

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

**Soutenue publiquement le 26 octobre 2018
Par Mlle RENARD Juliette**

**APPORT DES NOUVEAUX HYPOCHOLESTEROLEMIANTS DANS LA
PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE ET DU
RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

Membres du jury :

Président : Monsieur Carnoy Christophe
Maitre de conférence en Immunologie – Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Brousseau Thierry
Professeur de Biochimie – Université de Lille
Praticien hospitalier au CBP de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Sautières Jean-Luc
Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Boussois



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El 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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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 Française	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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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

Au Professeur **Thierry Brousseau**,

Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de l'écriture de cette thèse. Merci pour vos enseignements de Biochimie qui m'ont influencée dans le choix de mon sujet de thèse. J'ai pour vous un grand respect.

Au Professeur **Christophe Carnoy**,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je garde un très bon souvenir des cours que vous nous avez dispensés tout au long du cursus universitaire.

A mon titulaire, Monsieur **Jean Luc Sautières**,

Merci de faire partie de mon jury de thèse et d'être présent au quotidien. Merci aussi d'avoir toujours accepté de me laisser du temps pour préparer ma thèse lorsque j'en ai eu besoin.

A mes **parents**,

Merci pour votre soutien sans faille qui a été comme un roc pour moi. Vous avez toujours tout fait pour que je ne manque de rien et vous avez participé à ma réussite. Je ne vous remercierai jamais assez. Vous êtes exceptionnels et je suis fière d'être votre fille, je vous aime.

A mon frère **Théo**,

Mon colocataire. Tu as contribué à ce que mes années lilloises soit un pur bonheur. Tu m'as accompagnée toutes ces années et je t'en remercie. C'est maintenant à toi de terminer ces années supérieures, je te souhaite le meilleur. Je serai toujours là pour toi.

A ma merveilleuse **famille**,

J'ai pu compter sur chacun d'entre vous et je sais que vous serez toujours là pour moi. Merci pour tout.

A **Alexandre**,

Mon compagnon depuis maintenant deux ans. Merci pour ta présence, ton soutien, ta patience et ton amour.

A **Quentin, Geoffrey, Steeve et Firas**,

Vous m'avez accompagnée pendant toutes ces années : travail, mais aussi soirées et...belotes ! Merci pour ces moments inoubliables, vous êtes géniaux !

A mes **collègues de travail**, merci pour la motivation et la bonne humeur chaque jour.

A mes **amis**, qui m'ont toujours encouragée.

Table des matières

Table des matières	7
Glossaire	10
Introduction.....	12
<u>Partie 1</u> : Cholestérol et risque cardiovasculaire	13
I. Lipides et dyslipidémies	13
A. Les lipides	13
1. Définition et origine	13
2. Structures et fonctions	13
3. Digestion et absorption	14
B. Les lipoprotéines	15
1. Rôle et structure.....	15
2. Classification	15
a. Les chylomicrons.....	16
b. Les VLDL.....	16
c. Les LDL	17
d. Les HDL.....	17
C. Les apolipoprotéines	17
D. Le cholestérol.....	18
1. Origines.....	18
2. Synthèse/Réabsorption/ Excrétion.....	19
a. Synthèse.....	19
b. Réabsorption et excrétion.....	19
3. Régulation	20
4. Récepteurs de LDL	20
a. Rôles	20
b. Capture et recyclage	20
c. Régulation de la synthèse des récepteurs de LDL.....	21
E. Dyslipidémies	21
1. Définition	21
2. Diagnostic	22
3. Classification	22
4. Prévalence	23
II. L'athérosclérose	25
A. Définition	25
B. Localisation	25
C. Mécanisme.....	26
III. Pathologies liée à l'athérosclérose.....	29
A. Données épidémiologiques de 2012 à 2014.....	29
B. Manifestations cliniques	32
1. AVC.....	32
2. Maladies coronaires.....	34
3. AOMI.....	36
IV. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	38
A. Facteur de risque	38
1. Non modifiables	38
a. Age	38
b. Sexe	38
c. Antécédents personnels et familiaux.....	38
2. Modifiables.....	39
a. Consommation de tabac.....	39

b. Alcool.....	39
d. HTA permanente	40
e. Le stress	40
f. L'obésité abdominale / Indice de masse corporelle.....	40
g. Diabète (de type 1 et 2).....	40
h. Dyslipidémie	40
i. HDL cholestérol	41
B. Risque cardiovasculaire	41
V. Hypercholestérolémie familiale	43
A. Définition	43
1. Classification	43
2. Causes	44
B. Epidémiologie.....	47
C. Pronostic	47
D. Diagnostic	47
1. Critères cliniques diagnostiques	48
2. Critères biologiques diagnostiques	50
3. Diagnostic génétique.....	51
VI. Prise en charge des hypercholestérolémies familiales	54
A. Règles hygiéno-diététiques	54
B. Traitements conventionnels hypolipémiants	55
1. Statines	55
2. Ezetimibe (Ezetrol®).....	59
3. Cholestyramine (Questran®)	60
4. Aphérèse.....	61
C. Nouveaux traitements : les anticorps monoclonaux.....	63
1. Immunité acquise	63
2. Structure et spécificité d'un anticorps	63
3. Production	64
4. Anticorps monoclonal.....	65
Partie n°2 :	68
Une nouvelle stratégie, les anticorps monoclonaux anti PCSK9.....	68
I. Généralités sur PCSK9	68
A. Présentation du gène PCSK9	68
B. Rôle de PCSK9	68
C. Régulation de PCSK9	69
D. Inhibition de PCSK9	69
E. Les molécules	71
II. Alirocumab Praluent® par Sanofi Regeneron	72
A. Composition et présentation.....	72
B. Indications	72
C. Posologie et mode d'administration	73
D. Contre-indications	73
E. Interactions médicamenteuses.....	73
F. Mise en garde et précautions d'emploi.....	74
G. Effets indésirables.....	74
H. Populations particulières	74
1. Population pédiatrique	74
2. Personnes âgées	74
3. Personnes en surpoids	74
4. Insuffisance hépatique	74
5. Insuffisance rénale	75
6. Grossesse et allaitement.....	75

I. Surdosage	75
J. Propriétés pharmacocinétiques	76
K. Utilisation	76
L. Condition de prescription	77
III. Evolocumab Repatha® par Amgen	77
A. Composition et présentation	77
B. Indications	78
C. Posologie et mode d'administration	79
D. Contre-indications	79
E. Interactions médicamenteuses	79
F. Mise en garde et précautions d'emploi	80
G. Effets indésirables	80
H. Populations particulières	80
1. Population pédiatrique	80
2. Personnes âgées	80
3. Insuffisance hépatique	80
4. Insuffisance rénale	81
5. Grossesse et allaitement	81
I. Surdosage	81
J. Propriétés pharmacocinétiques	81
K. Utilisation	82
L. Condition de prescription	83
IV. Comparaison des RCP Praluent® / Repatha®	83
V. Praluent® et Repatha®, modes d'administration	84
A. Principe d'utilisation du stylo pré-rempli	84
B. Principe d'utilisation de la seringue pré-remplie	86
C. Principe d'utilisation de la mini pompe automatique avec cartouche	88
VI. Les études	92
A. Praluent® et ODYSSEY	92
B. Repatha® et PROFICIO	104
C. Comparaison des programmes ODYSSEY / PROFICIO	113
Conclusion	115
Annexes	116
Bibliographie	192

Glossaire

Ac = Anticorps
Ag = Antigène
AG = Acide Gras
AIT = Accident Ischémique Transitoire
ALAT = Alanine Aminotransférase
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
AOMI = Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ApoB = Apoprotéine B
ASAT = Aspartame Aminotransférase
ATCD = Antécédent
ATP = Adénosine Tri Phosphate
AVC = Accident Vasculaire Cérébral
CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein
CI = Contre-Indication
CML = Cellule Musculaire Lisse
CO = Contraceptifs Oraux
CPK = Créatine PhosphoKinase
CT = Cholestérol Total
CV = Cardiovasculaire
CYP 450 = Cytochrome P450
DASRI = Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
EI = Effet Indésirable
HAS = Haute Autorité de Santé
HDL = High Density Lipoprotein
HF = Hypercholestérolémie Familiale
HFhe = Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote
HFho = Hypercholestérolémie Familiale Homozygote
HMGCoA réductase = 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoEnzymeA réductase
HS = Hypersensibilité
HTA = Hypertension Artérielle
IDL = Intermediate Density Lipoprotein
IDM = Infarctus Du Myocarde
IH = Insuffisance Hépatique
IM = Interaction Médicamenteuse
IMC = Indice de Masse Corporelle
IR = Insuffisance Rénale
LB = Lymphocyte B
LDL = Low Density Lipoprotein
LDL-R = Récepteur de LDL
LPL = LipoProtéine Lipase
MEC = Matrice Extra Cellulaire
NPC1 = Niemann-Pick C de type 1
NPC1L1 = Niemann-Pick C de type 1 Like 1
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PA = Pression Artérielle
PCSK9 = Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
PPAR α = Récepteurs Activés par les Proliférateurs des Peroxysomes alpha
RCP = Résumé des Caractéristiques de Produit
SC = Sous Cutané

SCA = Syndrome Coronarien Aigu
SCORE = Systematic Coronary Risk Evaluation
SREBP = Sterol Regulatory Element Binding Protein
TG = Triglycérides
TS = Transaminases
TT = Traitement
VLDL = Very Low Density Lipoprotein

Introduction^[1]

Les maladies cardiovasculaires (CV) sont aujourd'hui la deuxième cause de décès en France (la première étant les tumeurs) et sont responsables de 17,5 millions de décès dans le monde en 2012 (représentant 30% des décès dans le monde cette année là).

La prise en charge des maladies CV s'améliore au fil des années mais leur incidence augmente constamment.

On sait déjà que pour limiter leur incidence, il faut réduire au maximum les facteurs de risque, en particulier les dyslipidémies (augmentation du LDL-C et/ou triglycérides et/ou diminution du HDL-C) qui jouent un rôle majeur dans le phénomène d'athérosclérose.

Mais les dyslipidémies ne représentent pas seulement un facteur de risque du sujet plus âgé avec une mauvaise hygiène de vie. Il existe également des hypercholestérolémies qui sont d'origine génétique et qui touchent le sujet dès sa naissance : les hypercholestérolémies familiales.

C'est la maladie génétique la plus répandue mais elle est trop peu connue et diagnostiquée en France.

Des traitements connus depuis des années sont mis en place afin de lutter contre l'augmentation pathologique du LDL-C, mais ils ne sont parfois pas suffisants.

Le développement d'une nouvelle classe thérapeutique dans ce domaine fera peut être ses preuves quant à la diminution de cette concentration de LDL-C.

Ce sont des anticorps monoclonaux appartenant à la classe des inhibiteurs de PCSK9 (Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9).

Nous ferons d'abord un point sur les lipides et les maladies CV, puis nous nous rappellerons les traitements connus permettant la prise en charge actuelle des hypercholestérolémies familiales, pour finir sur la nouvelle thérapeutique des anti-PCSK9.

Partie 1 : Cholestérol et risque cardiovasculaire

I. Lipides et dyslipidémies^[2]

A. Les lipides

1. Définition et origine

Les lipides, du grec « lipos » = graisse, constituent les corps gras. Ils sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques tels que l'alcool.

Les lipides sont un carburant très énergétique pour les cellules. Leur catabolisme libère une grande quantité d'ATP (Adénosine Triphosphate). Ils représentent également l'un des composants essentiels des membranes cellulaires (sous forme de phospholipides).

Ils proviennent de deux origines :

- d'origine endogène avec une synthèse par le foie, qui a un rôle important dans le métabolisme lipidique (surtout dans la lipogenèse hépatique).
- d'origine exogène : les lipides sont présents dans la plupart des aliments (lait, fromage, charcuterie, chocolat), aussi dans certains fruits, dans la viande (tissu adipeux), dans les œufs (le jaune). La plus grosse partie de lipides retrouvée dans l'alimentation reste tout de même celle sous forme industrielle avec des lipides extraits de végétaux (huiles d'olive, de tournesol, d'arachide...) ou d'animaux (beurre, crème...)

2. Structures et fonctions

Il existe trois grands types de lipides tous constitués d'acides gras :

- le cholestérol estérifié
- les triglycérides
- les phospholipides

Les acides gras sont constitués d'une chaîne carbonée, le dernier carbone de la chaîne portant une fonction acide COOH. La partie terminale acide est hydrophile alors que le reste de la chaîne est hydrophobe.

Il existe des acides gras dits « essentiels », ce sont des acides gras qui ne sont pas synthétisés par l'organisme et qui doivent absolument être amenés par l'alimentation : l'acide linoléique et l'acide linoléique.

- Le cholestérol estérifié :

Le cholestérol existe sous forme libre ou sous forme estérifiée. Le cholestérol estérifié est constitué d'un acide gras associé au cholestérol libre.

Le cholestérol est la molécule de base de nombreuses synthèses de l'organisme :

- le foie synthétise les acides biliaires qui facilitent la digestion et l'absorption des graisses à partir du cholestérol.
- dans les glandes surrénales, le cholestérol est la base pour la synthèse des hormones surrénaliennes telles que l'aldostérone, le cortisol..
- dans les glandes sexuelles, le cholestérol est le précurseur des hormones sexuelles telles que la testostérone (homme), la progestérone et les oestrogènes (femme).
- au niveau cutané et sous l'influence des UV, le cholestérol permet la synthèse de vitamine D.
- il participe, tout comme les phospholipides, à la structure des membranes cellulaires.

- Les triglycérides :

Ils représentent 95% des graisses alimentaires. Ils sont constitués d'un glycérol (molécule à 3 carbones, chacun porteur d'une fonction alcool OH) associé à 3 acides gras.

Selon le nombre d'acides gras fixés sur le glycérol, on distingue :

- les monoglycérides
- les diglycérides
- les TG

Leur fonction est de mettre de l'énergie à disposition des cellules grâce à l'hydrolyse des TG en acides gras.

Ils sont stockés en grande partie dans les cellules adipeuses et permettent la protection mécanique des organes (avec le tissu adipeux viscéral) et participent à l'isolation thermique du corps (avec le tissu adipeux sous cutané).

- Les phospholipides :

Ils sont constitués d'un glycérol associé à 2 acides gras + acide phosphorique.

Ils possèdent un pôle hydrophile grâce à l'acide phosphorique et un pôle hydrophobe : ce qui leur permet d'être dissouts et transportés en milieu aqueux.

Ils représentent le composant majeur des membranes cellulaires qui permettent un échange de substances ciblé et sélectif avec leur environnement.

3. Digestion et absorption

Avant d'être absorbés et de rejoindre la circulation sanguine, les lipides de l'alimentation doivent subir des transformations et être dégradés en composés élémentaires (AG, glycérol et cholestérol libre).

Cette dégradation est possible grâce aux lipases pancréatiques au niveau intestinal.

