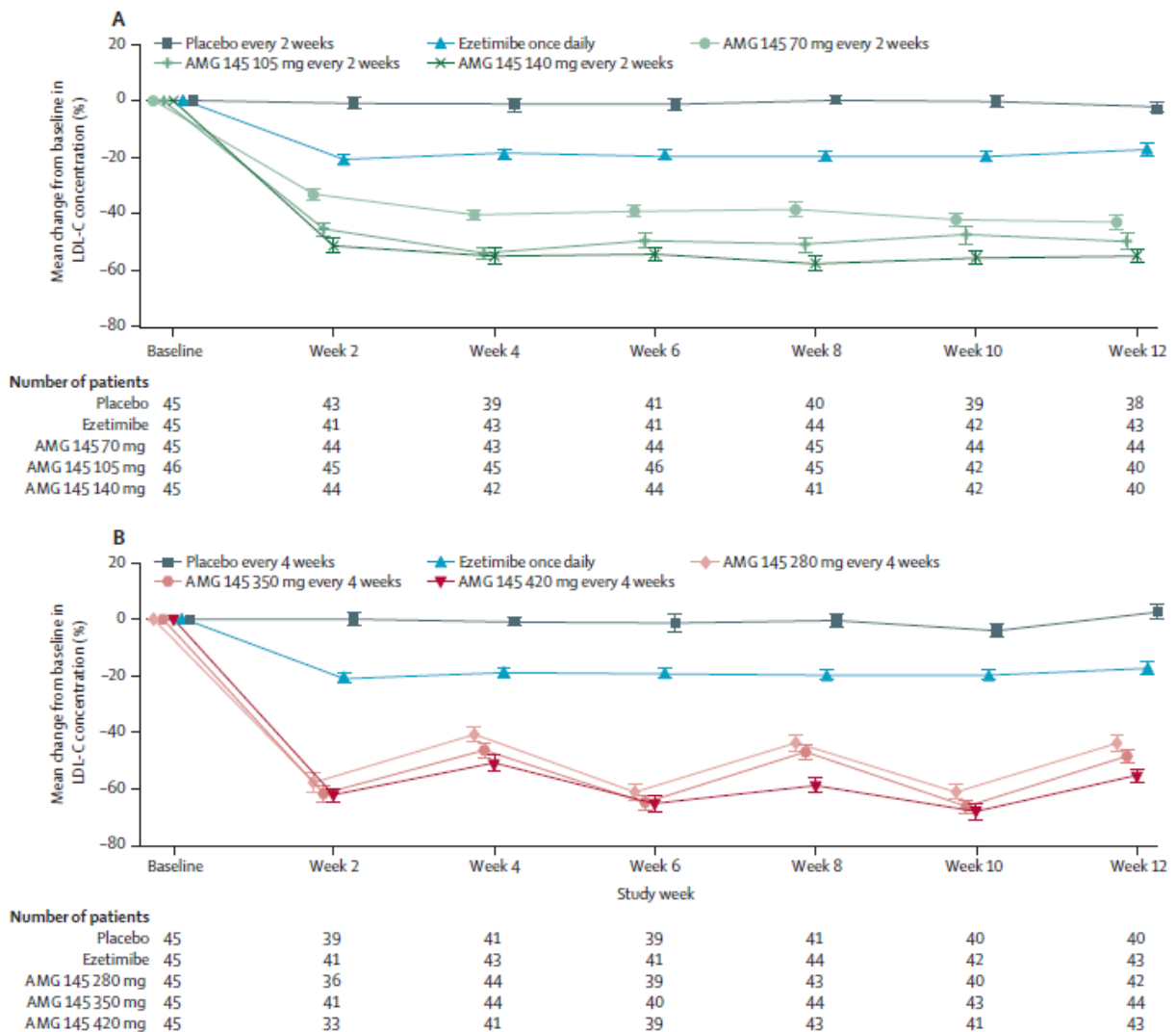


Figure n°28 : Représentations graphiques du taux moyen de réduction du LDL-cholestérol selon les différentes doses d'AMG145 et placebo ou ezetimibe dans l'étude MENDEL [72]

Dans une autre étude, LAPLACE-TIMI 57 qui évalue l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'AMG 145 chez des patients déjà traités par statine avec ou sans ezetimibe, on y observe aussi une réduction significative du taux de LDL-cholestérol. Dans le groupe traité toutes les deux semaines on trouve des réductions de 41,8 à 66,1% selon la dose utilisée et dans le groupe traité toutes les quatre semaines on a 41,8 à 50,3% de réduction des taux de LDL-cholestérol. (cf Figure n°29)

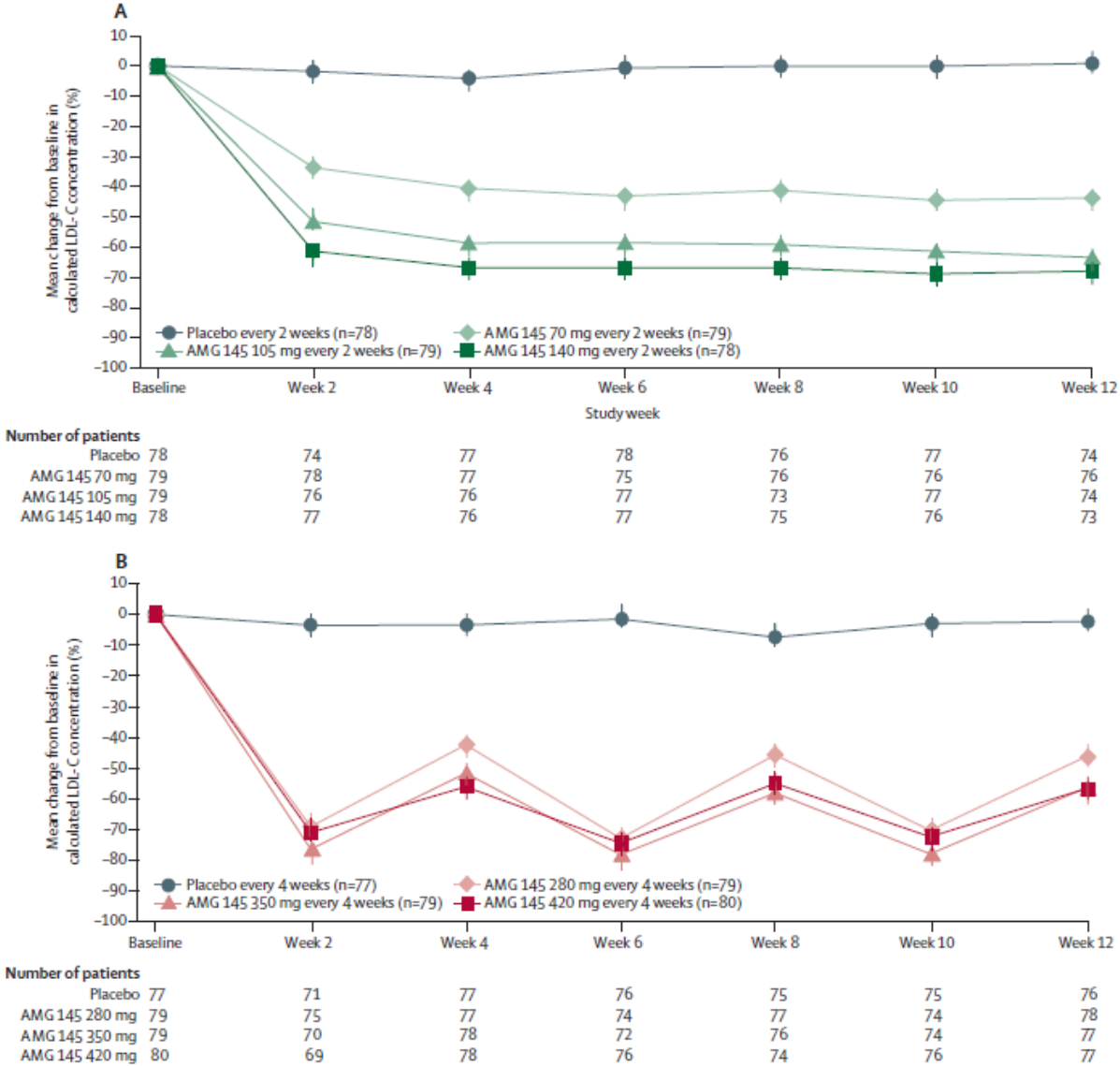


Figure n°29 : Représentations graphiques du taux moyen de réduction du LDL-cholestérol selon les différentes doses d'AMG145 et placebo dans l'étude LAPLACE-TIMI 57 [73]

Ces deux exemples d'études de phase 2 ont permis de déterminer que l'evolocumab permet de réduire les taux de LDL-cholestérol mais également les taux d'Apo B, du taux de non HDL-cholestérol et de triglycérides. L'addition de l'evolocumab permet alors aux patients d'atteindre les valeurs cibles souhaitées de LDL cholestérol.

### iii. Posologie <sup>[70]</sup> <sup>[73]</sup> <sup>[74]</sup>

Dans le cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, chez l'adulte, la dose de Repatha<sup>®</sup> est administrée selon deux schémas possibles : soit 140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois.

L'effet clinique est identique entre la dose de 140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois. Dans l'essai MENDEL (étude de phase 2) qui compare, entre autre, la dose de 140 mg toutes les deux semaines et la dose de 420 mg une fois par mois, on a découvert qu'il n'existait aucune différence au niveau de la réduction du LDL-cholestérol entre ces deux groupes. De même, dans l'essai RUTHERFORD-2 (étude de phase 3), par exemple, on a aussi retrouvé cette similitude entre ces deux doses. L'evolocumab comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte permet une réduction du taux de LDL-cholestérol d'environ 60%. Cet effet s'est observé aussi sur d'autres paramètres lipidiques que sont les taux de non HDL cholestérol, de l'Apo B et de Lp(A) (cf Figure n°30). Cependant il faut remarquer que pour la réduction du taux de triglycérides, on note une baisse plus importante avec la dose de 140 mg tous les quinze jours qu'avec la dose de 420 mg une fois par mois où cette réduction par rapport au placebo est plus faible mais restant toutefois significative. On observe également une augmentation, lors de l'utilisation d'evolocumab, des taux de HDL-cholestérol et d'ApoA1.