Les TG vont être décomposés en monoglycérides + AG par la lipase pancréatique.

Les PL vont être décomposés en AG par la lipase pancréatique.

Le cholestérol estérifié va être décomposé en cholestérol libre + AG par la cholestérol estérase pancréatique.

Au niveau de l'absorption :

Le glycérol, les AG, et le cholestérol issus de la dégradation des lipides sous l'action des enzymes digestives sont captés par les entérocytes.

Une fois la membrane des entérocytes passée, ceux-ci resynthétisent des TG à partir du glycérol et d'une partie des AG et réestérifient une grande partie du cholestérol.

B. Les lipoprotéines^[3]

1. Rôle et structure

Les lipides, insolubles dans l'eau, le sont également dans le sang.

Dans la circulation sanguine, si les lipides issus de la digestion restaient sous leur forme de base, ils n'atteindraient pas les cellules. C'est pour cela que l'organisme va associer les lipides à des protéines (elles, solubles) afin que ceux-ci soient transportés.

On les appelle apolipoprotéines : elles servent de transporteur et leur synthèse est essentiellement hépatique et intestinale.

Les lipides circulent donc dans le sang sous forme de lipoprotéines, composées d'une partie lipidique (hydrophobe) et d'une partie protéique (hydrophile).

Les lipoprotéines sont toutes constituées par :

- un noyau central hydrophobe qui contient du cholestérol estérifié et des TG en quantités variables
- une enveloppe périphérique hydrophile composée de cholestérol libre, d'apolipoprotéines et de phospholipides (avec leur partie hydrophobe vers l'intérieur et leur partie hydrophile vers l'extérieur)

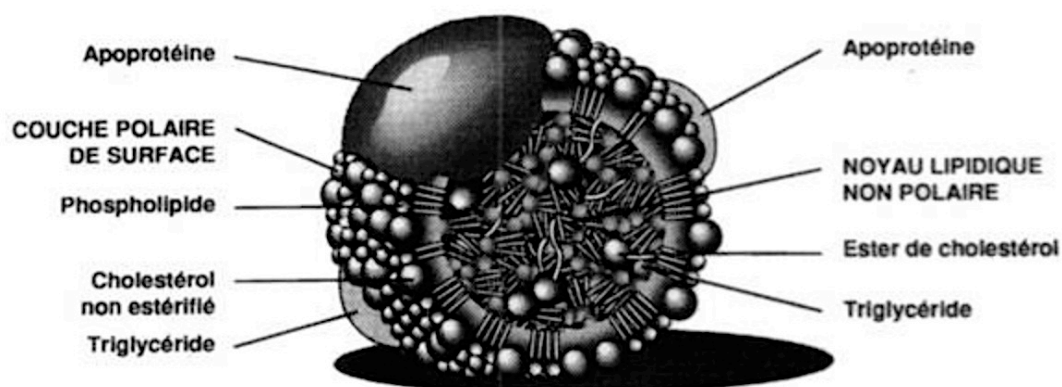


Figure 1 : Structure d'une lipoprotéine^[3]

2. Classification

Les lipoprotéines peuvent être classées selon leur densité :

- Chylomicrons qui sont les lipoprotéines les moins denses
- VLDL (Very Low Density Lipoprotein)
- IDL (Intermediate Density Lipoprotein)
- LDL (Low Density Lipoprotein)
- HDL (High Density Lipoprotein)

Elles peuvent aussi être classées selon leur taille qui varie en sens inverse de leur densité, avec les chylomicrons représentant les lipoprotéines les plus larges et les HDL les plus petites.

Il existe aussi la lipoprotéine (a) qui est une lipoprotéine classée à part : c'est une molécule de LDL associée à l'apolipoprotéine B100 qui est-elle même liée à une molécule d'apolipoprotéine (a).

a. Les chylomicrons

Suite à l'absorption intestinale des graisses alimentaires, les entérocytes synthétisent les chylomicrons en associant des lipides (en majorité des TG (85%), et en moindres quantités des phospholipides et cholestérol) à des apolipoprotéines.

Ce sont les lipoprotéines les moins denses en raison de leur concentration en TG.

L'association ne passe pas directement dans la circulation sanguine mais est excrétée dans les canaux chylifères de la circulation lymphatique (circulation qui rejoint la circulation sanguine au niveau de la veine sous clavière gauche).

Leur temps de séjour au niveau de la circulation sanguine est faible (environ 30 minutes).

La lipoprotéine lipase (enzyme synthétisée principalement par les tissus adipeux et musculaires) hydrolyse les TG des chylomicrons en AG libres qui seront stockés dans les cellules adipeuses et musculaires.

Les chylomicrons restant sont appelés chylomicrons « remnants » et sont appauvris en TG. Ils seront dégradés dans les hépatocytes sous l'action d'une lipase hépatique pour former du glycérol et des AG.

⇒ Le rôle principal des chylomicrons est de transporter les TG de l'alimentation et on ne les retrouve normalement qu'en période post prandiale.

b. Les VLDL

Elles sont composées de TG (55%) et de cholestérol (20%).

Les hépatocytes synthétisent en continu les VLDL, ce qui permet à l'organisme d'avoir une sécrétion permanente de TG.

Suite à la libération par le foie, les VLDL sont déversées dans la circulation sanguine et seront dégradées par la lipoprotéine lipase afin de s'appauvrir en TG tout en conservant leur cholestérol.

Les AG issus de la dégradation des VLDL sont utilisés par les tissus à des fins énergétiques.

Au cours de leur hydrolyse, les VLDL diminuent en diamètre et leur densité s'élève : on obtient des IDL.

A partir de là, deux voies s'offrent aux IDL :

- retourner au foie afin d'éliminer ce qui leur reste en cholestérol
- être dégradées en perdant encore plus de TG et se transformer en LDL

⇒ Le rôle principal des VLDL est d'assurer le transport des TG de synthèse endogène aux tissus périphériques.

c. Les LDL

Elles représentent les produits terminaux du catabolisme plasmatique des VLDL et IDL et sont très riches en cholestérol (60%) avec peu de TG (10%). Elles représentent 5% des lipoprotéines circulantes.

Grâce à l'apolipoprotéine B100, les LDL se fixent au récepteur des LDL et sont captées par les cellules de l'organisme ainsi que par les hépatocytes où elles sont dégradées afin de former des AG et du cholestérol libre.

⇒ Les LDL constituent la forme de transport du cholestérol vers les cellules.

d. Les HDL

Ce sont les lipoprotéines les plus petites et les plus denses. Elles représentent 35% des lipoprotéines circulantes et sont composées de cholestérol (40%), de phospholipides (45%) et d'apolipoprotéines.

Elles sont synthétisées par les hépatocytes mais également à partir des chylomicrons et des VLDL.

Les HDL s'enrichissent progressivement en cholestérol capté au niveau des cellules périphériques et transportent ce cholestérol jusqu'aux hépatocytes (où elles sont reconnues par l'apo A-I). Ce cholestérol sera soit réutilisé et redistribué à d'autres cellules, soit éliminé par voie biliaire.

⇒ Les HDL jouent un vrai rôle de « pompe à cholestérol » : elles captent le cholestérol libre des tissus périphériques en excès pour assurer son retour au foie afin qu'il soit dégradé et éliminé ou redistribué à d'autres cellules.

C. Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont des protéines présentes à la surface des lipoprotéines. Elles sont de poids moléculaire variable et sont regroupées par famille de A à H dans lesquelles on distingue des sous classes.

C'est grâce à elles que les lipoprotéines se fixent aux récepteurs spécifiques membranaires : elles jouent un rôle dans la distribution tissulaire des lipides.

Elles ont également un rôle dans la régulation métabolique. En effet, elles agissent comme cofacteur et/ou activateur de nombreuses enzymes plasmatiques et servent de ligands pour les récepteurs cellulaires aux lipoprotéines.

Elles assurent également la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation.

Selon les tâches à accomplir, l'organisme utilise différentes lipoprotéines qui se distinguent par leur apolipoprotéine :

Apolipoprotéines	Abréviation	Lipoprotéines
Apolipoprotéine B	Apo B48, B100	Chylomicron, Chylomicron remnant, VLDL, IDL, LDL
Apolipoprotéine A	Apo A-I	HDL
Apolipoprotéine C	Apo C	Chylomicron, VLDL
Apolipoprotéine E	Apo E	IDL
Apolipoprotéine (a)	Apo (a)	Lp(a)

L'apolipoprotéine B100 est l'apoprotéine principale des VLDL et LDL.
 L'apolipoprotéine B48, celle des chylomicrons.
 Les apolipoprotéines A-I, A-II, celles des HDL.

⇒ Synthèse :

Lipoprotéine	Origine	Taille (nm)	Densité	Composi- tion en lipides	Apolipoprotéines	
					Majeure	Autres
Chylomicrons	Intestin	100 - 1,000	< 0,95	85% TG	B48	A-I
Chylomicrons remnants	Dérivés des chylomicrons	30 - 80	0,95 - 1,006	60% TG 20% chol	B48, E	A-I, A-IV
VLDL	Foie	40 - 50	< 1,006	55% TG 20% chol	B100	A-I, A-IV
IDL	Dérivés des VLDL	25 - 30	1,006 - 1,019	35% TG 25% chol	B100, E	
LDL	Dérivés des IDL	20 - 25	1,019 - 1,063	10% TG 60% chol	B100	
HDL	Foie, intestin	6 - 10	1,063 - 1,210	5% TG 20% chol 25% PL	A-I, A-II	A-IV
Lp (a)	Foie	25	1,051 - 1,082	5% TG 60% chol	B100,(a)	

D. Le cholestérol^{[4][5][6][7]}

1. Origines

1/3 de notre cholestérol nous est apporté par l'alimentation (source exogène). Les 2/3 restants sont synthétisés par l'organisme (source endogène).

- Cholestérol exogène

L'apport alimentaire en cholestérol est le plus souvent compris entre 300 et 800 mg par jour selon les individus, mais seule une moyenne de 55% de ce cholestérol est absorbée au niveau intestinal. Il existe une grande variabilité individuelle de ce pourcentage (de 20 à 80%).

- Cholestérol endogène

L'essentiel de la synthèse endogène vient des hépatocytes, le reste provenant des cellules intestinales, des glandes surrénales, des ovaires et des testicules.

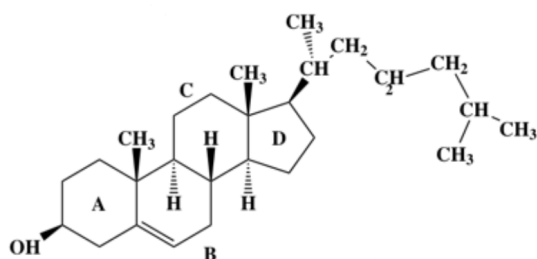


Figure 2 : Structure du cholestérol^[5]

2. Synthèse/Réabsorption/ Excrétion^[8]

a. Synthèse

L'acétyl-coenzyme A est le précurseur de la synthèse du cholestérol. Il est ensuite condensé en hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A en deux étapes.

L'HMG-CoA est ensuite transformé en mévalonate par une enzyme qui est la HMG-CoA réductase. S'en suit ensuite une série de réactions chimiques et enzymatiques conduisant à la synthèse du cholestérol endogène.

On compte en totalité 25 étapes.

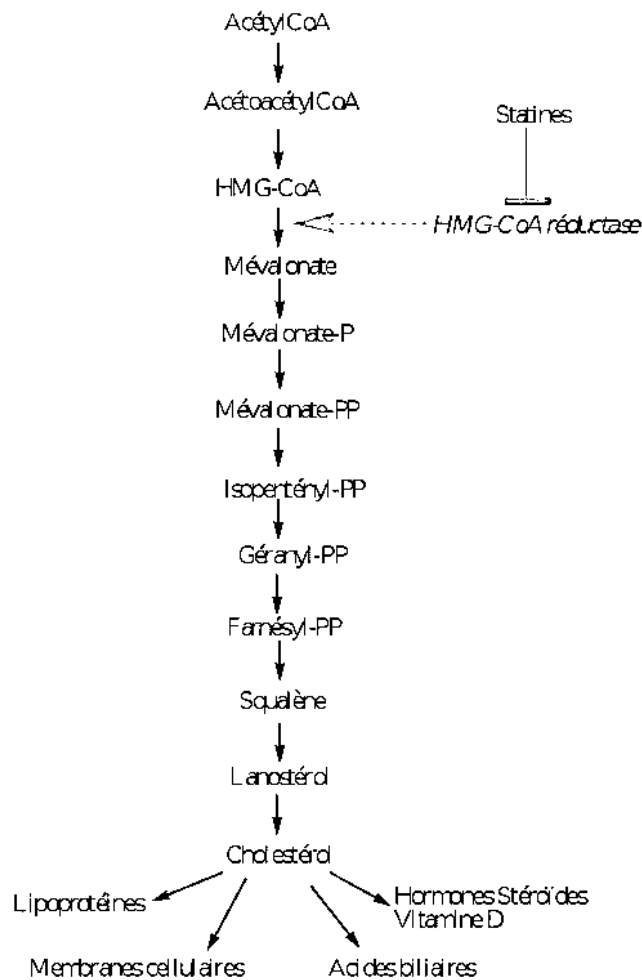


Figure 3 : Synthèse du cholestérol^[6]

b. Réabsorption et excrétion

Le cholestérol va être réabsorbé sous forme d'acides biliaires (97%).

En effet, les acides biliaires sont les produits du catabolisme du cholestérol. Ils sont formés dans le foie, et stockés dans la vésicule biliaire pour être libérés dans l'intestin afin de favoriser la digestion des graisses et l'assimilation des vitamines liposolubles.

Les 3% restants sont eux éliminés dans les fèces.

Le cholestérol libre en excès est aussi éliminé dans la bile par le foie. Celui-ci est soit éliminé dans les fèces, soit réabsorbé avec un retour au foie.

3. Régulation

Le foie est le principal organe régulateur de la concentration de cholestérol en assurant un équilibre entre la synthèse et le catabolisme de celui-ci et en modulant les deux sources d'approvisionnement :

- l'activité de l'HMG-CoA réductase est régulée par la concentration de cholestérol dans la cellule : s'il y a une trop grosse concentration de cholestérol, l'HMG-CoA réductase subira un rétrocontrôle négatif afin de ne pas synthétiser encore plus de cholestérol.
- le nombre de récepteurs de l'apo B100 des LDL est aussi régulé pour la captation du cholestérol circulant : s'il y a une grosse quantité de LDL circulants, les hépatocytes fabriquent plus de récepteurs de LDL afin de les recapter et inversement.

4. Récepteurs de LDL

a. Rôles

Les récepteurs de LDL sont des protéines à la surface de différents types de cellules de l'organisme. C'est grâce à eux que les LDL pénètrent dans les cellules et ils permettent la régulation de la concentration de cholestérol dans celles-ci.