	Groupe "toutes les deux semaines"		Groupe "une fois par mois"	
	Placebo	Evolocumab 140mg	Placebo	Evolocumab 420 mg
LDL-cholestérol	-2,0%	-61,3%	5,5%	-55,7%
Apolipoprotéine B	-0,7%	-49,8%	4,6%	-44,8%
HDL cholestérol	-1,2%	8,1%	-3,7%	5,4%
Apolipoprotéine A1	-1,4%	7,3%	1,8%	5,7%
Triglycérides	3,5%	-16,1%	6,4%	-5,1%
Lipoprotéine A	8,7%	-22,9%	6,7%	-21,6%
Non HDL cholestérol	-1,4%	-56,2%	5,3%	-49,7%

Figure n°30 : Variation moyenne, exprimée en %, entre les taux initiaux et le taux moyen à la semaine 12 de différents paramètres lipidiques dans l'essai RUTHERFORD-2 <sup>[74]</sup>

Dans le cas des hypercholestérolémies familiales homozygotes chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. En absence de réponse cliniquement significative, après 12 semaines de traitement, la fréquence d'administration peut être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines. A noter qu'en cas de patients sous aphérèse, ils peuvent commencer le traitement en suivant leur calendrier d'aphérèse en administrant le produit à la posologie de 420 mg toutes les deux semaines.

En cas d'un oubli d'une dose de Repatha<sup>®</sup>, le RCP préconise de conseiller au patient d'administrer cette dose oubliée dès qu'il le constate et de l'orienter vers le médecin pour savoir quand prendre la dose suivante.

L'administration d'evolocumab se fait par injection par voie sous cutanée dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse. Les voies intraveineuses et intramusculaires ne doivent pas être utilisées. Ces sites d'injection doivent être alternés et les administrations ne doivent pas être effectuées lorsque la zone est sensible, lésée ou présentant une rougeur, une ecchymose ou une induration. La dose de 420 mg une fois par mois s'administre en utilisant trois dispositifs de Repatha<sup>®</sup> dans un délai de 30 minutes. Les particularités de bonnes pratiques du dispositif seront détaillées dans un chapitre ultérieur.

#### iv. Contre indications <sup>[70]</sup>

L'evolocumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

#### v. Mises en garde et précaution d'emploi <sup>[70]</sup> <sup>[73]</sup>

Aucune donnée liée à l'utilisation de Repatha<sup>®</sup> chez la femme enceinte n'est disponible. Même si les études chez l'animal ne présentent aucun effet délétère sur la reproduction, l'evolocumab ne doit être utilisé lors de la grossesse que si l'état de santé de la patiente le nécessite. De plus il est à noter que cet anticorps de type IgG2 est capable de traverser la barrière placentaire.

Pour l'allaitement, il n'existe aucune donnée concernant le passage du médicament dans le lait maternel et par conséquent les effets sur le nourrisson mais aussi sur la production de lait. Ne pouvant exclure aucun risque vis-à-vis du nourrisson, il est nécessaire, durant cette période soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par evolocumab.

Aucune donnée sur la fertilité humaine n'est disponible, même si les études chez les animaux n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

Concernant les ajustements posologiques, et tout d'abord pour les insuffisants rénaux, aucune étude n'a été réalisée. Il convient alors d'utiliser Repatha® avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. De même aucune donnée sur l'innocuité ou l'efficacité chez les insuffisants hépatiques graves n'existe, il faudra alors l'utiliser avec prudence chez ces patients.

Des études ont été réalisées chez les personnes âgées, de plus de 65 ans et aucune différence concernant l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée par rapport à d'autres patients présents dans la même étude et plus jeunes.

L'utilisation de Repatha® chez les enfants de moins de 18 ans dans le cas de l'hypercholestérolémie primaire et chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote n'a fait l'objet d'aucune étude.

En l'absence d'étude de compatibilité, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

#### vi. Effets indésirables <sup>[70]</sup> <sup>[75]</sup> <sup>[76]</sup>

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont une rhinopharyngite, des infections des voies respiratoires supérieures, des dorsalgies, des arthralgies, la grippe et la nausée. Ce profil est similaire entre la population atteinte d'hypercholestérolémie familiale homozygote et chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte.

On peut néanmoins citer d'autres effets indésirables observés tels que des éruptions cutanées ou des réactions au site d'injection telles qu'un érythème, une douleur ou une ecchymose.

Aucun des patients de l'étude TAUSSIG (n=80, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote) n'a développé des anticorps anti evolocumab. Dans l'ensemble des autres études, on a détecté la présence de ces anticorps chez seulement 0,1% soit 7 patients sur 4846 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte. Malgré la présence de ces anticorps, cela n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, sur l'efficacité ou sur la sécurité du traitement.

Dans l'étude de phase 3 DESCARTES qui avait pour objectif l'étude de l'efficacité et de la sécurité de l'evolocumab versus placebo sur 52 semaines, on a pu engendrer différentes informations dont les effets indésirables rencontrés lors de cette longue période. On y a retrouvé alors les effets indésirables cités auparavant. (cf Figure n°31)

	Placebo (n=302)	Evolocumab (n=599)
Effets indésirables	74,2%	74,8%
Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement	1,0%	2,2%
Rhinopharyngite	9,6%	10,5%
Infections des voies respiratoires supérieures	6,3%	9,3%
Grippe	6,3%	7,5%
Dorsalgie	5,6%	6,2%
Bronchite	4,6%	4,5%
Infection urinaire	3,6%	4,5%
Toux	3,6%	4,5%
Arthralgie	4,6%	4,2%
Sinusite	3,0%	4,2%
Mal de tête	3,6%	4,0%
Myalgie	3,0%	4,0%
Vertige	2,6%	3,7%
Nausée	3,3%	3,3%
Douleur musculo-squelettique	3,0%	3,3%
Hypertension	2,3%	3,2%
Diarrhée	2,6%	3,0%
Gastro-entérite	2,0%	3,0%
Erythème au site d'injection	2,0%	2,7%
Douleur oropharyngée	1,3%	2,5%

Figure n°31 : Taux des principaux effets indésirables de l'évolocumab dans l'essai DESCARTES <sup>[75]</sup>

L'étude FOURIER, qui est en cours et pour laquelle les résultats sont attendus pour 2018, permettra d'évaluer l'impact de l'évolocumab sur la survenue des événements cardiovasculaires. Elle met en jeu près de 27 000 patients et permettra de comparer les résultats cardiovasculaires entre le groupe « statine et placebo » et le groupe « statine et evolocumab » sur une période de cinq ans. On peut toutefois observer dans l'étude OSLER, une incidence plus faible d'événements cardiovasculaires chez les personnes traitées par l'évolocumab.

#### vii. Interactions médicamenteuses <sup>[73] [77]</sup>

Aucune étude n'a été réalisée pour les interactions médicamenteuses. Cependant au vu de l'indication de Repatha<sup>®</sup>, l'interaction pharmacocinétique entre statines et evolocumab a été évaluée lors des différents essais cliniques. Ainsi dans l'étude de phase 3 LAPLACE-2 (qui étudie l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'evolocumab versus placebo et ezetimibe chez des patients traités par une statine), on y a constaté qu'aucun ajustement posologique des statines n'est nécessaire lors de l'utilisation avec l'evolocumab. Quels que soient le type, la dose ou l'intensité de la statine on retrouve des réductions similaires de LDL-cholestérol.

Comme dans le cas des autres anticorps monoclonaux, on ne s'attend pas à observer un effet sur les enzymes du cytochrome P450 ou d'effet pharmacocinétique sur d'autres médicaments.

#### viii. Surdosage <sup>[70]</sup>

Dans le cas d'un surdosage, il n'existe aucun traitement spécifique. Si le cas se produit, on traitera les symptômes.

#### ix. Propriétés pharmacologiques <sup>[70] [78] [79] [80] [81]</sup>

Grâce aux différentes études de phase 3, plusieurs résultats ont été observés dont l'objectif premier est d'évaluer l'efficacité de l'evolocumab sur la réduction de la concentration de LDL-cholestérol. Quels que soient les conditions, dans le cas d'étude englobant les intolérants aux statines, les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes ou homozygotes mais aussi dans le cas d'association avec un autre traitement hypolipémiant (statine, ezetimibe) par exemple, dans chacune de ces différentes études des essais cliniques on a découvert une réduction du taux de LDL-cholestérol en cas d'administration de l'evolocumab, avec en moyenne (des taux de la semaine 10 et 12) une baisse de 57 à 72% par rapport à la valeur initiale comparée au placebo. En parallèle, on a également observé une réduction d'autres paramètres : les taux du non-HDL cholestérol, d'ApoB, du cholestérol total, du Lp(a), des triglycérides et une hausse des taux de HDL-cholestérol et de l'ApoA1. (cf Figures n°32 et 33)



	ESSAI MENDEL-2 (n=614, absence de traitement par une statine)					
	Administration une fois toutes les deux semaines			Administration une fois par mois		
	Evolocumab 140mg	Ezetimibe	Placebo	Evolocumab 420mg	Ezetimibe	Placebo
Nombre de patients	153	77	76	153	77	78
Taux initial moyen de LDL-cholestérol en g/L	1,42	1,43	1,4	1,44	1,44	1,44
Résultats des variations par rapport aux taux initiaux obtenus à la semaine 12, exprimées en %						
LDL-cholestérol	-56,9%	-17,5%	-0,4%	-58,8%	-19,1%	-1,4%
Non HDL-cholestérol	-50,2%	-14,6%	-1,4%	-52,0%	-16,5%	1,3%
Apo B	-47,0%	-13,5%	0,1%	-49,4%	-14,8%	1,5%
Lp(a)	-18,4%	0,0%	0,1%	-19,2%	-2,1%	0,0%
Triglycérides	-9,2%	-1,5%	-3,9%	-15,7%	-4,0%	4,9%
HDL-cholestérol	3,9%	-0,9%	-1,6%	3,8%	0,0%	-4,7%

Figure n°32 : Variations moyennes, en pourcentage, de différents paramètres lipidiques dans l'essai de MENDEL-2 [78]