Si une cellule a besoin de cholestérol, elle produira des récepteurs de LDL à sa surface, ce qui permettra à celui-ci d'entrer dans la cellule. Au contraire, si la cellule a une concentration de cholestérol suffisante, elle cessera de produire les récepteurs de LDL.

Les récepteurs de LDL permettent également la régulation de la concentration sanguine de cholestérol. Ils sont retrouvés abondamment sur les hépatocytes et le nombre de récepteurs à la surface de ceux-ci détermine la proportion de LDL qui sera éliminée du sang : plus il y a de récepteurs, plus le LDL sera capté et ceci engendrera une diminution du cholestérol circulant, et inversement.

b. Capture et recyclage

Les LDL sont captés par les cellules portant à leur surface membranaire des récepteurs spécifiques aux LDL.

Ces récepteurs reconnaissent l'apo B100 des LDL et la fixent de façon spécifique avec une grande affinité.

Se met alors en place le phénomène d'endocytose qui permet aux hépatocytes de capter les LDL :

- les LDL se fixent au récepteur sur la surface cellulaire
- la membrane s'invagine afin de former une vésicule de clathrine (protéine structurelle)
- la vésicule se joint alors à un lysosome afin de dégrader les LDL et libérer les lipides dont le cholestérol
- le récepteur est alors recyclé à la surface de la cellule pour se lier à une autre LDL circulante

c. Régulation de la synthèse des récepteurs de LDL

Il existe dans la cellule ce qu'on appelle un switch qui active la production de récepteurs des LDL sur « On-Off » : ce switch correspond à une paire de protéines appelée Sterol Regulatory Element Binding Proteins (SREBPs).

Lorsqu'une cellule se retrouve avec une concentration de cholestérol faible, les SREBPs sont clivées pour libérer un fragment soluble qui va se lier à l'ADN de la cellule et activer le gène codant les récepteurs des LDL, permettant ainsi leur production.

Le fragment soluble active également le gène codant pour la HMG-CoA réductase ainsi que toutes les autres enzymes de la synthèse du cholestérol endogène.

L'action des SREBPs est bloquée lorsque la cible a suffisamment de cholestérol.

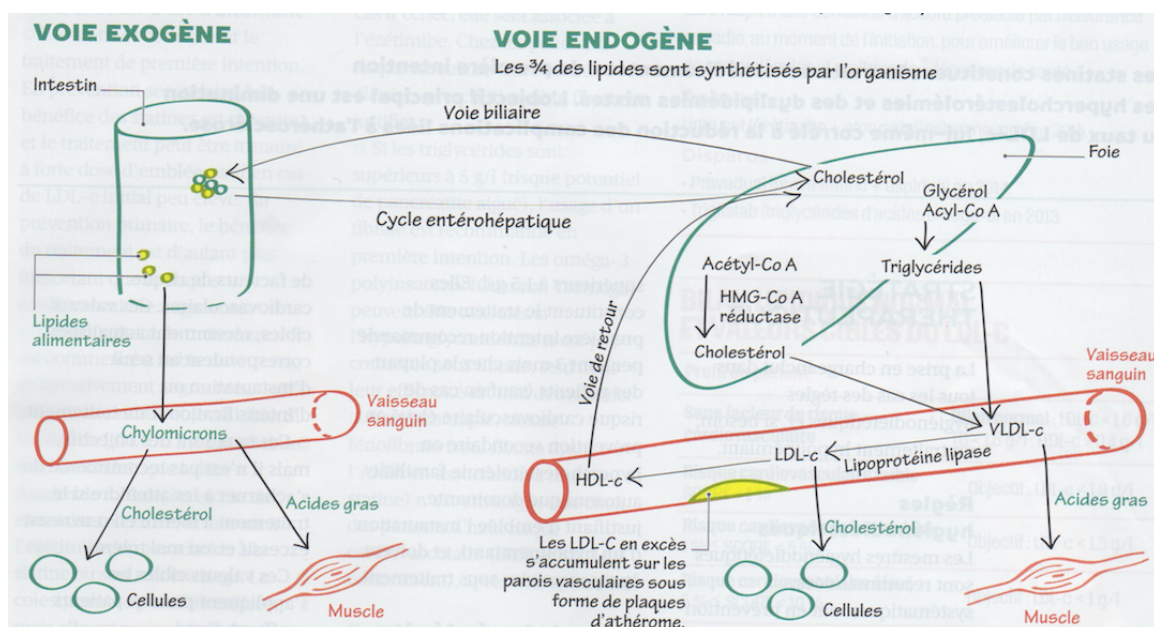


Figure 4 : Régulation de la synthèse du cholestérol^[7]

E. Dyslipidémies^{[2][9]}

1. Définition

Les dyslipidémies sont des anomalies qualitatives ou quantitatives de la concentration sanguine de lipides. Quantitativement, cela peut être une augmentation du cholestérol total (CT) ou de ses fractions : LDL-C ou HDL-C, ou des triglycérides (TG), ou des lipoprotéines, VLDL et chylomicrons.

Les dyslipidémies peuvent être primaires ou secondaires :

- Les dyslipidémies secondaires sont les dyslipidémies qui sont dues à des dysfonctionnements tissulaires ou hormonaux (pathologies comme le diabète, les dysfonctionnements thyroïdiens, les troubles hépatobiliaires, syndrome de Cushing, les syndromes néphrotiques) ou qui font suite à une alimentation riche en cholestérol, graisses saturées, glucides (obésité), à une consommation d'alcool ou suite à une iatrogénie (par exemple, après une prise de contraceptifs oraux (CO), de corticoïdes, de produits de contrastes iodés, de rétinoïdes, de diurétiques thiazidiques, et de β bloquants). La grossesse et la ménopause sont également des facteurs favorisants par la variation des concentrations d'hormones.

Le traitement de ces dyslipidémies consiste donc à traiter la cause primaire et non la mise en place en première intention d'un traitement hypocholestérolémiant.

- Les dyslipidémies primaires sont les dyslipidémies d'origine génétique. Elles peuvent éventuellement être modulées par l'environnement et ici, on traite la dyslipidémie en première intention.

2. Diagnostic

Le diagnostic se fait à partir de l'exploration d'une anomalie lipidique réalisée sur un prélèvement sanguin à jeun depuis au moins 12 heures avec un dosage sérique des principaux lipides : cholestérol, TG, HDL-C.

Le LDL-C est calculé à partir de la formule de Friedewald (utilisable seulement lorsque les TG sont inférieurs à 4 g/L) : $LDL-C = CT - HDL-C - (TG/5)$ g/L car la mesure directe par prélèvement est onéreuse.

Normes pour l'exploration des anomalies lipidiques :

Normes	g/L (plutôt Europe)	mmol/L (plutôt USA)
CT	< 2,0	< 5,2
LDL-C	Fonction du nombre de facteurs de risque (<i>cf Table de SCORE page 42</i>)	
HDL-C	> 0,4	> 1,0
TG	< 1,5	< 1,7

Coefficient de conversion	
Cholestérol	$g/L \times 2,58 = mmol/L$
	$mmol/L \times 0,387 = g/L$
TG	$g/L \times 1,14 = mmol/L$
	$mmol/L \times 0,875 = g/L$

L'électrophorèse des lipoprotéines peut également être utilisée pour le diagnostic, mais plutôt en deuxième intention.

3. Classification

Les dyslipidémies primaires sont classées en 6 grands types dans la classification de Fredrickson :

- Les hyperchylomicronémies primitives (I)
- Les hypercholestérolémies familiales essentielles (IIa)
- Les hyperlipémies familiales combinées (IIb)
- Les dysbétalipoprotéïnémies (III)
- Les hypertriglycéridémies familiales d'origine endogène (IV)
- Les hypertriglycéridémies mixtes (endogènes + exogènes) (V)

	Type selon OMS	Lipide en excès	Lipoprotéines en excès	Pathologies associées	Risques évolutifs
Hyperchylomicronémie (exceptionnelle)	I	TG+++	Chylomicrons	-Déficience en LPL -Déficience en Apo C-II	Pancréatite aigue
Hypercholestérolémie familiale (fréquente)	IIa	Chol+++	LDL	- Syndrome néphrotique - Hypothyroïdie	Pouvoir athérogène très élevé Athérome précoce
Hyperlipidémie combinée (fréquente)	IIb	Chol++ et / ou TG+	LDL et / ou VLDL	/	
Dysbétalipoprotéïnémie (rare)	III	Chol+++ et TG++	IDL	/	
Hypertriglycéridémie familiale endogène (fréquente)	IV	TG++	VLDL	Diabète	Pouvoir athérogène faible Pancréatite et athérome
Hypertriglycéridémie mixte	V	TG+++ et chol+	Chylomicrons + VLDL	Diabète	Pouvoir athérogène faible

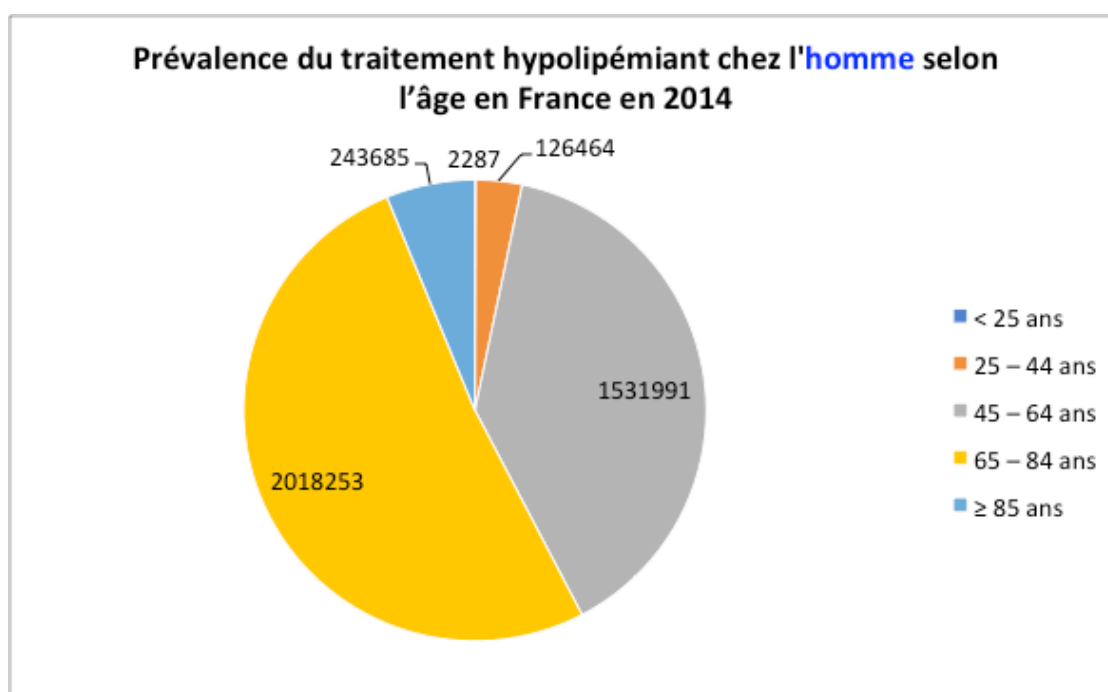
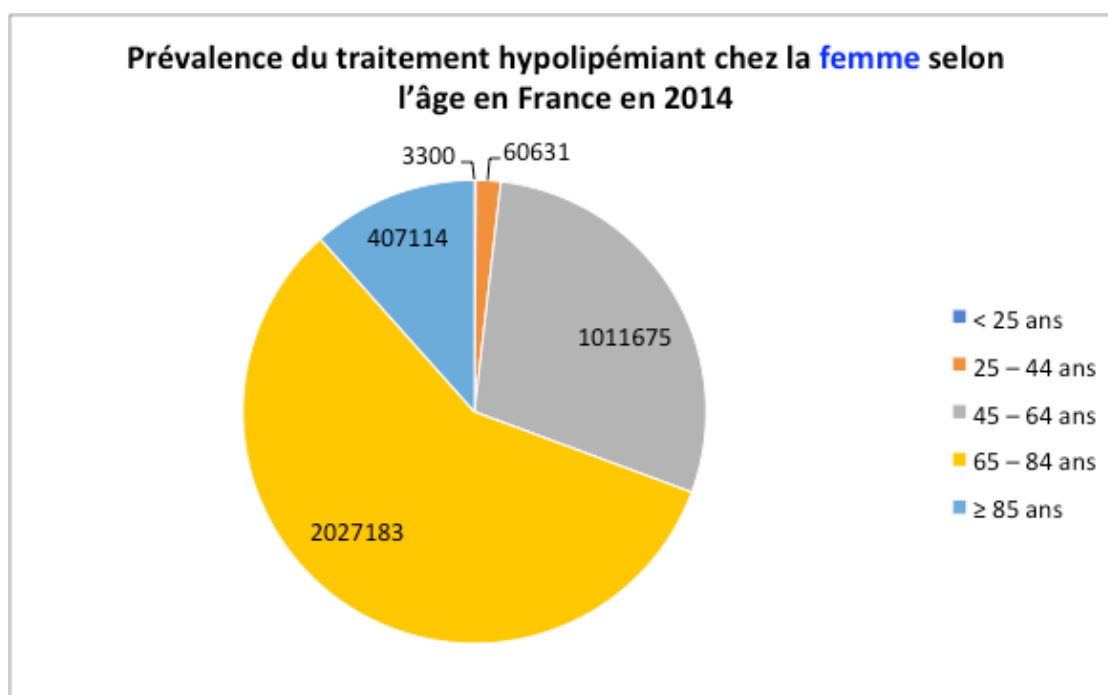
4. Prévalence^{[10][11][12]}

C'est le nombre de cas d'une maladie ou d'un facteur de risque dans une population à un moment donné

10 millions de Français auraient un CT \geq 2,5 g/l, et 2 millions un CT > 3 g/l

(Sources : https://www.vidal.fr/recommandations/1469/dyslipidemies/la_maladie/, données mises à jour en aout 2018)

Représentée ci-dessous la prévalence de traitement hypolipémiant selon l'âge et le sexe en France en 2014 (ANNEXE I)



Chiffres et informations tirés de : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypercholesterolemie>

Une enquête menée dans 3 villes de France (Lille, Toulouse et Strasbourg) a été réalisée chez 4800 sujets, avec pour chaque ville environ 1600 femmes et hommes âgés de 35 à 74 ans afin de suivre l'évolution des facteurs de risque cardiovasculaire que sont l'obésité, le diabète, le tabagisme, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies.

C'est l'étude MONA LISA (2005-2007). Un prélèvement biologique a été réalisé après un jeûne de 12 heures et les paramètres biologiques « cholestérol total », « LDL-C », « HDL-C » et « TG » ont été analysés. 47% des patients à haut risque cardiovasculaire ne reçoivent aucun traitement afin de normaliser leur hypercholestérolémie. 27,7% d'entre eux pris en charge par un traitement hypocholestérolémiant atteignent l'objectif LDL-C <1 g/L défini par l'ancienne AFSSAPS. Les patients à très haut risque CV devaient, eux, atteindre un LDL-C < 0,7 g/L et 95,8% d'entre eux n'atteignent pas cet objectif.