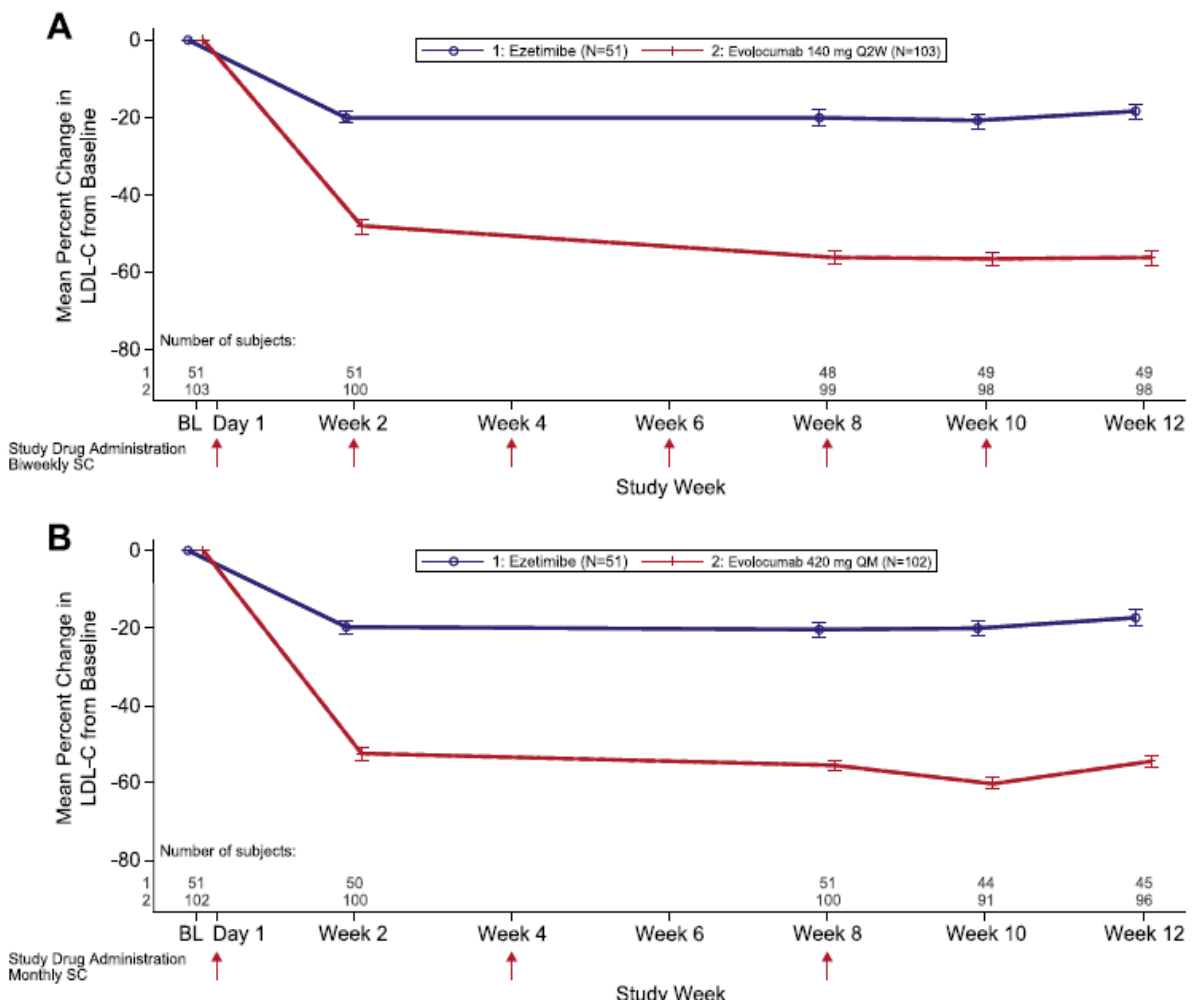


Figure n°33 : Représentation des variations du taux moyen de LDL-cholestérol en fonction du temps dans l'essai GAUSS-2 ; **A** dans le cas d'une administration toutes les deux semaines, **B** dans le cas d'une administration une fois par mois [79]

Bien que le mécanisme par lequel l'évolocumab interagit avec le PCSK9 ne soit pas élucidé, on suppose néanmoins que l'anticorps anti-PCSK9 crée des liaisons hydrogènes et d'autres liaisons hydrophobes au niveau du site catalytique de PCSK9 qui empêcherait alors la liaison entre PCSK9 et le récepteur au LDL. Par conséquent les LDL-récepteurs internalisés sont alors moins susceptibles d'être dégradés et peuvent être recyclés à la surface de la membrane cellulaire. D'autres rôles de PCSK9 sur le métabolisme des lipoprotéines et des lipides ont été suggérés lors d'études animales mais cela nécessite de nouvelles recherches. La baisse du taux de lipoprotéine(a) par l'inhibition de PCSK9 laisse à penser que des effets au-delà de celles sur le recyclage des LDL-récepteurs existent.

Repatha<sup>®</sup> permet une réduction dose dépendante du taux de PCSK9 libre et du taux de LDL-cholestérol. Après l'administration unique de l'évolocumab (dosé soit à 140 mg ou 420 mg), l'absorption de cette dose d'évolocumab donne lieu à des concentrations sériques maximales à 3-4 jours après l'administration. L'inhibition de PCSK9 circulant s'est produite en 4 h et a atteint une réduction maximale au bout de 14 jours après l'administration. De plus la réduction du taux de LDL cholestérol par rapport aux valeurs initiales a présenté un nadir à 21 jours après une administration unique du médicament. (cf Figure n°34)

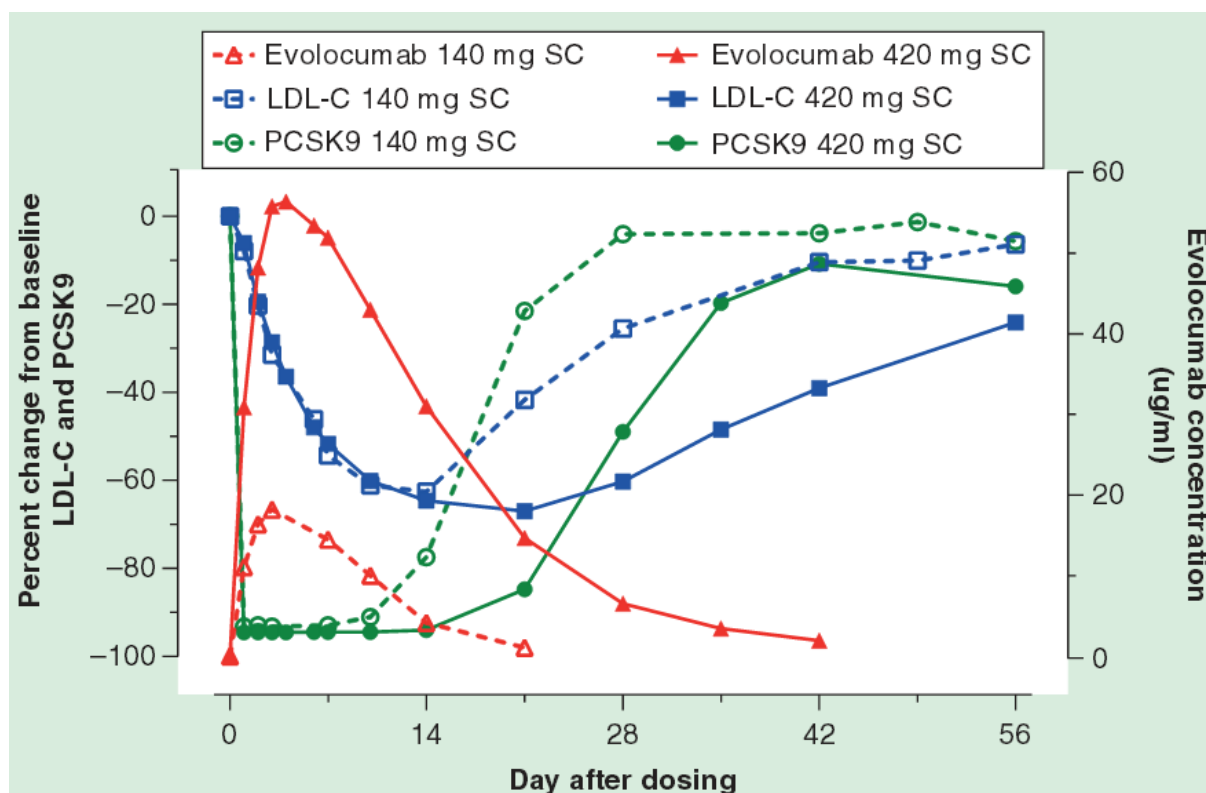


Figure n°34 : Représentation des variations des taux de LDL cholestérol, PCSK9 libre et evolocumab suite à l'administration d'évolocumab dosé à 140 ou 420 mg en fonction du temps <sup>[81]</sup>

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, la biodisponibilité absolue après une injection sous-cutanée était d'environ 72%. On note également que le volume de distribution moyen après injection intraveineuse est estimé à 3,3 L, ce qui laisse supposer que la distribution de l'évolocumab soit tissulaire.

Concernant le métabolisme de Repatha<sup>®</sup>, il est peu probable qu'il utilise le métabolisme hépatique puisqu'il est constitué d'acides aminés et de peptides. On a observé deux types de mécanisme d'élimination. A faible concentration, l'élimination d'évolocumab se fait par liaison, jusqu'à saturation, avec sa cible PCSK9, tandis qu'à des concentrations élevées, l'élimination se produit en grande partie via un mécanisme, sans saturation, de clairance de l'immunoglobine G, pour aboutir à une dégradation en petits peptides et acides aminés. La demi-vie efficace de l'évolocumab est estimée entre 11 et 17 jours. La clairance peut être augmentée d'environ 20% par les statines par augmentation de la concentration en PCSK9, mais sans impacter sur la pharmacodynamie de l'évolocumab sur les lipides. Aucune différence notable n'a été révélée concernant la concentration sérique de l'évolocumab chez des patients présentant une hypercholestérolémie et traités concomitamment par des statines.

L'effet de Repatha<sup>®</sup> est réversible, on retrouve les valeurs des taux initiaux de PCSK9 et de LDL-cholestérol après l'arrêt du traitement. Lors de la période de sevrage, aucune augmentation des taux de PCSK9 non liée ou de LDL-cholestérol par rapport aux valeurs initiales n'a été observée, ce qui suggère qu'il n'existe pas de mécanisme de compensation pour accroître la production de PCSK9 et de LDL-cholestérol pendant le traitement.

Suite aux nombreuses études cliniques dont l'essai MENDEL (étude de phase 2), on constate également qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la présence d'une thérapie par statine, les taux de LDL-cholestérol ou le poids.

#### x. Conditions de prescription et de délivrance <sup>[82]</sup>

Repatha<sup>®</sup> a obtenu l'AMM le 17 juillet 2015. Il appartient à la liste 1 et est soumis à une prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes des services de cardiologie, diabétologie, endocrinologie, maladie métabolique et médecine interne. Le renouvellement n'est pas restreint.

xi. Autres données [70]

Les excipients de Repatha<sup>®</sup> sont la proline, l'acide acétique glacial, le polysorbate 80 et de l'eau pour préparation injectable.

Il se conserve au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C, dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et ne doit pas être congelé. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha<sup>®</sup> peut se conserver à température ambiante (jusque 25°C) pendant sept jours.

Après utilisation, le stylo ou la seringue doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur, c'est-à-dire dans un collecteur spécifique pour les produits DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux).