Tout cela montre bien qu'il faut insister sur le dépistage et le traitement des hypercholestérolémies chez les patients à haut/très haut risque CV.

II. L'athérosclérose

A. Définition^{[13][14]}

C'est la première cause de mortalité au niveau mondial et elle est à l'origine d'une très grosse partie des maladies cardiovasculaires.

« L'athérosclérose est un type d'artériosclérose. L'athérosclérose provoque le rétrécissement, l'affaiblissement et la flexibilité des artères. C'est le terme pour le processus d'accumulation de graisse dans la paroi interne d'une artère. L'accumulation qui en résulte est appelée plaque et réduit la quantité de sang et d'oxygène qui est administrée aux organes vitaux » (AHA)

« L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média » (OMS, 1958)

L'athérosclérose se définit comme une maladie chronique, d'évolution lente, formant une/des plaque(s) dans la paroi des artères. Ces plaques sont constituées d'une accumulation de lipides (principalement de cholestérol), de déchets cellulaires, de calcium et de fibrine et sont plus ou moins architecturées.

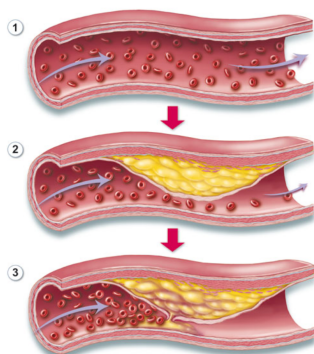


Figure 5 : Schématisation d'une plaque d'athérome^[15]

B. Localisation

Les principales lésions de l'athérosclérose siègent sur l'aorte et les grosses et moyennes artères (carotides, coronaires, artères sous clavières, artères rénales, artère fémorales).

Les zones prédominantes sont les zones de turbulence, comme les bifurcations, les coudures, et au niveau de naissance de vaisseaux collatéraux.
Toutes les artères ne sont pas concernées par l'athérosclérose.
Il n'y a cependant jamais d'athérosclérose sur les segments veineux, mise à part s'il y a eu greffe d'un segment veineux pour remplacer un segment artériel lésé : on appelle ce phénomène l'artérialisation veineuse.

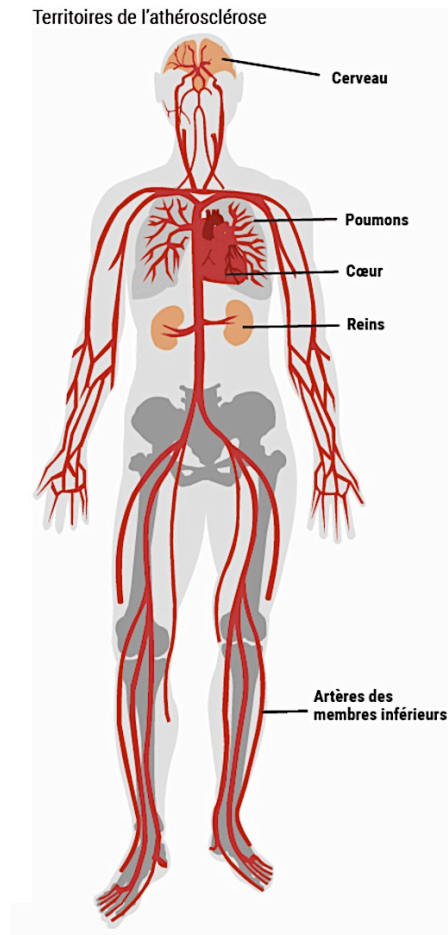


Figure 6 : Territoires de l'athérosclérose^[14]

C. Mécanisme^[16]

La paroi artérielle saine est constituée de trois tuniques superposées :

- l'intima qui forme l'endothélium vasculaire, de structure fragile, qui est au contact du sang et qui s'assure que tous les composants du sang ne passent pas dans l'artère elle-même. Elle participe également à la régulation du tonus musculaire et contrôle l'homéostasie.
- la média qui est la partie fonctionnelle de l'artère composée de cellules musculaires lisses et qui permet à l'artère le phénomène de constriction/dilatation
- l'adventice qui forme la partie la plus externe et la plus innervée. Elle permet de contrôler l'activité des CML dans la média et contient des vaisseaux sanguins permettant d'irriguer les structures externes de l'artère.

L'endothélium est une structure très fragile au contact du sang qui exerce des forces de frottement et de cisaillement sur les cellules endothéliales, notamment dans les zones de bifurcation artérielle.

Ces forces de cisaillement associées à une certaine pression artérielle entraînent des dommages très minimes, mais qui créent cependant, au niveau de certaines cellules de l'endothélium (intima), une brèche locale.

L'endothélium perd alors sa fonction de barrière sélective ce qui permet à des lipoprotéines, suffisamment petites et de basse densité, de se déposer au niveau de la brèche.

Suite à ce phénomène, l'organisme va mettre en place le mécanisme de réparation du tissu en mobilisant des monocytes qui vont pénétrer dans l'espace sous endothélial (grâce aux sélectines : protéines d'adhésion qui permettent aux monocytes d'être freinés). Une fois dans l'espace sous endothélial, ceux-ci vont se transformer en macrophages sous l'influence de plusieurs facteurs.

L'espace sous endothélial est un espace proche des CML de la média, espace biologiquement très actif puisque les CML produisent de l'ATP afin de pouvoir réaliser le phénomène de contraction/décontraction. C'est donc un espace où siègent de nombreuses réactions d'oxydation avec formation d'espèces réactives à l'oxygène.

Ces espèces radicalaires vont engendrer une modification oxydative des lipides donnant ainsi naissance à des LDL oxydés qui ont perdu la capacité d'être reconnues par le récepteur des LDL et qui sont donc considérées comme des « corps étrangers ». Elles seront reconnues par les récepteurs de macrophages appelés récepteurs scavengers qui permettent l'internalisation des LDL oxydées et donc de leur contenu en cholestérol. On observe alors une accumulation de cholestérol dans les macrophages puisque ceux-ci ne savent pas dégrader le cholestérol et qu'il n'y a aucune régulation des scavengers récepteurs par le cholestérol.

Ces macrophages chargés en LDL oxydées vont devenir des cellules spumeuses qui vont consolider la plaque d'athérome.

Le rôle des macrophages est aussi de réparer l'endothélium : ils vont synthétiser et sécréter des facteurs de croissance permettant aux cellules endothéliales de se multiplier et de se renouveler.

Les facteurs de croissance, n'étant pas spécifiques des cellules endothéliales, vont également mobiliser les CML de la média.

Sous l'action de ces facteurs de croissance, les CML vont se différencier et :

- être capables de migrer pour rejoindre les cellules endothéliales.
- synthétiser une matrice extra cellulaire (MEC) composée de collagène/élastine : cette MEC va se mêler aux CML pour former une chape fibreuse se positionnant sous les cellules endothéliales afin de consolider et augmenter l'épaisseur de la plaque, pouvant réduire le calibre de l'artère concernée et mener à une sténose.

Lorsque la chape fibreuse n'est pas bien organisée (par exemple si MEC ou CML peu abondantes), celle-ci peut se rompre et mettre en contact le cœur de la lésion avec le sang circulant (facteurs de coagulation). Ce phénomène va stimuler les macrophages synthétisant le facteur tissulaire, déclenchant ainsi la cascade de coagulation pour la formation d'un

thrombus qui bouchera totalement la lumière de l'artère. Le sang ne circulera plus, c'est l'hypoxie en aval du thrombus avec nécrose des tissus pouvant aller jusqu'à l'accident ischémique (IDM si c'est une artère coronaire, AVC si c'est une artère cérébrale, et AOMI si c'est une artère fémorale).

Lorsque la MEC est bien organisée ou que les CML sont en grandes quantités, la chape fibreuse est plus résistante.

Les plaques les plus dangereuses sont souvent les plus jeunes n'ayant pas eu le temps de bien s'organiser.

Une cytotoxicité indirecte sur l'endothélium vasculaire est également mise en place par les LDL oxydés : en effet, les macrophages et les cellules spumeuses vont sécréter des enzymes, les métallo protéases, qui jouent un rôle dans le phénomène de rupture de la plaque d'athérome.

Donc il y a 3 acteurs dans l'athérosclérose : les LDL oxydés, les macrophages – cellules spumeuses et les cellules musculaires lisses.

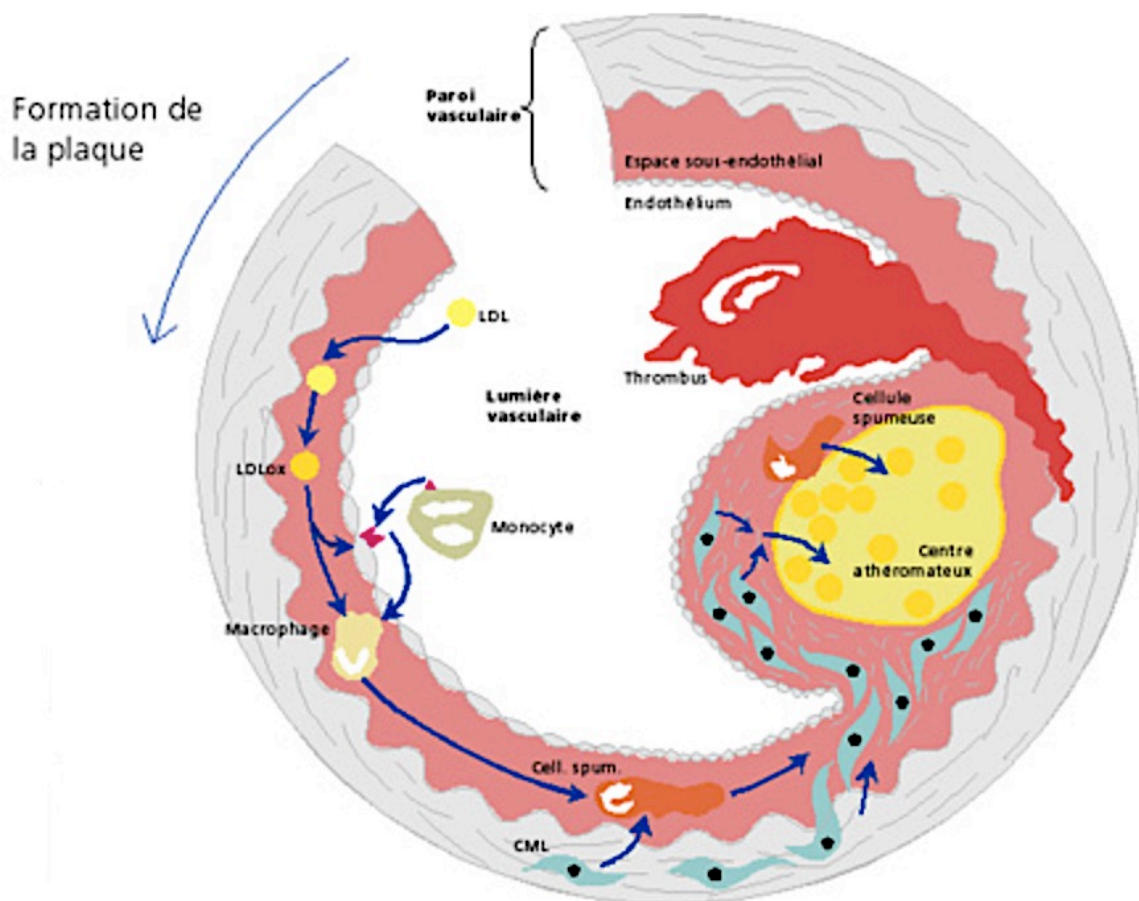


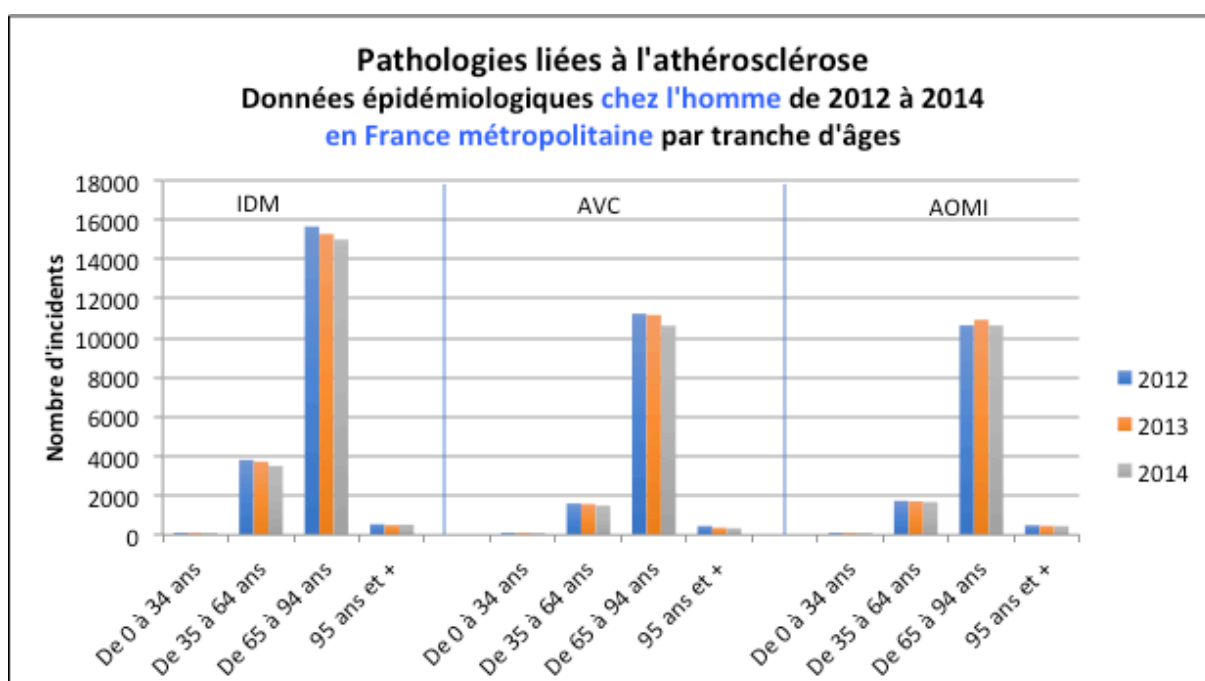
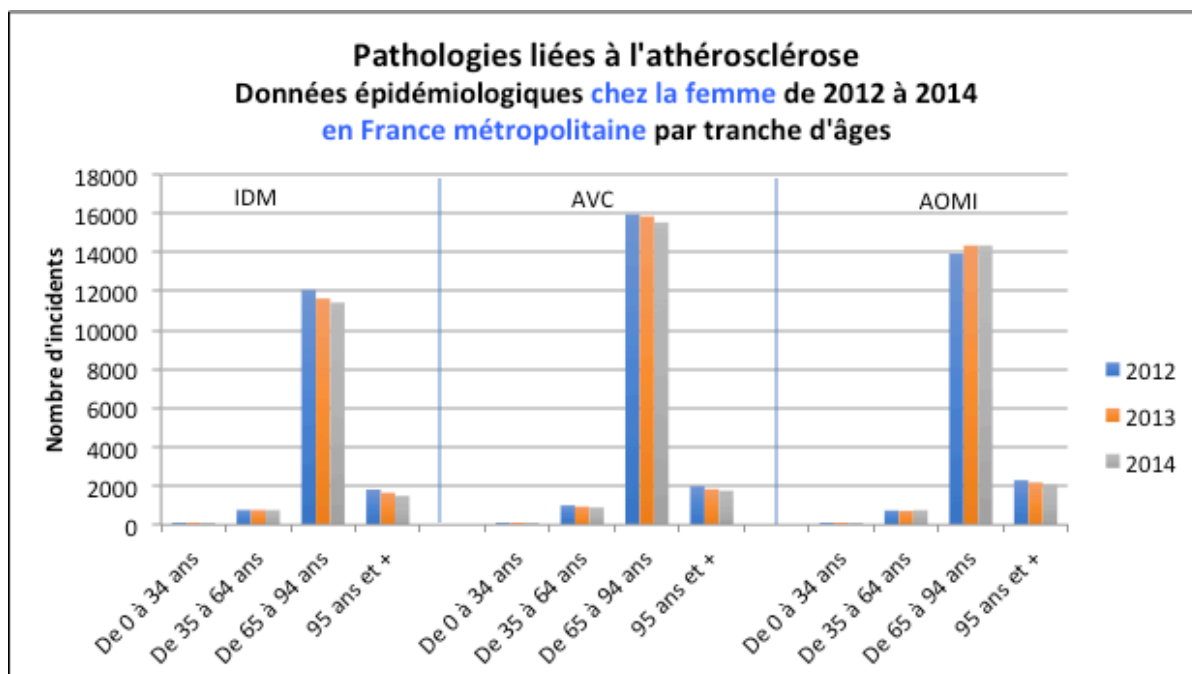
Figure 7 : Mécanisme de l'athérosclérose^[17]

III. Pathologies liées à l'athérosclérose

A. Données épidémiologiques de 2012 à 2014^[18]

Voici représentées ci-dessous les données épidémiologiques sur trois années, en France métropolitaine et dans le Nord Pas de Calais, de trois pathologies liées à l'athérosclérose que sont l'IDM, l'AVC et l'AOMI, selon le sexe et la tranche d'âge (ANNEXE II).

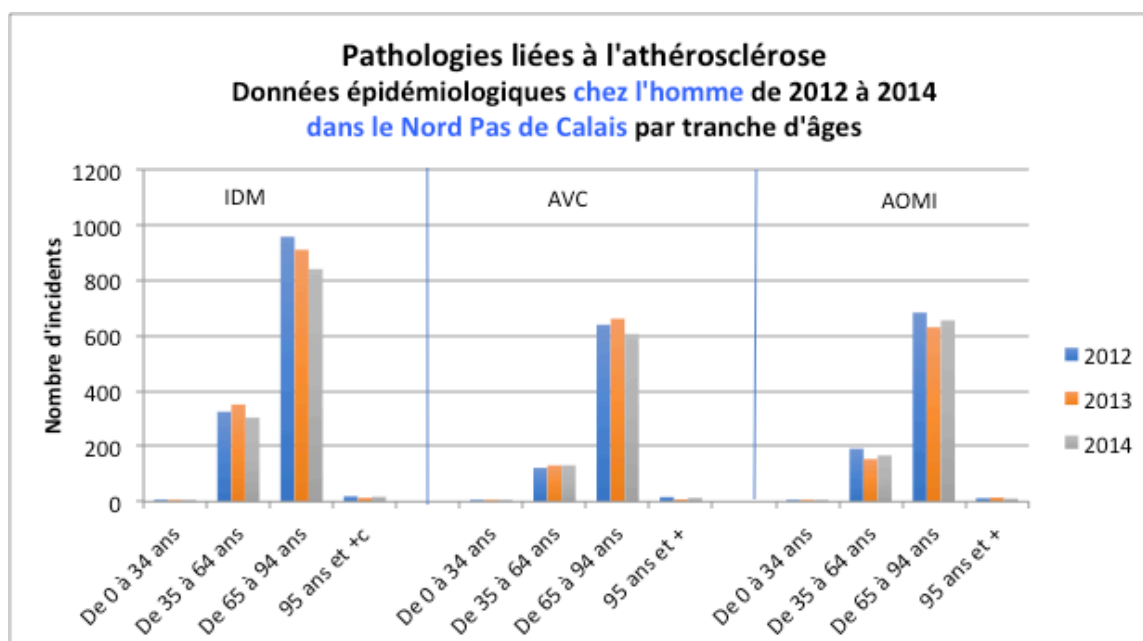
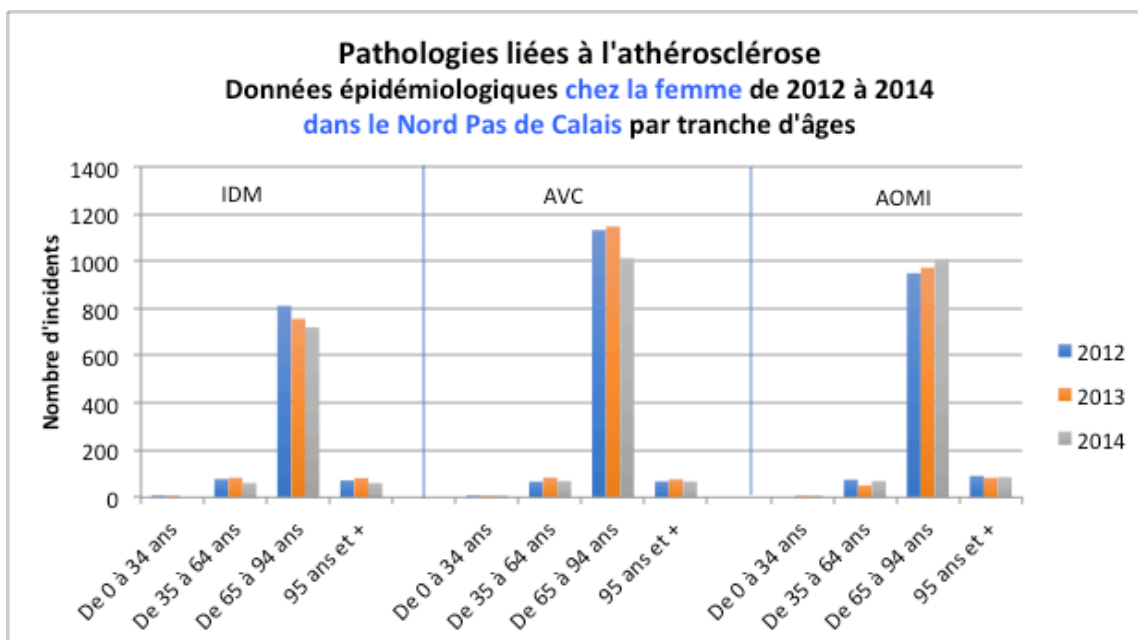
Chiffres et informations tirés de : <http://cepidc-data.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>



Ce qu'il en sort :

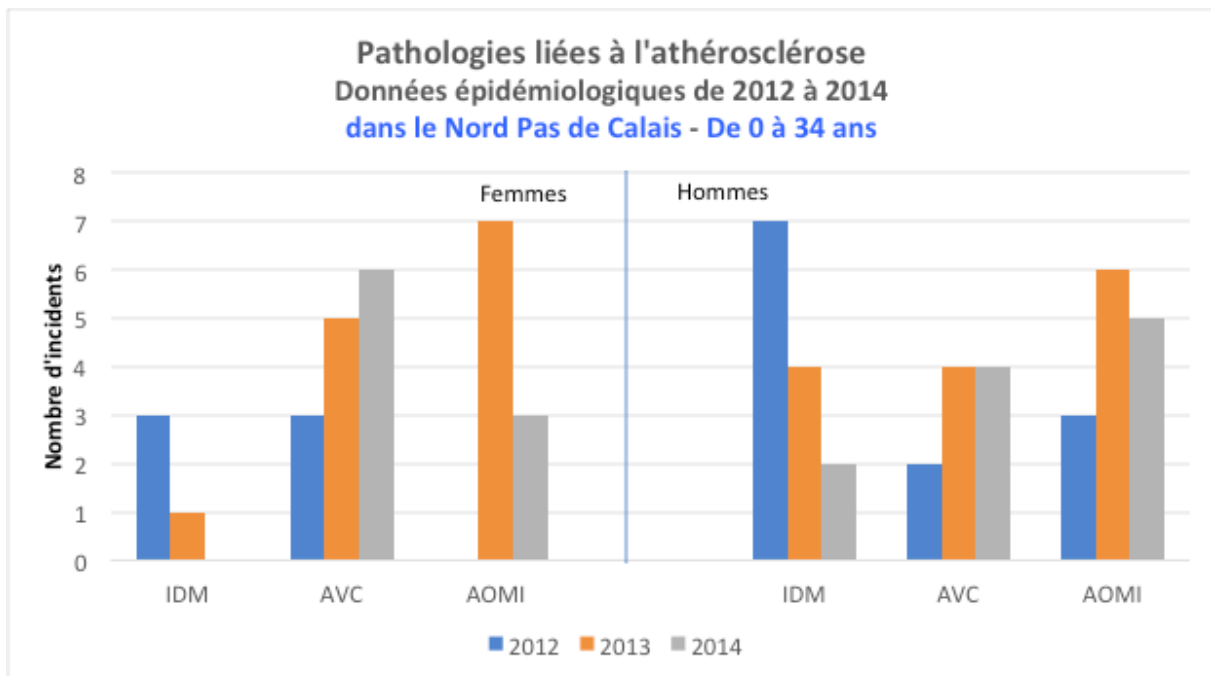
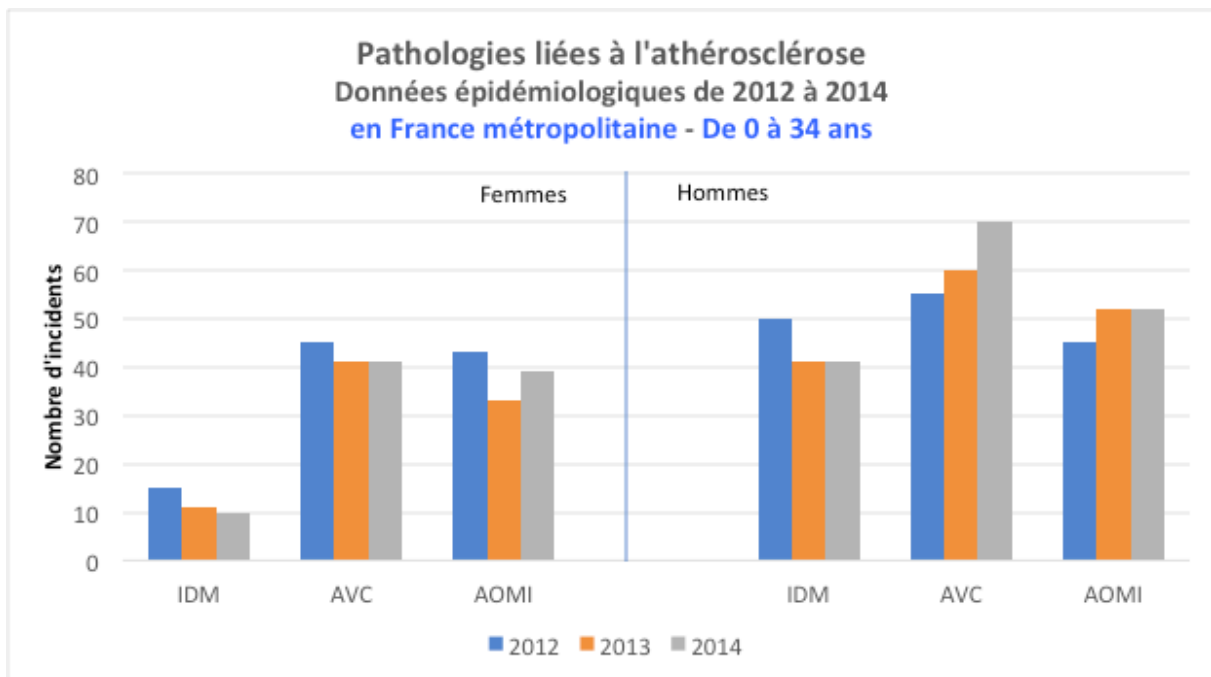
En France métropolitaine, la tranche d'âge la plus à risque aussi bien pour les femmes que pour les hommes et pour les trois pathologies est celle de 65 à 94 ans. Pour les trois pathologies, on voit aussi qu'il y a une diminution du nombre d'évènements au fil des années (mis à part pour les AOMI chez la femme de 65 à 94 ans).

Nous notons une différence entre les femmes et les hommes : la deuxième tranche d'âge atteinte pour les femmes est celle de 95 ans et plus, alors que celle des hommes est celle de 35 à 64 ans (cette différence pour les femmes grâce à la protection par les hormones, changement de tableau dans les années suivant la ménopause).