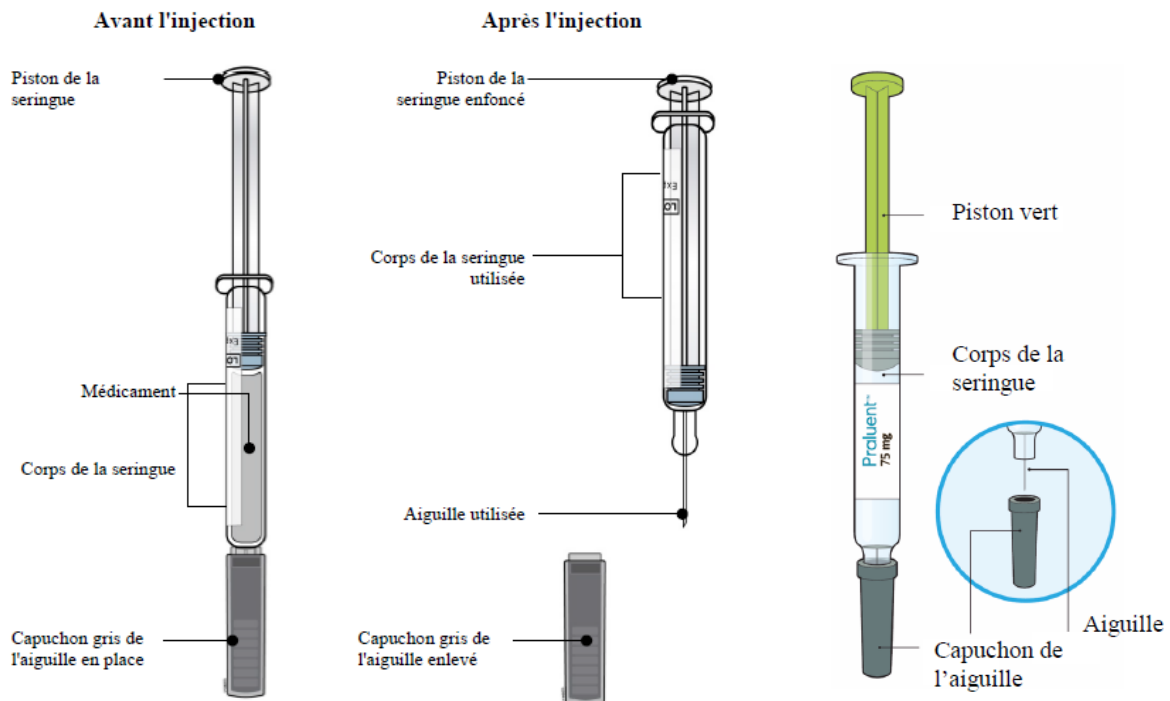
3) Praluent® et Rapatha® : de l'utilisation à leur place dans l'arsenal thérapeutique

a) *Bonnes pratiques des dispositifs médicaux*

Pour les deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9, il existe deux types de dispositif médical : soit la seringue préremplie ou le stylo prérempli, tous deux à usage unique. Quel que soit le dispositif, le patient peut s'administrer lui-même le médicament ou être aidé par une tierce personne (personnel médical ou un membre de la famille) après avoir reçu les instructions nécessaires ou une formation pour effectuer l'injection.

Les deux médicaments sont à conserver dans le réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et hors de portée des enfants et ne doivent pas être congelés. Il est important de ne pas utiliser une seringue si elle est tombée car une de ses parties peut être cassée et d'utiliser une autre seringue.

i. Principes d'utilisation de la seringue préremplie [56] [58] [70] [73]



! L'aiguille se trouve à l'intérieur.

Figure n°35 : Représentations de la seringue de Praluent® (à droite) et Repatha® (à gauche) [58] [73]

Dans le cas de Praluent<sup>®</sup>, la couleur du piston est différente selon le dosage du médicament. Pour le dosage à 75 mg, le piston est de couleur verte tandis que pour le dosage à 150 mg le piston est gris.

Pour commencer, il faut d'abord sortir la seringue de son emballage et vérifier quelques points : la date de péremption, si la seringue n'est pas endommagée et que la solution soit bien limpide sans particule. Si l'un de ces points n'est pas respecté, il ne faut pas utiliser cette seringue. (cf Figure n°35)

Avant l'administration, il faut laisser la seringue atteindre la température ambiante pendant au moins 30 minutes. Il ne faut pas essayer de réchauffer la seringue en utilisant une source de chaleur (eau chaude ou micro-ondes par exemple) et ne pas exposer la seringue directement au soleil. Une fois la seringue à température ambiante, il ne faut pas replacer la seringue au réfrigérateur.

Pour effectuer l'injection dans les meilleures conditions, on a besoin de lingettes alcoolisées, de coton ou de compresse de gaze, d'un conteneur pour les déchets tranchants et d'un pansement. On doit alors préparer le site d'injection mais avant toute chose il faut bien se laver les mains au savon et à l'eau. Après avoir choisi le site d'injection pouvant être la cuisse, le ventre (à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril) ou la partie externe du bras, on vérifie que la peau soit saine, qu'elle ne soit pas sensible, dure, rouge ou chaude (cf Figure n°36). On nettoie ensuite à l'aide d'une lingette alcoolisée la peau et on laisse sécher.

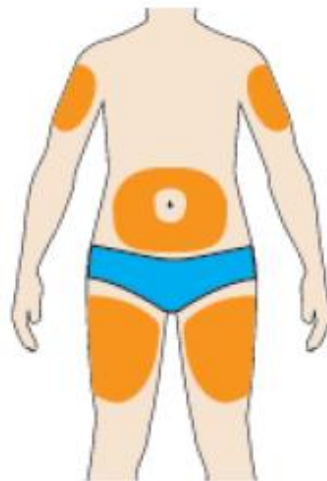


Figure n°36 : Représentation des différents sites d'injections possibles <sup>[58]</sup>

Après avoir fait ces différentes étapes, le patient est prêt à recevoir le traitement. On retire alors le capuchon de l'aiguille et on pince la peau en utilisant le pouce et l'index pour créer une surface ferme d'environ 5 cm. On conserve cette zone pincée durant toute l'administration. On insère ensuite l'aiguille dans la peau selon un angle de 45 à 90°C en appliquant une pression lente et régulière puis on enfonce le piston jusqu'au bout jusqu'à ce que la seringue soit vide. Après avoir relâché le pouce du piston, il faut retirer la seringue en suivant le même angle que celui par lequel on l'a insérée et jeter directement la seringue sans y remettre le capuchon dans le dispositif type DASTRI.

Il ne faut pas frotter la peau après injection et si du sang apparaît, on presse à ce niveau à l'aide d'un coton ou d'une compresse jusqu'à l'arrêt du saignement. Un pansement peut être utilisé si nécessaire. (cf Figure n°37)

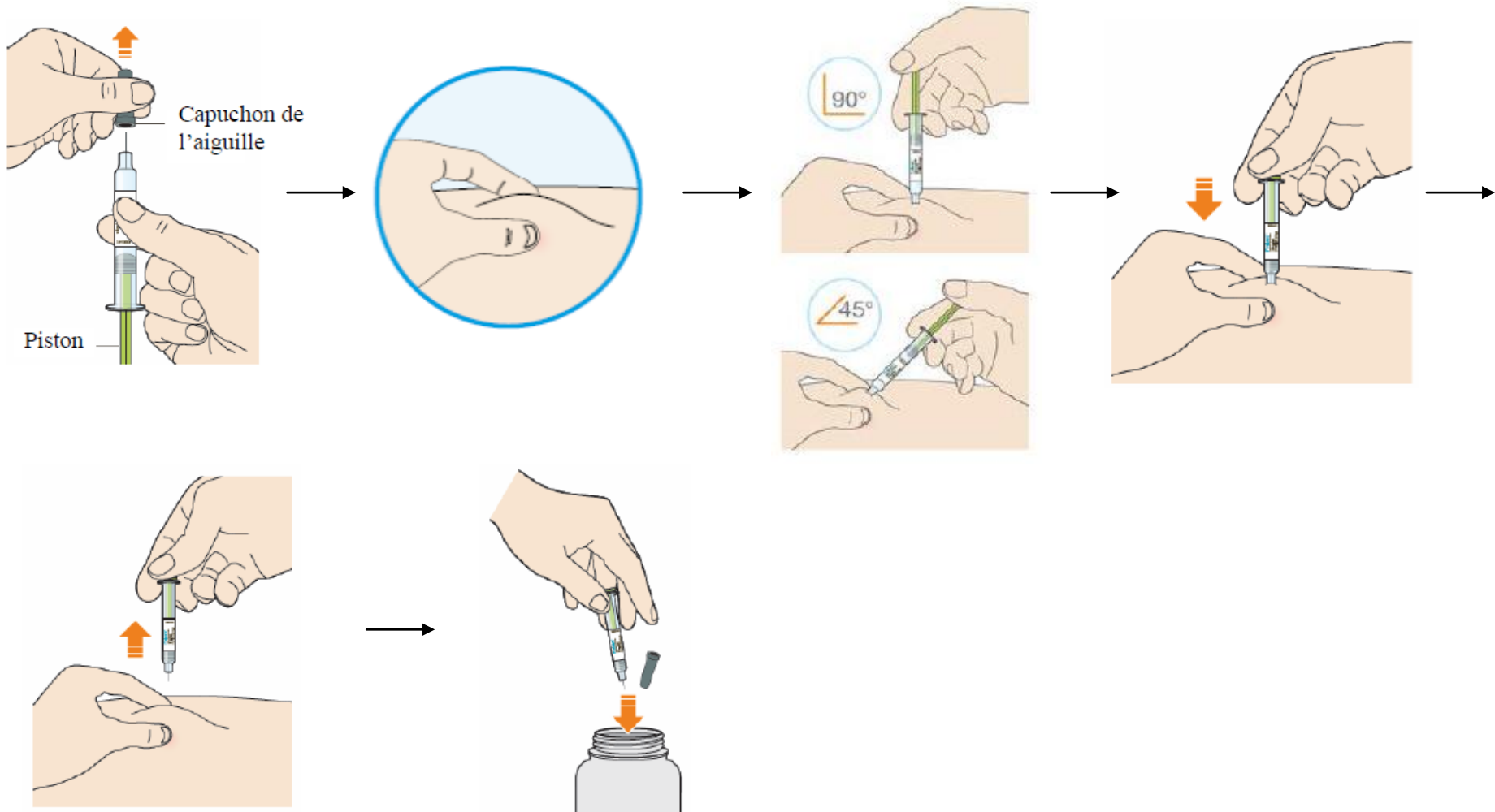


Figure n°37 : Schématisation des gestes à effectuer pour l'injection en sous-cutanée avec la seringue préremplie [58]



ii. Principes d'utilisation du stylo prérempli [56] [58] [70] [73]

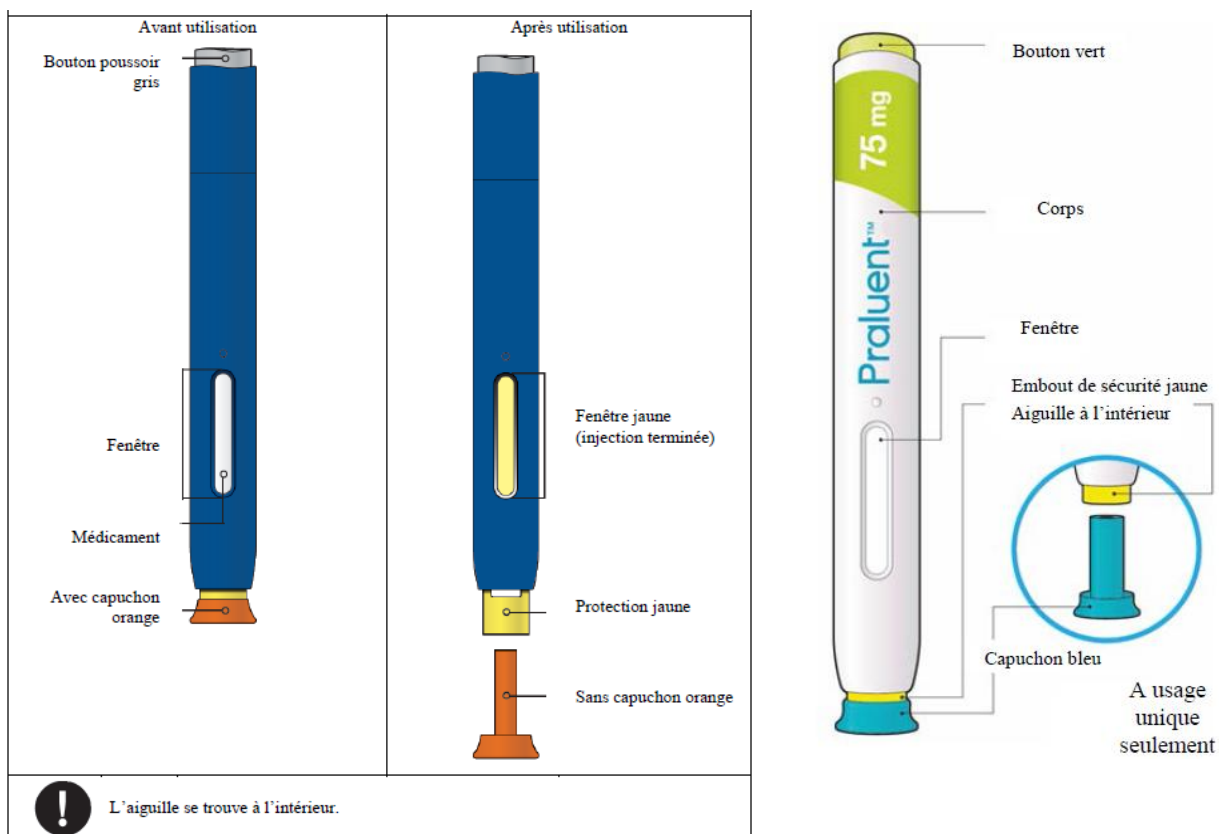


Figure n°38 : Représentations du stylo prérempli de Praluent® (à droite) et de Repatha® (à gauche) [58] [70]

Comme pour les seringues, chez Praluent®, le laboratoire a différencié les deux dosages avec deux couleurs différentes. Ainsi le stylo Praluent® 75 mg a son bouton poussoir de couleur verte, tandis que pour le dosage à 150 mg, il est gris.

En premier lieu, on sort un stylo prérempli de la boîte, sans le secouer, afin que le dispositif arrive à une température ambiante avant l'injection. Il faut alors attendre environ 30 à 40 minutes pour qu'il atteigne la température adéquate. Dans tous les cas, il ne faut pas utiliser de source de chaleur pour le réchauffer plus rapidement, ni le mettre directement au soleil.

Avant d'utiliser le stylo, il faut vérifier quelques points importants : que la date de péremption ne soit pas dépassée, que le stylo ne soit pas endommagé et il ne faut pas, à ce stade, retirer le capuchon orange pour Repatha® ou bleu pour Praluent® (cf Figure n°38). Il faut aussi vérifier l'aspect du médicament par la fenêtre du stylo, le médicament ne doit pas être trouble ou présenté une coloration anormale ou encore présenté des particules. De plus, le stylo ne doit pas avoir la fenêtre de couleur

jaune, cela signifierait que le stylo semble avoir déjà été utilisé. Si le stylo présente l'un de ses défauts, il convient d'utiliser un autre stylo.

Avant de commencer l'injection, le patient choisit le site approprié, en faisant varier les différents sites d'injection possibles (cf Figure n°36) et où la peau soit saine. On nettoie alors la peau avec une lingette alcoolisée et on laisse sécher.

Après ces différentes étapes, on peut alors effectuer l'injection. On retire le capuchon du stylo (bleu pour Praluent<sup>®</sup> et orange pour Repatha<sup>®</sup>) sans toucher l'embout de sécurité jaune, ni tenter de remettre le capuchon. On étire ou on pince la peau afin que la zone soit ferme. On place ensuite le stylo fermement contre la peau selon un angle de 90°C de telle manière que la protection jaune ne soit plus visible. Pour déclencher l'injection il faut alors appuyer sur le bouton poussoir avec le pouce. Un « clic » se fait entendre, on soulève le pouce tout en maintenant une pression du stylo sur la peau. L'injection peut durer entre 15 et 20 secondes et la fenêtre commence à devenir jaune. Lorsque la totalité de la fenêtre est devenue jaune et/ou qu'on ait entendu un deuxième « clic », l'injection est terminée. On retire alors le stylo de la peau et on jète le stylo prérempli et son capuchon dans un conteneur spécifique. (cf Figure n°39)

Au niveau du site d'injection, il ne faut pas frotter la peau après l'injection et en cas de saignement on effectue une pression avec un morceau de coton ou une compresse jusqu'à l'arrêt du saignement. On peut appliquer un pansement si nécessaire.

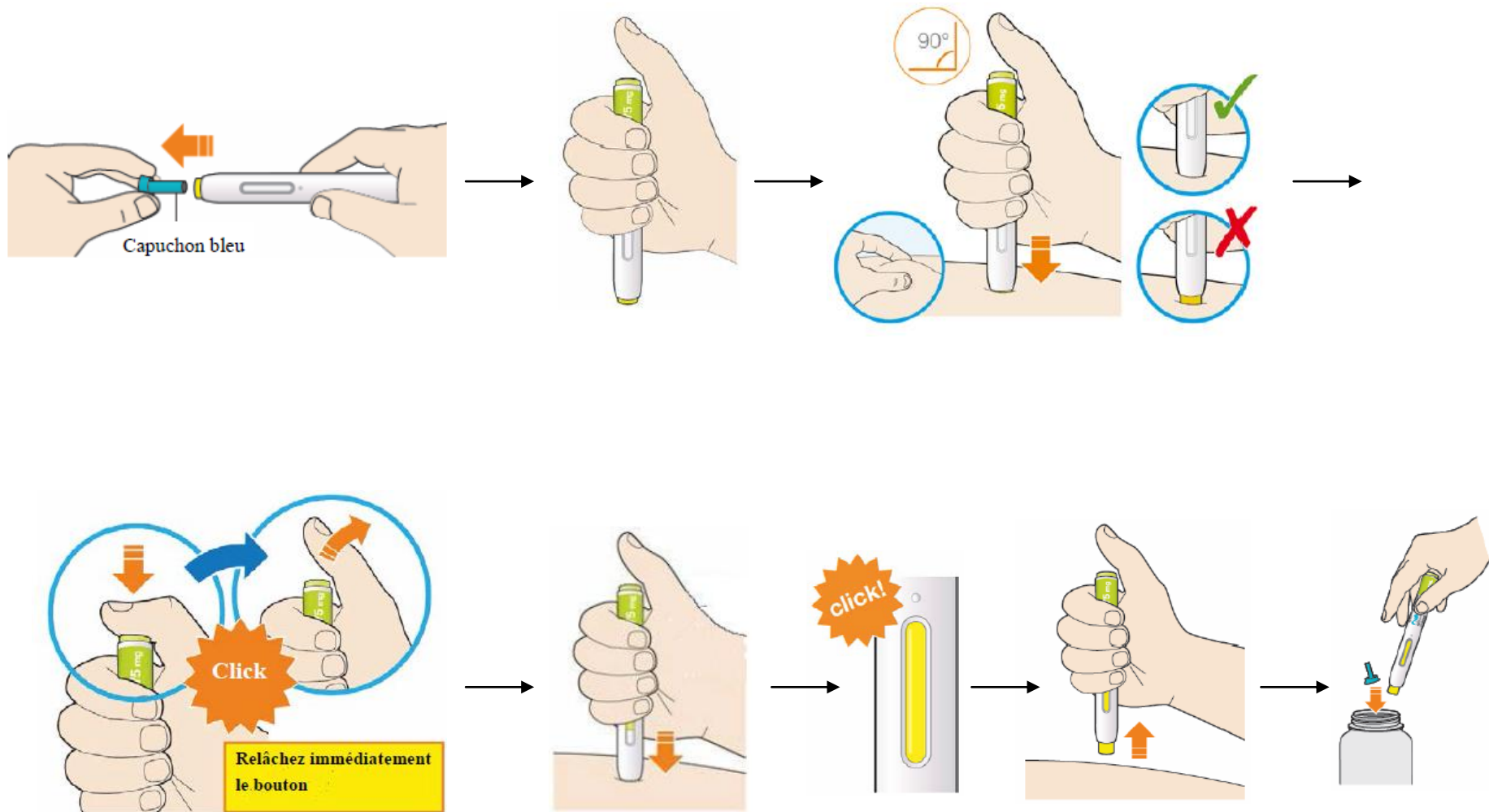


Figure n°39 : Schématisation des gestes à effectuer pour l'injection en sous-cutanée avec le stylo prérempli [58]

## b) *Discussion sur les effets des anti-PCSK9*

### i. L'effet des anti-PCSK9 sur les paramètres lipidiques <sup>[80] [83]</sup>

Lors des essais cliniques, on a observé qu'avec l'administration de l'alirocumab ou l'evolocumab on a une baisse des taux de Lp(a), d'ApoB, des triglycérides et une hausse du taux de HDL-cholestérol, en plus de la baisse du taux de LDL-cholestérol.

La lipoprotéine(a) (Lp(a)) est d'une structure similaire au LDL mais composée de l'apolipoprotéine (a) qui se lie avec l'ApoB. La lipoprotéine(a) est qualifiée comme athérogène car elle permet le transport de phospholipides oxydés et a la capacité de délivrer aux lésions athérosclérotiques les lipides pro-inflammatoires qui conduit à la formation des cellules spumeuses. Le taux de Lp(a) élevé augmente donc le risque cardiovasculaire. C'est donc pour cette raison qu'on s'intéresse à l'effet des anti-PCSK9 sur cette lipoprotéine car cela nous montre qu'il existerait un effet bénéfique sur la diminution probable du risque cardiovasculaire.