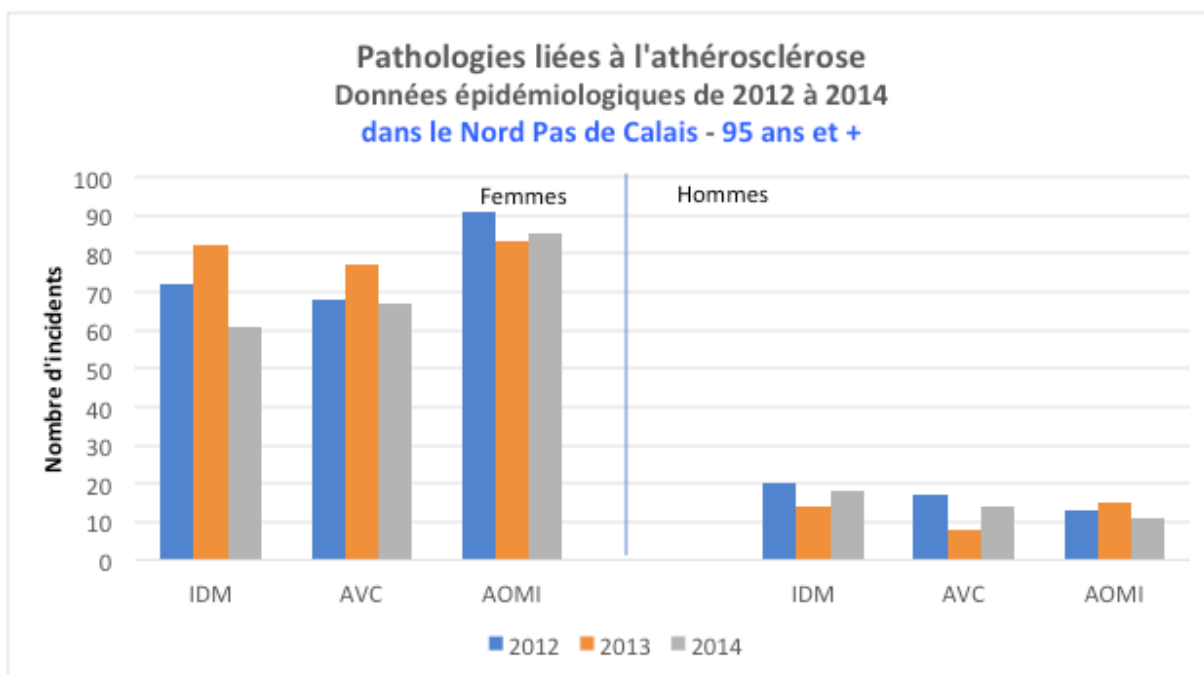
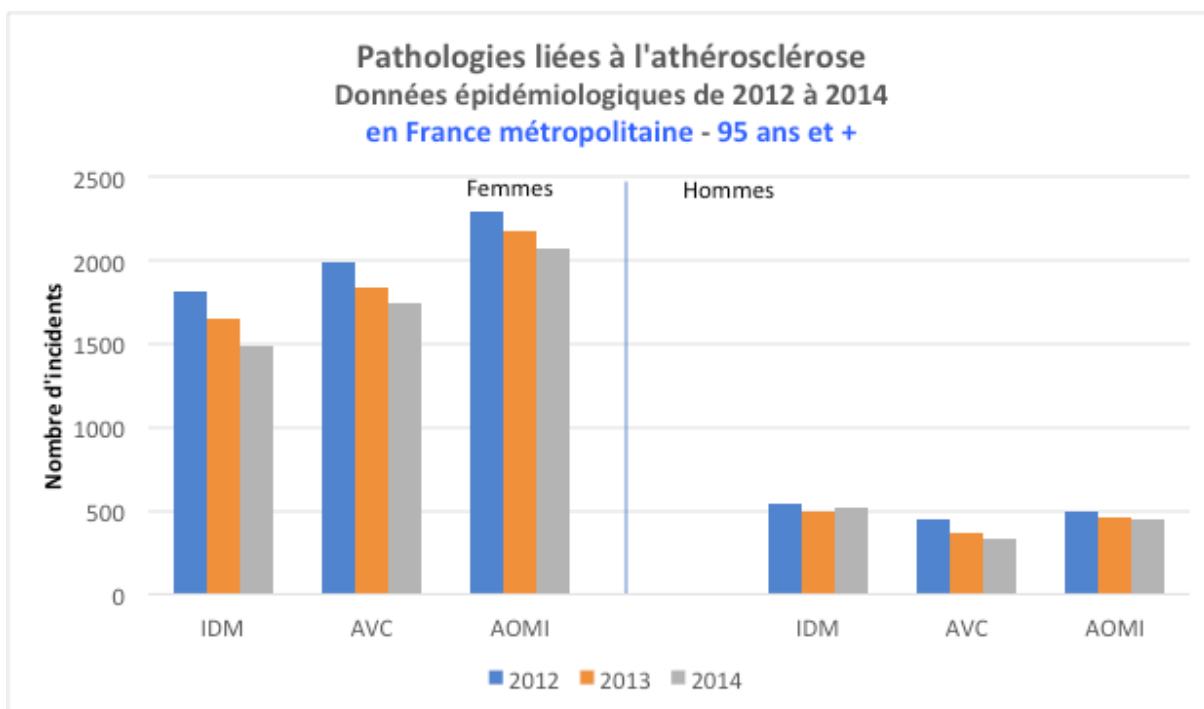


En ce qui concerne la région du Nord Pas de Calais, il en ressort les mêmes conclusions (avec pour seule différence une augmentation concernant les AOMI chez les hommes de 65 à 94 ans en 2014).

Focus sur la tranche des 0 à 34 ans :



Focus sur la tranche des 95 ans et + :



B. Manifestations cliniques

1. AVC^{[19][20]}

L'AVC est une urgence médicale absolue avec une prise en charge qui doit être la plus rapide possible en appelant le 15.

L'AVC touche environ 130 000 personnes par an, c'est à dire qu'un AVC a lieu toutes les 4 minutes.

Dans 40% des cas, on aura des séquelles avec atteinte irréversible au niveau cérébral (comme une hémiparésie, aphasie..), et 60 % des patients récupèrent leur indépendance fonctionnelle. On estime à 30% le taux de décès à un an.

Il correspond à une obstruction ou à une rupture d'un vaisseau transportant le sang au cerveau. Les cellules nerveuses étant privées d'O₂, elles subissent une perte de fonction avec peu ou pas de renouvellement.

Il existe différents types d'AVC :

- Les infarctus cérébraux thrombotiques/ischémiques (80 à 85% des cas) :

Ils correspondent à l'occlusion d'une artère cérébrale par un thrombus.

L'athérosclérose peut être l'une des causes principales avec, par exemple, un thrombus au niveau du cœur qui serait véhiculé par la circulation jusqu'à une artère cérébrale.

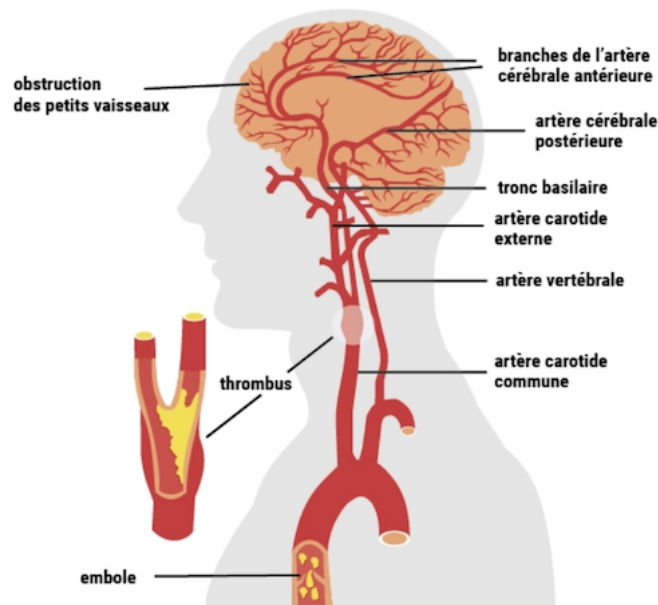


Figure 8 : Schématisation de l'AVC thrombotique^[19]

- Les hémorragies cérébrales (15% des cas) et méningées (5% des cas) :

Elles correspondent à la rupture d'une artère cérébrale ou à la rupture d'un anévrisme provoquant une hémorragie. Le tissu cérébral se retrouve alors inondé d'un hématome qui comprime et endommage les cellules nerveuses entrant alors en souffrance.

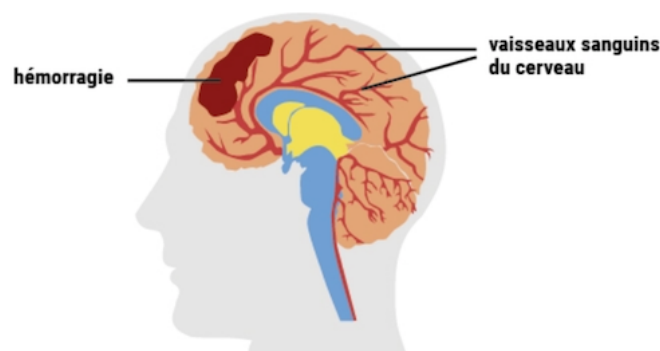


Figure 9 : Schématisation de l'AVC hémorragique^[19]

Les symptômes de l'AVC :

- faiblesse musculaire
- paralysie d'un ou plusieurs membres, ou du visage (mais souvent d'un seul coté à la fois).
- perte de sensibilité par engourdissement
- une diplopie
- perte de vision d'un œil ou d'une moitié du champ visuel pour chaque œil
- difficultés à parler, à articuler, à trouver ses mots
- difficultés de compréhension
- troubles de l'équilibre
- troubles de la mémoire
- incoordination des membres
- troubles de la vigilance
- mal de tête brutal...

C'est un évènement de survenue soudaine, présentant différents niveaux d'intensité. Celle-ci peut être maximale d'emblée ou elle peut s'accroître en quelques minutes ou en quelques heures.

Attention, même si une régression des signes est observée, cela reste une urgence car on a alors affaire à un AIT et non plus à un AVC.

Un AIT correspond à une obstruction qui se résorbe d'elle-même, avec les mêmes signes que l'AVC.

L'AIT est découvert lors de l'interrogatoire du fait de l'absence de conséquences lésionnelles (sauf s'il dure plus de 6 heures, moment à partir duquel apparaîtra un petit infarctus cérébral dû à l'ischémie).

Il faut néanmoins être vigilant car suite à un AIT, il y a 50% de chances de faire un AVC dans les 48h qui suivent, et 10% de chances dans le mois.

2. Maladies coronaires

La maladie coronaire correspond à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène au niveau du myocarde.

Les apports en oxygène dépendent du débit coronaire et de la distribution du flux coronaire entre l'épicaire et l'endocarde.

Les besoins dépendent de la fréquence cardiaque, de la force de contraction du cœur, et du volume et de la masse myocardique.

- Augmentation insuffisante du débit coronaire à l'effort

Les besoins en oxygène augmentent, et le débit coronaire doit augmenter proportionnellement pour s'adapter. Si le débit ne s'élève pas suffisamment, c'est l'ischémie myocardique secondaire.

- Ischémie myocardique ou IDM^{[21][22][23]}

On compte 120 000 IDM/an (40 000 décès/an).

En 2015, 312 900 patients ont été hospitalisés pour maladies coronaires (1 femme sur 3), 167 301 patients ont été victimes de Syndrome Coronarien Aigu ou d'IDM avec 40 597 décès (6 femmes sur 10), ces décès représentant 27,1% des décès cardiovasculaires (environ 10% des décès ayant lieu dans l'heure). Le taux de mortalité à un an est de 15%.

L'artère coronaire peut être obstruée par un thrombus ou alors être rétrécie par le phénomène d'athérosclérose (et donc par une plaque d'athérome).

Pratiquement dans tous les cas, il y a rupture d'une plaque d'athérome.

On observe la rupture d'une plaque. Le sang se retrouve alors au contact de la plaque déchirée, ce qui va entraîner la cascade de coagulation, avec activation des plaquettes et formation d'un thrombus pouvant boucher partiellement ou entièrement l'artère concernée.

Celui-ci empêche la bonne irrigation sanguine par les artères coronaires.

Le débit étant insuffisant, le cœur ne reçoit pas assez d'O₂ pour le bon fonctionnement de ses cellules musculaires.

On observe des problèmes de contraction du cœur pouvant donner des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque ainsi qu'une possible mort (nécrose) des tissus en aval.

C'est l'ischémie qui déclenche la douleur.

Plus le diamètre de l'artère est diminué et plus l'ischémie sera importante.

La prise en charge par une équipe spécialisée doit se faire le plus rapidement possible (faire le 15) car au bout de 20 minutes, des cellules commencent déjà à se nécroser. Il faut alors lever l'ischémie au plus vite.

C'est une urgence médicale absolue, et il y a de meilleures chances si la prise en charge est faite dans les 2 heures (si au bout de 20 minutes l'oppression thoracique est toujours présente après une mise au repos ou une prise de Trinitrine sublinguale, appeler le 15 ou le 112 = numéro d'urgence dans les pays de l'Union Européenne).

Au niveau des signes cliniques, on retrouve une douleur intense située derrière le sternum, accompagnée d'une douleur thoracique d'emblée brutale ou ressentie par vagues, avec un serrement de la poitrine en étouffement.

Il peut y avoir irradiation de la douleur au niveau de la mâchoire, de la gorge, de l'épaule, du bras, du poignet gauche et du dos.

Des palpitations, un essoufflement, une pâleur, un malaise, des nausées et vertiges, une fatigue intense peuvent aussi être ressentis.

Il arrive souvent une perte de connaissance dans les minutes suivantes, pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiorespiratoire.

Mais attention, 1/4 des IDM sont silencieux, non douloureux ou sans signe typique : ils sont détectés grâce à un ECG qui permet de voir s'il y a une zone d'ischémie.

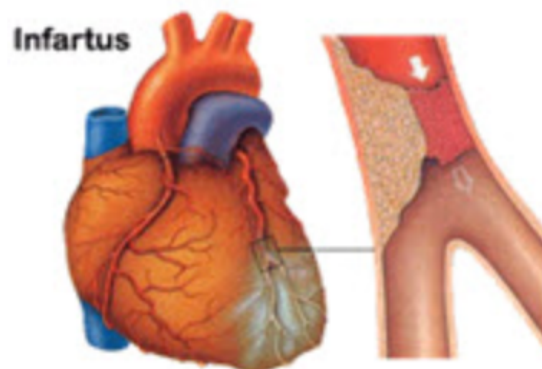


Figure 10 : Schématisation de l'infarctus du myocarde^[21]

- L'angor^[24]

L'angor, ou angine de poitrine, est l'un des signes cliniques de la maladie coronaire. Il donne une douleur thoracique profonde correspondant à une ischémie d'une partie du cœur (partie qui ne reçoit pas assez d'O₂ en raison de l'occlusion partielle d'une artère coronaire).

L'ischémie entraîne la douleur avec sensation de serrement intense qui survient à l'effort (par exemple une marche rapide, ou une montée d'escaliers).

La douleur thoracique est extrêmement douloureuse, angoissante, avec sensation de mort imminente. Elle est rétro sternale en barre ou en étau, avec une irradiation possible d'une épaule à l'autre, à l'avant-bras, la mâchoire, le cou ou même au niveau du dos.

Des signes atypiques peuvent également être décrits, comme des douleurs épigastriques (région de l'estomac), des difficultés respiratoires (expiration).

La crise d'angor peut aussi être silencieuse et asymptomatique : c'est le cas uniquement chez les diabétiques présentant des lésions au niveau des gaines de myéline : l'information partant du cœur et allant au système nerveux central est mal conduite et ces personnes ne ressentent pas de sensation de douleur.

La prise de trinitrine sous forme de spray sublingual permet le soulagement de la douleur en quelques minutes.

L'angor peut se compliquer en IDM en absence de prise en charge.

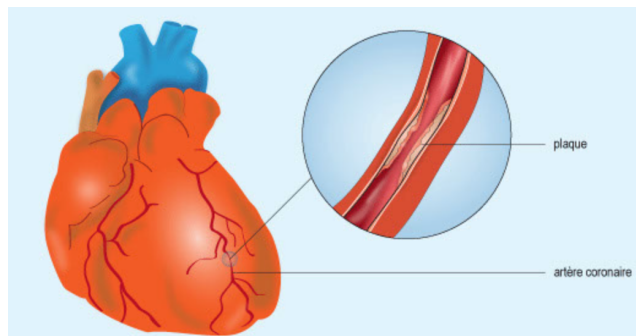


Figure 11 : Schématisation de l'angor^[24]

3. AOMI^[25]

On compte 800 000 cas en France, dont 5 000 amputations par an.