Dans le même contexte, on a observé dans les différentes études une diminution du taux de l'apolipoprotéine B. Celle-ci est présente dans la structure de plusieurs lipoprotéines : IDL, VLDL, LDL et plus particulièrement dans les LDL petites et denses mais aussi dans les Lp(a). Cette apolipoprotéine permet le transport du cholestérol et des triglycérides vers les tissus et est le ligand de reconnaissance des LDL-récepteurs. Plus de 90% d'ApoB se trouve dans les LDL et comme il y a une corrélation entre le LDL-cholestérol et l'ApoB, c'est pour ces raisons qu'on associe le pouvoir athérogène avec la quantification d'ApoB.

A l'inverse, on a observé une hausse des taux de HDL cholestérol et d'ApoA1 dans les différentes études. L'apolipoprotéine A1 est présente dans les lipoprotéines HDL et joue un rôle important dans le transport inverse du cholestérol. Les HDL-cholestérol, contenant les Apo A1, récupèrent le cholestérol en excès dans les tissus périphériques pour être, in fine, apportées au foie.

Les lipoprotéines sont susceptibles d'intégrer l'intima des parois artérielles et par différents mécanismes, une réaction inflammatoire se déclenche engendrant à son tour le processus de formation de la plaque d'athérome. C'est pourquoi avec la diminution des taux de LDL-cholestérol, d'Apo B, de Lp(a) et de la hausse du taux de HDL-cholestérol et d'Apo A1 on a une réduction du profil lipidique pro-athérogène. Par conséquent, on peut suggérer que les anticorps anti-PCSK9 présenteraient la capacité de diminuer le risque cardiovasculaire.

ii. Une baisse du taux de LDL-cholestérol trop bas ? <sup>[53]</sup> <sup>[81]</sup> <sup>[84]</sup> <sup>[85]</sup>

Dans les essais cliniques de phase 2 et 3, on a observé chez certains patients une baisse très importante du taux de LDL-cholestérol pouvant aller en dessous des 0,18 g/L. Dans ces conditions, les études épidémiologiques et les essais cliniques ont suggéré que des valeurs aussi basses de LDL cholestérol peuvent être associées à des hémorragies cérébrales, des déficits cognitifs, à de l'anémie hémolytique ou à des déficiences hormonales et vitaminiques. Cependant, il a été démontré que les anticorps anti-PCSK9 ne passaient pas la barrière hémato-méningée étant donné que le cholestérol est un élément essentiel au bon fonctionnement des neurones.

Ces hémorragies cérébrales n'ont pas été observées dans l'étude OSLER et des troubles neurologiques de type amnésie, déficience mentale ou trouble de la mémoire n'ont été rapportés que dans moins de 1% du groupe. Dans les études OSLER et DESCARTES, aucun problème de sécurité vis-à-vis des vitamines liposolubles, de la biosynthèse des hormones stéroïdes, des paramètres glycémiques ou des fonctions neurocognitives n'a été identifié. De plus la FDA (Food and Drug Administration), l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, a conclu « que les événements neurocognitifs graves se sont produits chez très peu de patients et ont été associés à des conditions médicales pré-existantes... » et qu' « il était difficile d'attribuer l'évènement indésirable neurocognitif à l'evolocumab par rapport à un autre médicament ». En raison d'une absence d'études utilisant des tests neurologiques pour évaluer la fonction neurocognitive, une étude est en cours, l'essai EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) qui évaluera l'effet d'evolocumab sur des aspects cognitifs spécifiques.

c) *Place des anticorps anti-PCSK9* [86] [87] [88] [89]

L'arsenal thérapeutique pour le traitement de l'hypercholestérolémie et des dyslipidémies mixtes est, à ce jour, couvert par la famille des statines qui ont démontré leur efficacité et leur bénéfice au niveau de la morbi-mortalité et sur la prévention des événements cardiovasculaires. Et, lorsque le traitement par statine n'est pas toléré ou assez efficace, il reste le choix de trois autres familles que sont les fibrates, la colestyramine et l'ezetimibe. Pourtant en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'utilisation de ces hypocholestérolémiants même à dose élevée ne permet pas d'atteindre les objectifs de LDL cholestérol et d'échapper aux séances d'aphérese des lipoprotéines LDL qui sont, pour ces patients, une méthode contraignante et lourde. Les deux anticorps monoclonaux, alirocumab et evolocumab, pourraient alors être l'alternative lorsque les thérapies actuelles ne sont pas suffisantes.

Repatha<sup>®</sup> et Praluent<sup>®</sup> ont, lors de leurs essais cliniques respectifs, démontré leur efficacité mais uniquement en termes de diminution du taux de LDL-cholestérol, avec une baisse de 55 à 75% par rapport au placebo après 12 semaines de traitement et après un an pour evolocumab (Repatha<sup>®</sup>) et une baisse de 39 à 62% par rapport au placebo après 24 semaines de traitement pour alirocumab (Praluent<sup>®</sup>).

On déplore, en effet, de ne pas avoir pris en compte le niveau de risque cardiovasculaire des sujets lors des essais cliniques à chacun des deux anticorps anti-PCSK9 empêchant alors d'évaluer leur efficacité sur la morbi-mortalité. Il faut toutefois nuancer car une étude est en cours pour chacune de ces deux molécules pour démontrer l'efficacité sur la morbi-mortalité. On a l'étude FOURIER qui évalue l'efficacité de l'evolocumab associé à une statine voire l'ezetimibe en supplément avec des résultats prévus pour 2017. Pour l'alirocumab, on a l'étude ODYSSEY OUTCOMES qui permettra d'évaluer l'efficacité sur la morbi-mortalité et dont la fin de l'étude est prévue pour décembre 2017.

Le plan de gestion de risque (PGR) montre certaines incertitudes dont celle liée à la tolérance à plus long terme au niveau de la réduction importante des taux de LDL-cholestérol sur les fonctions cognitives. L'étude EBBINGHAUS pour l'evolocumab et l'étude ODYSSEY OUTCOMES pour l'alirocumab sont en cours pour évaluer ce point mais aussi le risque de développement d'un diabète.

De plus, on attend également d'autres données pour différentes études d'essais cliniques dont les résultats sur la sécurité et la tolérance à long terme. On peut citer, par exemple, l'étude TAUSSIG pour evolocumab, qui est prévue pour une durée de cinq ans et vise à évaluer la sécurité et la tolérance à long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère hétérozygote (n=142) ou homozygote (n=100).

Pour Praluent<sup>®</sup>, le PGR a également identifié le risque important d'immunogénicité et de réactions systémiques d'hypersensibilité et a fait remarquer le manque d'informations pour l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent, en période de grossesse ou d'allaitement, en cas d'insuffisance hépatique sévère et en cas d'utilisation prolongée (à plus long terme). Enfin, il a soulevé aussi le manque d'informations sur l'influence de l'alirocumab sur les hormones stéroïdiennes chez l'homme ou la femme et sur l'utilisation de cet anticorps chez les porteurs chroniques ou patients atteints par le virus de l'hépatite C.

Pour Repatha<sup>®</sup>, le PGR a identifié des risques importants d'immunogénicité et d'hypersensibilité ainsi qu'un manque d'informations sur l'utilisation de l'évolocumab chez certaines catégories de patients : chez la femme enceinte, la population pédiatrique, les patients de plus de 75 ans, les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère mais aussi chez les diabétiques de type 1, les porteurs du virus de l'hépatite C ou du VIH.

On peut souligner aussi les incertitudes vis-à-vis de l'observance de ce traitement supplémentaire étant par voie injectable.

Ainsi la commission de transparence de l'HAS estime, en considérant toutes ces informations, que le Service Médical Rendu (SMR) est insuffisant pour Praluent<sup>®</sup> et Repatha<sup>®</sup> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication d'une hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte en complément d'un régime alimentaire seul ou en association avec une autre thérapie hypolipidémiante. Par conséquent, cette commission attend les résultats de l'étude de morbi-mortalité dans les indications et posologies de l'AMM.

La commission de transparence de l'HAS a conclu également un SMR important pour Repatha<sup>®</sup> dans l'indication d'une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipidémiantes. Repatha<sup>®</sup> a reçu un avis favorable pour son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Ainsi, la place de Praluent<sup>®</sup> et de Repatha<sup>®</sup> dans le traitement d'une hypercholestérolémie reste encore à être définie après les résultats des études sur l'efficacité sur la morbi-mortalité et sur la tolérance à plus long terme.

Les anticorps anti-PCSK9 auront probablement un coût important au vu du prix appliqué aux Etats-Unis où on estime qu'une année de traitement par alirocumab coûterait environ 13 000 euros. En effet les anticorps monoclonaux ont un coût de production plus élevé que ceux des traitements traditionnels. Mais il faut néanmoins préciser que ce type de traitement ne devrait pas se généraliser à toutes les personnes souffrant d'hypercholestérolémie et qu'en première intention on utilisera encore les statines. En effet, ces anticorps anti-PCSK9 ne seront utilisés, dans un premier temps, dans le cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote ce qui estime à une faible proportion de patients pouvant être traités par ces derniers.

Si ces deux inhibiteurs du PCSK9 peuvent entrer dans l'arsenal thérapeutique, on peut alors envisager un nouvel arbre décisionnel dans la prise en charge d'une hypercholestérolémie.

On peut alors supposer le « scénario » suivant. Après avoir agi sur les habitudes alimentaires et l'hygiène de vie on recommanderait la prescription d'une statine à la dose maximale recommandée et tolérée pour atteindre l'objectif cible. En cas d'intolérance aux statines, on utiliserait alors les fibrates, l'ezetimibe ou la colestyramine. Si le taux cible n'était pas atteint, on pourrait considérer à une combinaison thérapeutique ou à l'instauration des anticorps anti-PCSK9. Chez les patients à très haut risque cardiovasculaire et avec un niveau de LDL cholestérol élevé malgré le traitement d'une statine en association avec l'ezetimibe par exemple ou chez les patients intolérants aux statines, les inhibiteurs de PCSK9 pourront être utilisés.