C'est une maladie qui touche 20% des personnes âgées au delà de 65 ans.

90% des personnes atteintes sont fumeuses.

On parle d'AOMI lorsque l'athérosclérose touche une artère des membres inférieurs (on observe au niveau des parois des artères un dépôt de LDL-C athérogène) et qu'elle ne permet plus l'irrigation sanguine de par une sténose ou une occlusion.

On observe également un processus de calcification de la paroi des artères qui engendre des chutes de pression artérielle en aval de la sténose, ce qui entraîne une vasoconstriction réflexe qui diminue elle aussi le calibre des artères.

Les apports sanguins, et donc l'apport en O₂, sont alors insuffisants : les cellules et tissus entrent alors en ischémie.

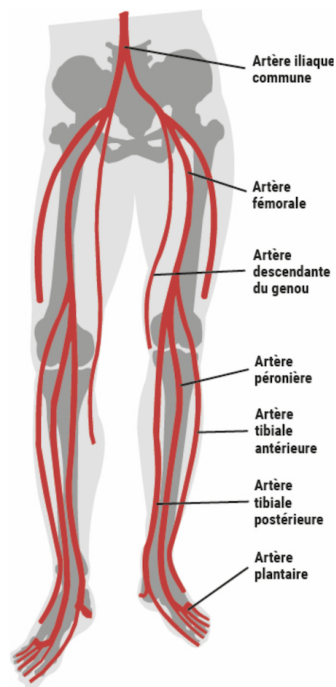


Figure 12 : Schématisation de l'artériopathie des membres inférieurs^[25]

S'il n'y a pas de prise en charge rigoureuse, cette pathologie peut devenir très invalidante, réduire de beaucoup le périmètre de marche, et même aller jusqu'à une amputation.

Le périmètre de marche est la distance que peut parcourir la personne atteinte avant de s'arrêter à cause de la douleur.

C'est grâce à ce périmètre que l'on estime la sévérité de l'atteinte.

Il sert également d'outil de suivi.

Il peut être différent selon la vitesse de marche, la marche sur du plat ou en pente, et selon la sévérité du phénomène athérosclérose.

On distingue 4 stades selon la classification de Leriche et Fontaine :

- Stade 1 : Stade appelé infraclinique :

Il est asymptomatique et donc sans douleur

- Stade 2 : Stade de claudication intermittente :

Les douleurs commencent à apparaître progressivement avec tout d'abord des crampes au niveau du mollet par exemple, ou des douleurs au niveau des hanches, des fesses, et des cuisses.

Ces douleurs diminuent le périmètre de marche mais cessent à l'arrêt de l'activité

- Stade 3 : Stade de douleurs de repos :

Les douleurs apparaissent également la nuit en position couchée avec apparition d'oedèmes positionnels

- Stade 4 : Stade des troubles trophiques, d'ulcération et de gangrène :

On observe une destruction des tissus suite au défaut d'irrigation de sang.

Une ischémie aigüe peut aussi être diagnostiquée : c'est une urgence médicale (appeler le 15 le plus vite possible) avec risque de mort subite.

L'apport sanguin ne se fait plus dans le membre inférieur et on retrouve un membre pâle, impotent et insensible.

Pour faire le diagnostic de cette pathologie, on prend la PA systolique au niveau de la cheville que l'on rapporte à la PA systolique au niveau du poignet ou du bras pour les deux côtés.

Si ce rapport est $< 0,9$ sur l'un des côtés ou bien même sur les 2, il y a une AOMI.

On peut également prendre les pouls à différents niveaux (comme au niveau des pieds, au niveau tibial), examiner la peau, apprécier la chaleur cutanée, et bien sûr faire un doppler.

IV. Facteurs de risque cardiovasculaire

A. Facteur de risque^{[26][27]}

« Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. » OMS

Il existe plusieurs facteurs de risque : les facteurs de risque non modifiables, qui sont les facteurs qui correspondent aux états physiologiques, et également les facteurs de risque modifiables qui correspondent aux états pathologiques ou aux habitudes de vie.

Ces risques ne s'additionnent pas, ils se potentialisent, et vont alors s'amplifier et ainsi intensifier le risque.

1. Non modifiables

a. Age

Les femmes âgées de plus de 60 ans ou ménopausées, et les hommes de plus de 50 ans, sont des personnes plus à risque.

b. Sexe

Les hommes sont plus à risque de faire un accident vasculaire dû à l'athérosclérose à partir de 50 ans, contre 60 ans chez la femme. Ceci est dû aux hormones, telle que l'estradiol, qui ont un effet protecteur chez la femme jusqu'à la ménopause.

c. Antécédents personnels et familiaux

Un sujet ayant déjà fait un AVC, un IDM, souffrant d'angor ou ayant une souffrance cardiaque (hypertrophie du ventricule gauche) est plus à risque et doit absolument être traité.

Le risque de développer un accident cardiovasculaire est plus important s'il y a, dans la famille, un parent proche ayant déjà présenté un IDM ou une mort subite avant 55 ans pour un homme (père ou frère), et 65 ans pour une femme (mère ou sœur).

2. Modifiables

a. Consommation de tabac^{[14][28]}

On considère que le patient est à risque s'il fume ou s'il a arrêté de fumer depuis moins de trois ans.

Le monoxyde de carbone, obtenu par la combustion de cigarette, est inhalé et vient se fixer au niveau des hématies, normalement chargées de transporter l'O₂ vers les tissus (monoxyde de carbone prend ainsi la place de l'oxygène).

L'oxygénation des tissus n'est pas correctement assurée et on observe une élévation du rythme cardiaque avec une augmentation de la pression artérielle et du travail cardiaque (souffrance du myocarde).

Le tabac rétrécit et abîme les artères en altérant la capacité des vaisseaux à se dilater. Suite à ce phénomène, on observe un spasme artériel avec une atteinte de leur motricité. Ce spasme rétrécit brutalement le calibre de l'artère avec une diminution de son flux sanguin.

Le tabac favorise l'apparition de caillots dus à l'agrégation plaquettaire et augmente la viscosité sanguine.

La concentration sanguine de fibrinogène est aussi augmentée ce qui favorise le phénomène de coagulation.

Ces trois éléments peuvent entraîner la formation de thromboses artérielles pouvant engendrer des accidents tels que les IDM, AVC, AOMI (80 % des victimes d'infarctus du myocarde avant 45 ans sont des fumeurs.)

On observe également une augmentation de l'inflammation chez les fumeurs : cette inflammation fragilise les plaques d'athérome formées, ce qui favorise aussi le phénomène de thrombose.

Une diminution de la concentration en HDL-C est également observée, c'est un facteur à prendre en compte puisque qu'il représente un risque CV, risque CV augmenté aussi par la perte du goût et de l'odorat du fumeur, qui se sent obligé de consommer des aliments avec plus de goût, aliments qui sont souvent trop gras.

b. Alcool

La consommation d'alcool favorise l'hypertriglycéridémie, le diabète, et les accidents cardiovasculaires.

La quantité d'alcool maximale consommée par jour est de 3 verres de vin (à 10-11°) pour un homme, et de 2 verres de vin pour une femme.

Consommer une dose de plus de 20g d'alcool par jour est considéré comme un état alcoolique néfaste pour le système cardiovasculaire et donc pour l'organisme.

c. Sédentarité^[14]

Faire de l'exercice améliore les fonctions cardiovasculaires et permet de faire diminuer le taux de glycémie.

Il est conseillé de pratiquer au moins 30 minutes de marche par jour pour faire diminuer le risque cardiovasculaire

d. HTA permanente^[14]

On parle d'hypertension artérielle quand deux mesures consécutives au-dessus de 140/90 mmHg sont réalisées au cours de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois.

Le premier chiffre tensionnel correspond à la pression du sang dans les artères lorsque le cœur se contracte, et le deuxième chiffre correspond à la pression lorsque le cœur se relâche.

Une pression sanguine trop élevée amène à un épaissement et à un durcissement des artères, ce qui favorise le développement de l'athérosclérose.

e. Le stress^{[29][30][31]}

Le stress chronique joue un rôle important dans le développement et la progression des maladies CV.

Cela reste tout de même une composante différente selon les individus : tous ne réagissent pas de la même manière contre le stress.

f. L'obésité abdominale / Indice de masse corporelle^[14]

La norme étant comprise entre 20 et 25 kg/m², il est fortement recommandé d'avoir un IMC < 30 kg/m² (25 kg/m² < surpoids < 30 kg/m² et obésité > 30 kg/m²).

$$(IMC = \frac{poids (kg)}{taille^2 (m)})$$

L'obésité abdominale est le reflet d'une rupture d'équilibre entre une alimentation trop riche et une activité physique régulière insuffisante voire inexistante.

Une bonne alimentation équilibrée joue un rôle majeur dans la prévention des maladies cardiovasculaires et dans le phénomène d'athérosclérose.

g. Diabète (de type 1 et 2)^[14]

Le diabète désigne un trouble de l'assimilation du sucre qui se traduit par une concentration trop élevée de glucose dans le sang. Il est nécessaire d'avoir une glycémie comprise entre 3,9 et 5,5 mmol/L soit entre 0,7 et 1,00 g/L.

Si le diabète est mal contrôlé, le glucose va pouvoir attaquer les artères et donc les fragiliser et donner des macro et microangiopathies.

C'est un facteur de risque majeur qui potentialise l'effet néfaste de tous les autres facteurs de risque.

h. Dyslipidémie^{[32][33]}

L'hypercholestérolémie entraîne une augmentation importante du risque cardiovasculaire.

De nombreuses études ont démontré un lien entre la diminution du LDL-C et la réduction du risque CV, c'est le cas de l'étude Framingham aux Massachussetts (Etats Unis, 2008), de l'étude Procam en Allemagne (2002).

i. HDL cholestérol^[34]

Le HDL-C est un facteur protecteur. Un HDL-C < 0,4 g/L (hypoalphalipoprotéinémie) accélère le processus d'athérosclérose puisqu'il y a altération du transport retour du cholestérol et donc une augmentation des concentrations de CT et LDL-C dans la circulation générale.

Par contre le fait de retrouver une concentration en HDL-C supérieure à 0,60 g/L permet de soustraire un facteur de risque.

Des concentrations de HDL-C basses sont dues à des mutations dans les gènes codant des protéines jouant un rôle dans le métabolisme du HDL-C : l'ApoA-I (pour la fonctionnalité), ou ABCA1 (pour le transport) ou LCAT (pour la maturation).

B. Risque cardiovasculaire^[32]

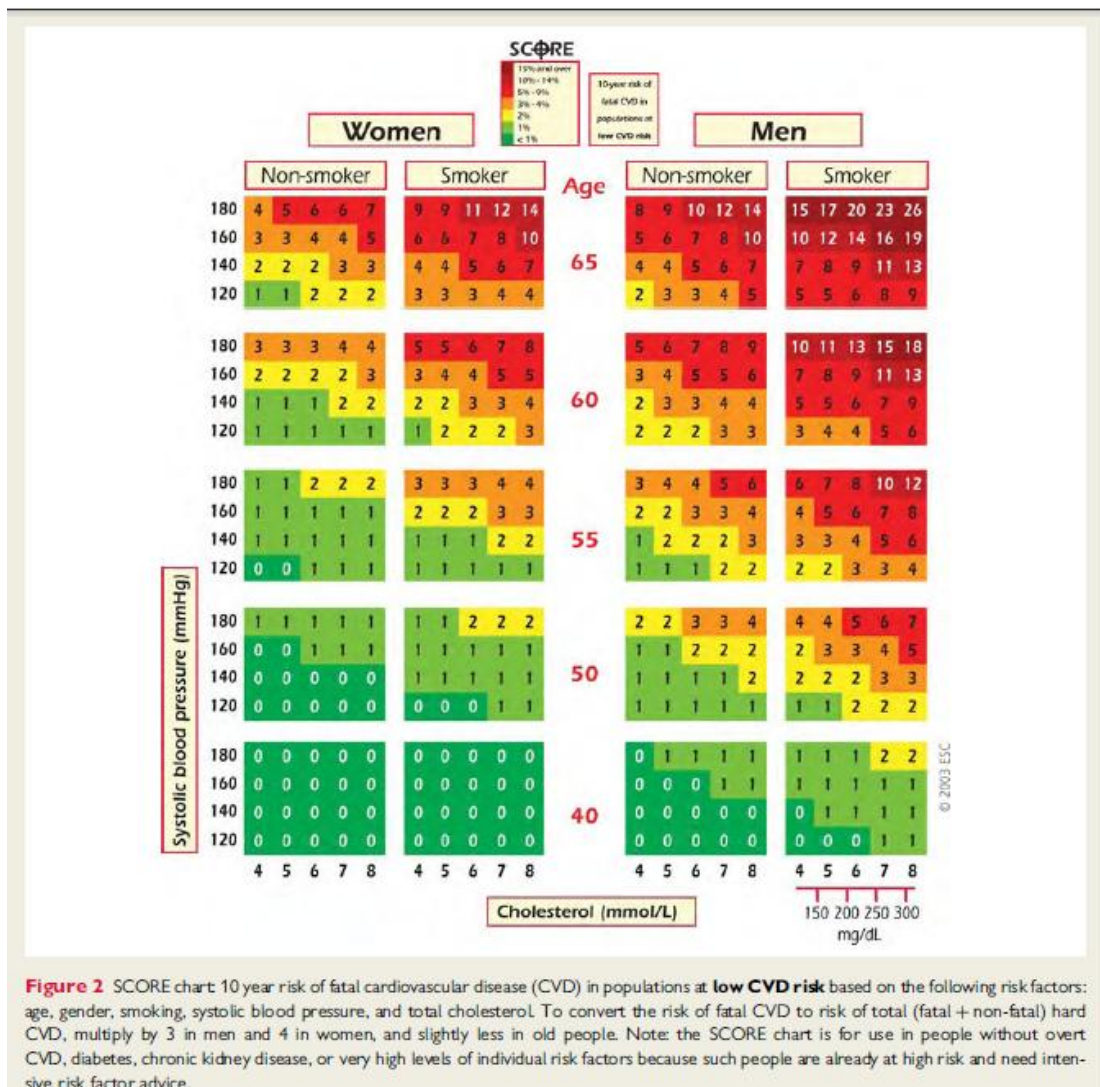


Figure 13 : Table de SCORE^[32]

La table de SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) permet d'évaluer le risque CV en prévention primaire en estimant à 10 ans le risque d'évènement athéroscléreux en fonction du sexe, de l'âge, du tabagisme, de la pression artérielle et de la concentration de CT.