On peut alors inclure les anticorps anti-PCSK9 dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hypercholestérolémie de la manière suivante : (cf Figure n° 40)



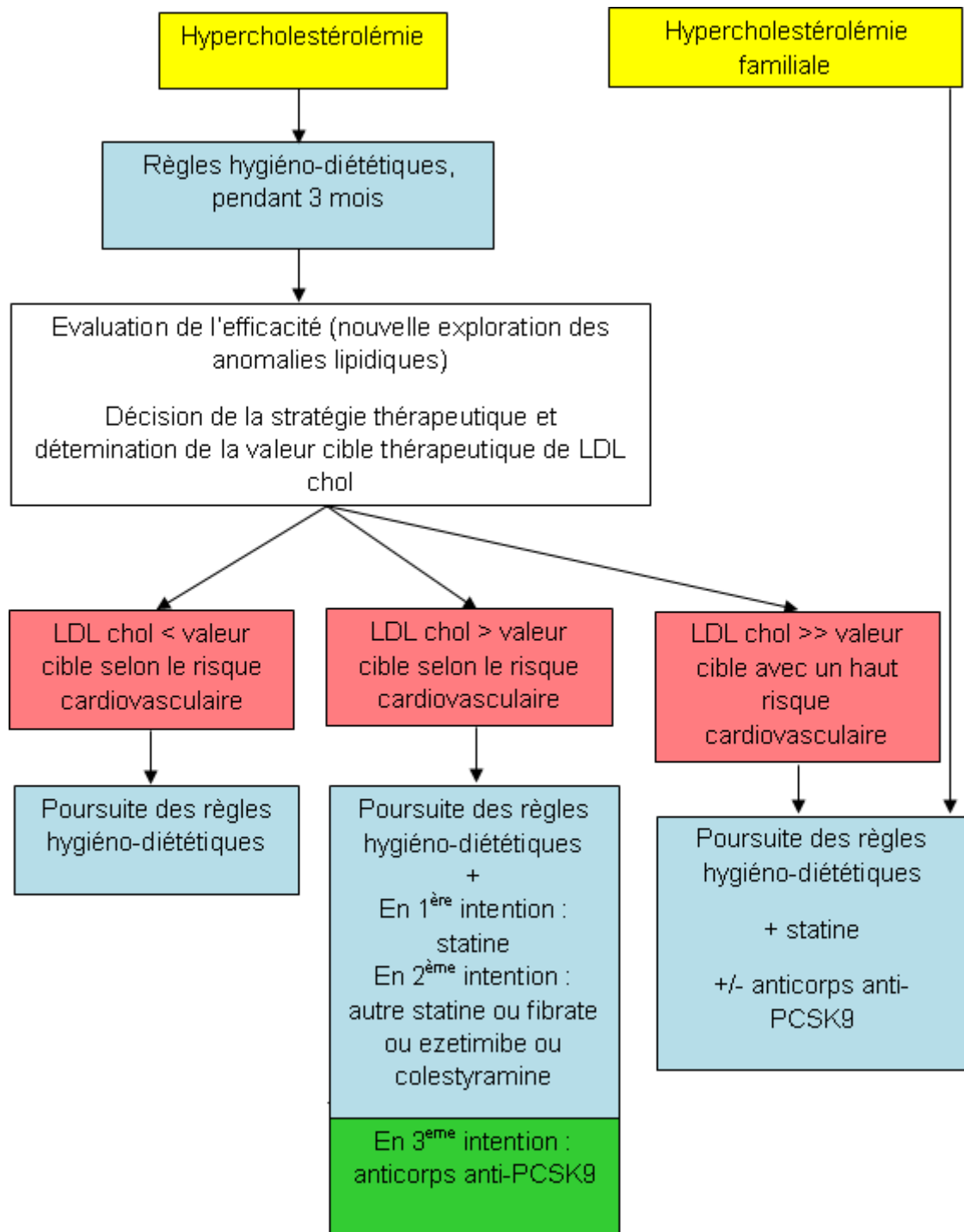


Figure n°40 : Arbre décisionnel possible pour le traitement de l'hypercholestérolémie [89]

# **Conclusion**

Les anticorps anti-PCSK9, alirocumab et evolocumab, démontrent de bons résultats lors de leurs essais cliniques avec en priorité un taux de réduction conséquent de LDL-cholestérol. De plus on a observé grâce aux anti-PCSK9 des réductions d'autres paramètres lipidiques et cardio-vasculaires.

Dans le cas où les inhibiteurs de PCSK9 pourraient tenir une place dans la stratégie thérapeutique pour traiter l'hypercholestérolémie, on peut s'interroger aussi sur l'accompagnement du patient. En effet, l'administration par voie injectable s'envisage avec un impact sur l'organisation des soins avec le recours de soins infirmiers ou d'une formation pour l'auto-injection du médicament par le patient. Cela peut nous amener également à douter de l'adhérence des patients face à ces injections à s'administrer toutes les deux semaines ou tous les mois en comparaison d'un traitement par voie orale.

Le pharmacien pourra alors trouver sa place en accompagnant le patient dans l'instauration et le suivi de ce nouveau traitement. De plus, au vu de ses connaissances et de ses compétences le pharmacien peut proposer au patient d'effectuer un dépistage du risque cardiovasculaire en identifiant les facteurs de risque à l'aide de prise de mesure de la tension artérielle, de la glycémie mais également de la cholestérolémie. Ainsi on peut définir, selon les résultats obtenus, les meilleurs mesures ou conseils à prodiguer afin de réduire le risque cardiovasculaire.

A ce jour, deux anti-PCSK9 ont obtenu une autorisation sur le marché : l'alirocumab et l'evolocumab. Cependant un troisième anticorps était en voie de développement, le bococizumab. Le laboratoire Pfizer a annoncé l'arrêt du programme de développement de son inhibiteur de PCSK9 dans le courant du mois de novembre 2016. Le laboratoire a alors publié un article expliquant les raisons de cet arrêt en indiquant que « les données cliniques montrent qu'il est peu probable que ce nouveau médicament apporte une valeur ajoutée aux patients, aux médecins ou aux actionnaires ». Le laboratoire indique aussi qu'« il est apparu un profil clinique de patients avec une atténuation imprévue de la baisse du LDL au cours du temps, un plus haut niveau d'immunogénicité et un taux plus élevé de réactions au point d'injection avec le bococizumab », comparé aux autres anti-PCSK9.

En perspective, on peut supposer, qu'en considérant les résultats obtenus par les anti-PCSK9 sur la baisse de LDL cholestérol et des résultats à obtenir sur la probable diminution du risque cardiovasculaire, que les inhibiteurs de PCSK9, alirocumab et evolocumab, tiendront une place dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. <sup>[90]</sup> <sup>[91]</sup>

# **Bibliographie**

- 1) OMS (Organisation Mondiale de la Santé), [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/fr/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/fr/), consulté le 15/12/15
- 2) FERRIERES J, Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques, Elsevier Masson Endocrinologie-Nutrition, 10-368-F-50, 2010, p.1-8
- 3) HAS (Haute Autorité de Santé), Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines, juillet 2010, p.1-8
- 4) PERETTI C, et al, Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France métropolitaine, BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire), 24 septembre 2013, n°31, p.378-385
- 5) HAS (Haute Autorité de Santé), Pour un bon usage des statines, Communiqué de presse, 14 février 2013, [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1360516/frpour-un-bon-usage-des-statines?portal=r\\_1482172](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1360516/frpour-un-bon-usage-des-statines?portal=r_1482172), consulté le 23/02/2106
- 6) Wiki-SIDES, Circulation-Métabolisme. Item : Dyslipidémie, [http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:vasculaire:item\\_220:content](http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:vasculaire:item_220:content), consulté le 23/02/2016
- 7) HAS (Haute Autorité de Santé), Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge – En vue d'une fiche mémo, juin 2015, p. 1-19
- 8) HAS (Haute Autorité de Santé), Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique, septembre 2008, p. 1-106
- 9) Biochimiej, HMG CoA reductase, le cholestérol et les statines, Enseignement et recherche Biochimie Université d'Angers, Emmanuel Jaspard <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/6HMGcoAreductase/1HMGcoAreductase.htm>, consulté le 15/01/2016
- 10) GRIMALDI A, Dyslipidémie et athérogenèse, EMC référence, Elsevier Paris 2004, p. 38-40
- 11) M. PASCAUD et J. ROUFFY, Cholestérol, Encyclopédie Universalis, <http://www.universalis.fr/encyclopedie/cholesterol/>, consulté le 18/01/2016
- 12) MURRAY et al., Biochimie de Harper, 5ème édition, De Boeck, Bruxelles 2013, p. 152-153

- 13) GRIMALDI A, Dyslipidémie et athérogenèse, EMC référence, Elsevier Paris 2004, page 45-48
- 14) MASSY Z et al, Cholestérol et triglycerides, édition DOIN, 2004, p 3
- 15) DALLONGEVILLE J, Le métabolisme des lipoprotéines, Cahier Nutrition Diététique, 41,1,2006, p. 55-60
- 16) GAUTIER T, MASSON D, LAGROST L, Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL), Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 3, 2011, p. 267-272
- 17) BULTEL S., Régulation de la captation sélective des esters de cholestérol dans différents types cellulaires : implication d'un réseau complexe de protéines (SR-BI, apolipoprotéine E, lipoprotéine lipase...), [Thèse Pharmacie] Université de Lille 2, 2006, p 42-62
- 18) NYKJAER A., WILLNOW T., The low-density lipoprotein receptor gene family : a cellular Swiss army knife ?, Trends in Cell Biology, vol. 12 n°6, juin 2002, p. 273-280
- 19) ALBERTS et al, L'essentiel de la biologie cellulaire, Médecine Sciences Publications Lavoisier, 3<sup>ème</sup> édition, 2012, p.524-525
- 20) HAS (Haute Autorité de Santé), Dosage des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique – Rapport d'évaluation, septembre 2008, p. 24
- 21) FARNIER M et al., Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose, La Presse Médicale, juin 2013, p. 930-950
- 22) TURGEON R, BARRY A, PEARSON G, Hypercholestérolémie familiale – Révision du diagnostic, du dépistage et du traitement, Le médecin de famille canadien, vol 62, janvier 2016, p.4-10
- 23) HAS (Haute Autorité de Santé), Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique – Rapport d'évaluation, septembre 2008, p. 25-26
- 24) MASSY Z et al, Cholestérol et triglycérides, Edition DOIN, 2004, p 11-14
- 25) 123bio.net – Biologie et Recherche, Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanisme et prévention de l'athérosclérose, LEONI J., <http://www.123bio.net/revues/jleoni/2chap1.html>, consulté le 20/04/2016

- 26) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS), Prise en charge du patient dyslipidémique, mars 2005, p 8-12
- 27) European Society of Cardiology, Guidelines for the management of dyslipidaemias, European Heart Journal, 2011, p 1174-1178
- 28) RADERMECKER R, Traitement des dyslipidémies en 2014 : recommandations européennes versus américaines, Revue Médicale Suisse, août 2014, p.1534-1537
- 29) L'assurance maladie, Examens de suivi recommandés, Bilan lipidique, <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/examens-de-suivi-recommandes/bilan-lipidique.html>, consulté le 24/02/2016
- 30) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS), Prise en charge du patient dyslipidémique, mars 2005, p 26-29
- 31) TURPIN G et BRUCKERT E, Hypercholestérolémie, édition Masson, Paris, 1999, p 65-91
- 32) GRIMALDI A, Dyslipidémie et athérogenèse, EMC référence, Elsevier Paris 2004, page 159-190
- 33) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS), Prise en charge du patient dyslipidémique, mars 2005, p 30-34
- 34) JUBLANC C, GIRAL P, TURPIN G, L'ézétimibe comme complément des statines ?, La Presse Médicale, mars 2006, 35, p 487-494
- 35) VIDAL, RCP du 26/02/2016, Ezetimibe, <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=20628>, consulté le 30/03/2016
- 36) Prisme (Prévenir, et Soigner les Maladies Métaboliques et Endocriniennes) <http://www.prisme-endocrinologie.com/centre-de-ldl-apherese-55>, consulté le 5/04/2016
- 37) La Revue Prescrire, Rayons des nouveautés, Lomitapide <sup>(LOJUXTA®)</sup>, Mars 2015, Tome 35 n°377, p168-171
- 38) BESSELING J, SJOUKE B, KASTELEIN J, Screening and treatment of familial hypercholesterolemia – Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014), Atherosclerosis 241, 2015, p 597-606

- 39) EMA (European Medicines Agency), Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Kynamro (mipomersen) [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002429/WC500140678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002429/WC500140678.pdf), consulté le 5/04/2016
- 40) MEDSCAPE, Les résultats d'ACTIVATE sonnent-ils le glas des inhibiteurs de l'ACAT ?, 29 mars 2006
- 41) ABIFADEL M et al, Après le récepteur des LDL et l'apolipoprotéine B, l'hypercholestérolémie familiale révèle son troisième protagoniste : PCSK9, Annales d'endocrinologie 68, 2007, p138-146
- 42) McKENNEY J.M. et al, Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies, Journal of Clinical Lipidology, vol 9, n°2, avril 2015, p 170-186
- 43) CARIOU B, PCSK9 : une nouvelle cible pour le traitement de l'hypercholestérolémie, Médecine des maladies métaboliques, octobre 2013, vol 7 n°5, p 413-420
- 44) NORATA G. D., TIBOLLA G., CATAPANO A. L., PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia : promises and emerging challenges, Vascular Pharmacology, 2014, 103-111
- 45) FERRI N. et al, Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 (PCSK9) and high-density lipoprotein (HDL) metabolism : experimental animal models and clinical evidence, Translational Research, 2015, p.1-23
- 46) NIHAR R. DESAI, MARC S. SABATINE, PCSK9 inhibition in patients with hypercholesterolemia, Trends in Cardiovascular Medicine 25, 2015, 567-574
- 47) Slideshare, <http://fr.slideshare.net/DukeHeartCenter/11-roe-pcsk9-inhibitors>, consulté le 26/07/2016
- 48) FARNIER M., Les inhibiteurs de PCSK9, La lettre du cardiologue, n°478, octobre 2014, p16-19
- 49) CARIOU B, PCSK9 : la nouvelle arme anti-cholestérol, CORDIAM Recommandations Cœur, Diabète, Métabolisme, Janvier-Février 2015, p 22-27
- 50) KONRAD R. et al, Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents, Lipids in Health and Disease, 2011, p. 10-38



- 51) VERBEEK R., M. STOENKENBROEK R., KEES HOVINGH G., PCSK9 inhibitors : Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia, *European Journal of Pharmacology*, 2015, p. 38-47
- 52) JOSEPH L., ROBINSON J.G., Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition and the future of lipid lowering therapy, *Progress Cardiovascular Disease*, 58, 2015, p. 19-31
- 53) FERRIERES J., Les anti-PCSK9 : du nouveau pour traiter le risque cardiovasculaire, *Cardiologie-Cardinale*, vol 8, n°66, septembre 2014, p 187-194
- 54) DIXON D.L. et al, A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL-receptors, *Journal of Clinical Lipidology*, 2016
- 55) PACE-CME (Physician's Academy for Cardiovascular Education), <http://www.pace-cme.org/d/93/novel-therapies-for-the-prevention-of-atherosclerotic-vascular-disease>, consulté le 01/08/2016
- 56) Sanofi Aventis Canada, Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments, PRALUENT, 11 avril 2016, p1-66
- 57) Praluent (alirocumab) injection, Sanofi Regeneron, <https://www.praluenthcp.com/administration>, consulté le 12/08/2016
- 58) EMA (European Medicines Agency), Praluent : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du Produit), p 1-69 [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf), consulté le 2 août 2016
- 59) Mc KENNEY et al, Safety and efficacy of a monoclonal antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy, *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 59, n°25, p. 2344-2353
- 60) DEVITO F. et al, Focus on alirocumab : a PCSK9 antibody to treat hypercholesterolemia, *Pharmacological Research* 102, 2015, 168-175
- 61) STEIN E. et al, Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy : a phase 2 randomised controlled trial, *Lancet*, 2012, 380, p. 29-36

- 62) LUNVEN C. et al, A randomized study of the relative bioavailability, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects, *Cardiovascular Therapeutics* 32, 2014, p. 297-301
- 63) KEREIAKES D. et al, Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy : the ODYSSEY COMBO I study, *American Heart Journal*, vol. 167 n°6, p. 906-915.e13
- 64) CANNON C. et al, Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins : the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial, *European Heart Journal of European Society of Cardiology*, 2015, 36, p. 1186-1194
- 65) BAYS H. et al, Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies : ODYSSEY OPTIONS I randomized trial, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, 100, p. 3140-3148
- 66) KASTELAIN J. et al, ODYSSEY FH I and FH II : 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, *European Heart Journal of European Society of Cardiology*, 2015, 36, p. 2996-3003
- 67) ROBINSON J. et al, Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *The New England Journal of Medicine*, vol.372, n°16, april 16 2015, p. 1489-1499
- 68) MORIARTY P. et al, Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm : the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial, *Journal of Clinical Lipidology*, 2015, 9, p. 758-769
- 69) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), PRALUENT 75 mg solution injectable en stylo prérempli (60570108), [http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60570108](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60570108), consulté le 20/09/2016
- 70) EMA (European Medicines Agency), Repatha : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du Produit), p 1-73 [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf), consulté le 4/09/2016

- 71) Drugdevelopment-technology.com, <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/repatha-evolocumab-treatment-heterozygous-homozygous-familial-hypercholesterolemia/>, consulté le 4/09/2016
- 72) KOREN M. et al, Efficacy, safety and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study, The Lancet, vol 380, 2012, p.1995-2006
- 73) Amgen Canada, Monographie de produit avec renseignements destinés au patient, REPATHA, 10 septembre 2015, p.1-61
- 74) RAAL F. et al, PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, The lancet, vol 385, 2015, p.331-340
- 75) BLOM D. et al, A 52 week placebo controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia, The New England Journal of Medicine, 370,19, 2014,p.1809-1819
- 76) SABATINE M. et al, Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events, The New England Journal of Medicine, 372, 16, 2015, p. 1500-1509
- 77) ROBINSON J. et al, Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia The LAPLACE-2 randomized clinical trial, The Journal of the American Medical Association, 311, 18, 2014, p.1870-1882
- 78) KOREN M. et al, Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia The MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab, Journal of the American College of cardiology, 2014, vol.63, n°23, p.2531-2540
- 79) STROES E. et al, Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab, Journal of the American College of Cardiology, vol.63, n°23, 2014, p.2541-2548
- 80) PAGE M., WATTS G., Evolocumab in treatment of dyslipidemia : pre-clinical and clinical pharmacology, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 11(9), 2015, p.1505-1515

- 81) LANGSLET G., EMERY M. et WASSERMAN S., Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia, Expert review of Cardiovascular Therapy, 13(5), 2015, p. 477-488
- 82) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), Repatha solution injectable en stylo prérempli (60966449), [http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60966449](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60966449), consulté le 20/09/2016
- 83) NSFA (Nouvelle Société Française d'Athérosclérose), <http://www.nsfa.asso.fr/chercheurs/ressources-medicales/biologie/la-superiorite-de-la-mesure-des-apo-b-et-apo-i-par-rapport?language=fr>, consulté le 2/10/2016
- 84) KOREN M. et al, Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia. 52 weeks results from the open-label study of long-term evaluation against LDL-C (OSLER) randomized trial, Circulation, 2014, 129, p.234-243
- 85) KOLODZIEJCZAK M. et NAVARESE E., Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature, Atherosclerosis (247), 2016, p.189-192
- 86) La Revue PRESCRIRE, Evolocumab (Repatha®) Un « mab » dans l'hypercholestérolémie : pas d'efficacité clinique démontrée, Mai 2016, tome 36, n°391, p. 326-332
- 87) HAS (Haute Autorité de Santé) – Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, Commission de Transparence, Avis 20 avril 2016 Alirocumab, p.1-25
- 88) HAS (Haute Autorité de Santé) – Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, Commission de Transparence, Avis 16 décembre 2015 Evolocumab, p.1-33
- 89) eVIDAL, Vidal Recos, Recommandations sur les dyslipidémies, <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1469>, consulté le 29/01/17
- 90) MEDSCAPE, Pfizer arrête le développement de son inhibiteur PCSK9 bococizumab et les essais en cours, publié le 2 novembre 2016
- 91) PFIZER, <http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-discontinues-global-development-of-bococizumab-its-investigational-pcsk9-inhibitor>, consulté le 28/12/16



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : .....HANNEBIQUE..... CLAIRE.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 | 10 | 2017 à 18h15. Amphithéâtre ou salle : .....CURIE.....  
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : .....FRIMAT..... Prénom : .....BRUNO.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 10/1/17  
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : .....G. AESSIER..... Prénom : .....Bernard.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 10-01-2017  
Signature:

Pr Bernard AESSIER  
P.U. P.H.

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : HANNEBIQUE**  
**Prénom : CLAIRE**

**Titre de la thèse : Nouveau traitement pour faire baisser le cholestérol :  
place aux anti-PCSK9**

**Mots-clés :**  
**Hypercholestérolémie familiale, cholestérol, statine, PCSK9, anticorps anti-PCSK9, alirocumab, evolocumab, risque cardiovasculaire**

---

**Résumé :**

**L'hypercholestérolémie fait partie des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires qui sont une des premières causes de mortalité en France. L'hypercholestérolémie familiale (ou de type IIa) est un type d'hypercholestérolémie qui touche 1 naissance sur 500 et qui présente des taux très élevés de LDL cholestérol et s'accompagne de complications cardiovasculaires précoces et sévères. Actuellement la famille des statines est la classe la plus utilisée pour traiter l'hypercholestérolémie. En 2003, des chercheurs ont découvert la PCSK9, une protéine qui agit sur le recyclage des récepteurs au LDL et des anticorps anti-PCSK9 ont été développés. Les résultats des essais cliniques sont probants avec une diminution en moyenne d'environ 45% du taux de LDL cholestérol. Les anticorps anti-PCSK9 présentent des résultats d'efficacité et de sécurité satisfaisants. Pour avoir un positionnement clair de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique et conclure ainsi sur leur cadre de prescription, il est important d'obtenir des données de morbi-mortalité qui restent encore à obtenir durant l'année 2017.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie - Université Lille 2 Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesseur(s) :** Monsieur FRIMAT Bruno, Maître de conférence - Université de Lille 2, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur THOLLIEZ Eric, Docteur en pharmacie, Pharmacien adjoint à Pernes en Artois