Elle n'est pas appropriée pour les patients atteints de diabète, d'HTA sévère (TA \geq 180/110 mmHg), IR chroniques et d'HF.

Il est recommandé d'avoir un HDL-C $>$ 0,4 g/L, un cholestérol total $<$ 2 g/L, des TG $<$ 1,5 g/L.

En ce qui concerne le LDL-C l'objectif est à fixer selon le risque cardiovasculaire et on distingue 4 groupes à différents niveaux de risque CV :

Niveau de risque CV		Objectif de LDL-C	TT première intention	TT deuxième intention
Faible	SCORE $<$ 1%	$<$ 1,9 g/L soit 4,9 mmol/L	Règles hygiéno-diététiques et modification du mode de vie	Règles hygiéno-diététiques et modification du mode de vie, associés à un TT hypolipémiant
Modéré : DT1 ou 2 $<$ 40 ans sans FDR CV	1% \leq SCORE $<$ 5%	$<$ 1,3 g/L soit 3,4 mmol/L		
Elevé : - DT 1 ou 2 $<$ 40 ans avec au moins 1 FDR CV - \geq 40 ans sans FDR CV - IRC modérée - TA \geq 180/110 mmHg	5% \leq SCORE $<$ 10%	$<$ 1,0 g/L soit 2,6 mmol/L	Règles hygiéno-diététiques et modification du mode de vie, associés à un TT hypolipémiant	Règles hygiéno-diététiques et modification du mode de vie, associés à un TT hypolipémiant
Très élevé : - DT 1 ou 2 \geq 40 ans avec au moins un FDR CV - IRC sévère - Maladie CV documentée (prévention secondaire)	SCORE \geq 10%	$<$ 0,70 g/L soit 1,8 mmol/L		

V. Hypercholestérolémie familiale^{[8][32][35][36][37][38][39][40][41]}

A. Définition

L'HF est une maladie génétique autosomique dominante familiale héréditaire. Il n'existe pas de porteurs sains : si un patient exprime un gène « défectueux », il exprime la maladie.

C'est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. Dans les familles concernées, une personne sur deux peut être atteinte.

Les personnes atteintes présentent une concentration plasmatique de LDL-C élevée dès la naissance. Ces LDL-C s'accumulent dans la paroi des artères avec formation de cellules spumeuses dans l'intima. Ce phénomène évolue vers une athérosclérose occlusive accompagnée de ses différents signes cliniques (angor, IDM...) avec un risque de maladie cardiovasculaire prématuré deux fois supérieur à la normale.

Des témoignages de personnes atteintes de la maladie sont disponibles sur ce site, site de l'association nationale des hypercholestérolémies familiales) :

<http://www.anhet.fr/index.php/videos.html>

1. Classification

Les HF sont divisées en deux classes :

- HF hétérozygote (HFhe) :

C'est la forme la plus fréquente, elle est retrouvée chez 1/200 à 1/500 patients, avec des concentrations de LDL-C comprises entre 1,9 et 4,0 g/L.

Les patients atteints de cette HF ont un allèle du gène codant qui est muté et hérité de l'un des parents, ces patients possèdent donc un gène « sain » et un « défectueux ».

Si aucun traitement n'est mis en place, les patients atteints ont un risque de développer une coronaropathie (IDM, angor...) avant l'âge de 55 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes.

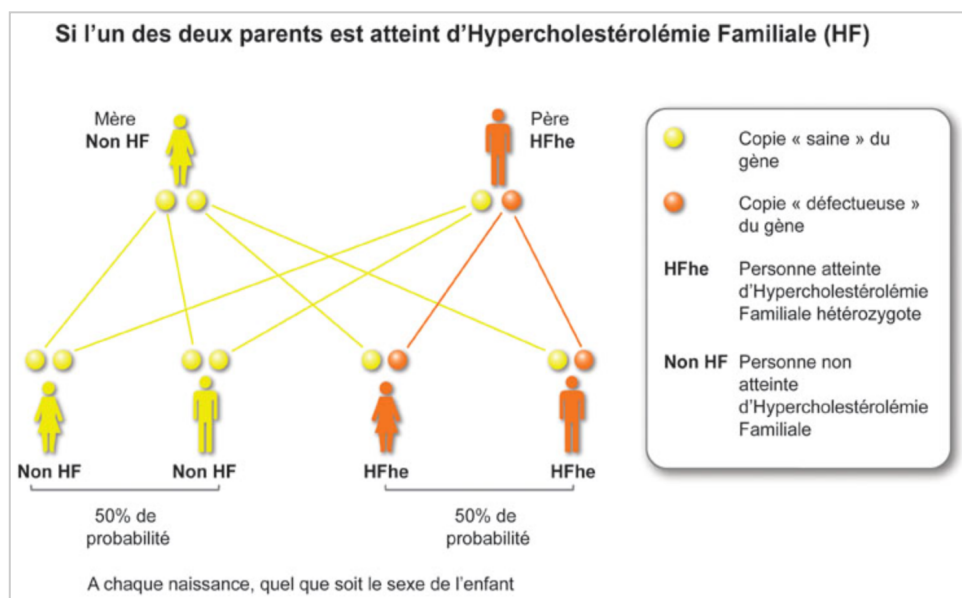


Figure 14 : Transmission de l'HF: un seul parent atteint^[36]

- HF homozygote (HFho) :

Cette forme est retrouvée chez 1/1 000 000 patients, avec des concentrations de LDL-C comprises entre 6 et 12 g/L.

Les patients atteints ont deux allèles du même gène codant mutés. Ils ont hérité d'un gène « défectueux » de leur père et de leur mère.

C'est la forme la plus grave, avec une hypercholestérolémie plus sévère et des concentrations de LDL-C pouvant aller jusque 5,0 g/L sans traitement. Les patients atteints développent de l'athérosclérose d'évolution très rapide, avec des maladies CV survenant très tôt.

Sans prise en charge, la mort du patient peut survenir avant les 20 ans.

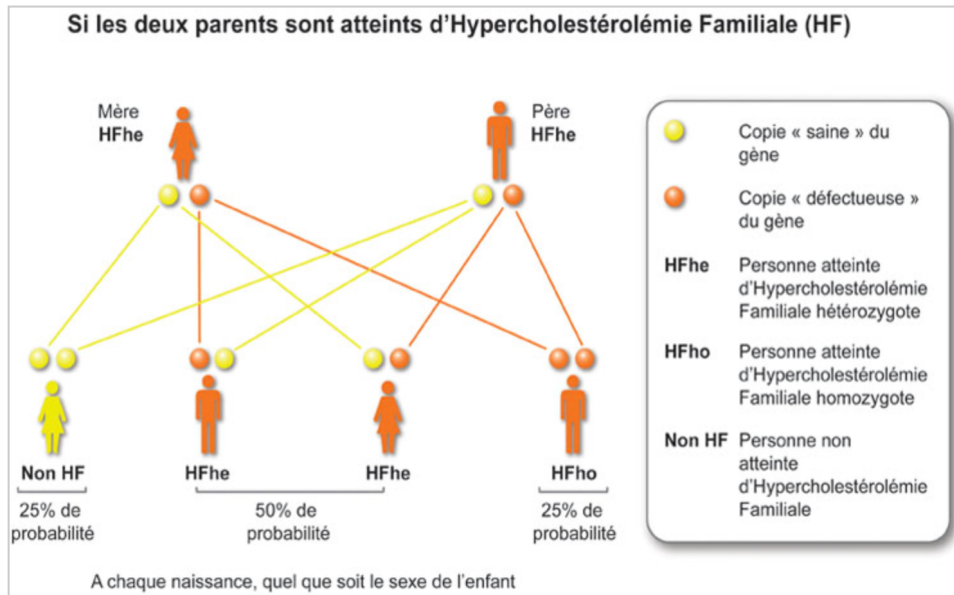


Figure 15 : Transmission de l'HF: les deux parents atteints^[36]

La transmission de l'HFho n'est possible que lorsque les deux parents sont atteints d'HF.

2. Causes

Cette pathologie a pour origine une mutation d'un des gènes impliqués dans le métabolisme du LDL-C.

On retrouve plusieurs types de mutations.

Le plus souvent ce sont des mutations perte de fonction.

On distingue :

- Les mutations « perte de fonction » du gène codant LDL-R

Ce sont celles que l'on retrouve le plus, et il en existe plus de 1200 et elles sont estimées à 73,9%.

Physiologiquement, l'ApoB (lipoprotéine à la surface du LDL-C) se lie au LDL-R présent sur l'hépatocyte. Ce phénomène entraîne une internalisation dans l'hépatocyte du LDL-C et de son récepteur par endocytose. Le LDL-C est ensuite

dégradé et les récepteurs recyclés à la surface des hépatocytes pour reproduire ce phénomène à l'infini.

Ces mutations perte de fonction diminuent la capacité du LDL-R, insuffisamment fonctionnel, à éliminer le LDL-C de la circulation sanguine. Elles peuvent toucher tous les domaines fonctionnels du LDL-R. On peut retrouver des mutations à un seul nucléotide, des variations de nombre de copies, et des mutations d'épissage dans tout le gène. Ces mutations conduisent à une diminution de l'absorption cellulaire du LDL-C augmentant ainsi ses concentrations.

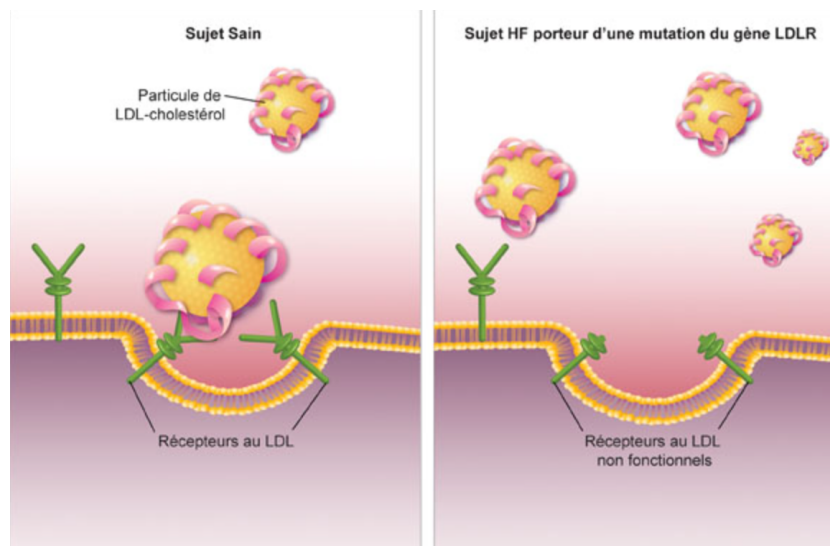


Figure 16 : Mutation « perte de fonction » du gène codant LDL-R^[37]

- Les mutations « perte de fonction » du gène codant l'ApoB100

La plus fréquente est l'Arg3500Gln. Elle est retrouvée dans 6,6% des cas de mutation génétique.

Sans Apo B fonctionnelles, le LDL-C ne se lie pas à son récepteur, augmentant ainsi la concentration sanguine de LDL-C qui n'est plus éliminé.

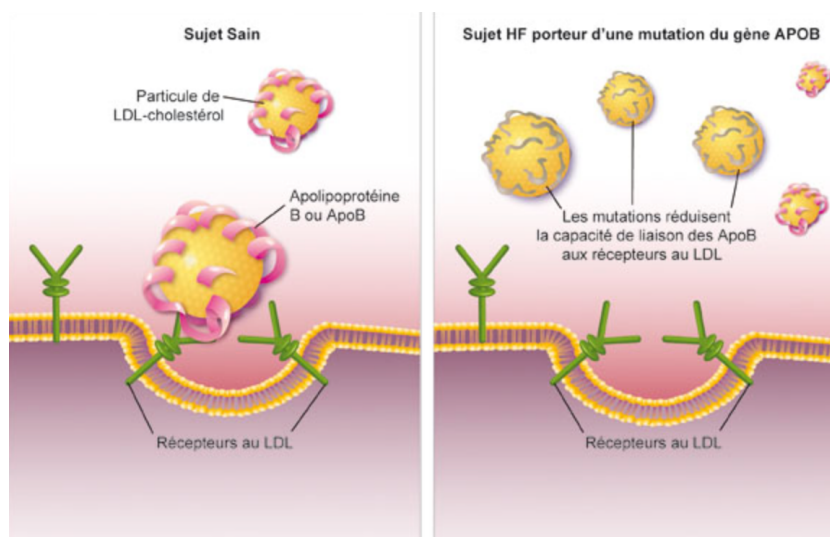


Figure 17 : Mutation « perte de fonction » du gène codant l'ApoB100^[37]

- Les mutations « gain de fonction » du gène codant PCSK9

On en retrouve une vingtaine, estimées à moins de 0,7% des cas de mutation génétique.

PCSK9 empêche le recyclage du LDL-R. Avec cette mutation « gain de fonction », on retrouve moins de récepteurs à la surface des hépatocytes et donc plus de LDL-C circulants. C'est un défaut de recyclage.

Ces trois types de mutations sont retrouvés chez plus de 80% des patients atteints d'HFhe porteurs d'une mutation causale. Pour la vingtaine de % restants, les gènes portant la mutation ne sont pas encore identifiés.

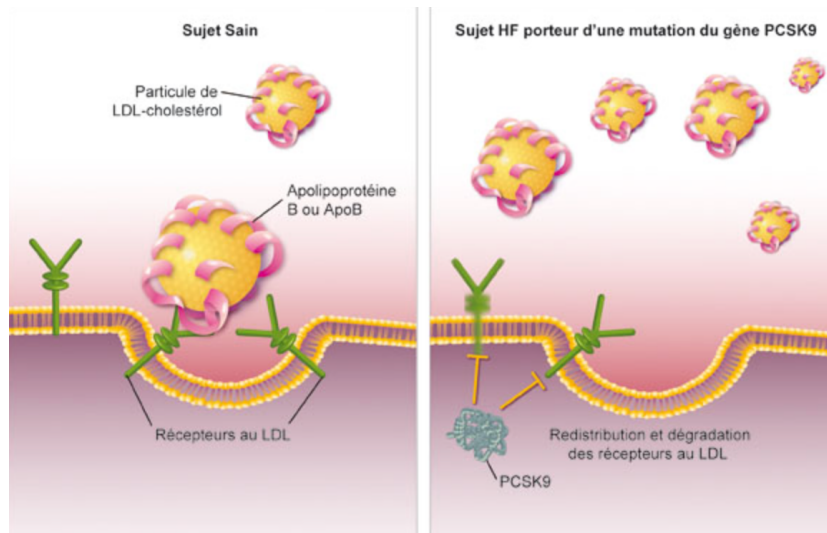


Figure 18 : Mutation « gain de fonction » du gène codant PCSK9^[37]

- Les mutations « perte de fonction » du gène codant PCSK9

Ces mutations sont associées à une augmentation des LDL-R à la surface des hépatocytes et donc moins de LDL-C circulants.

Résumé :

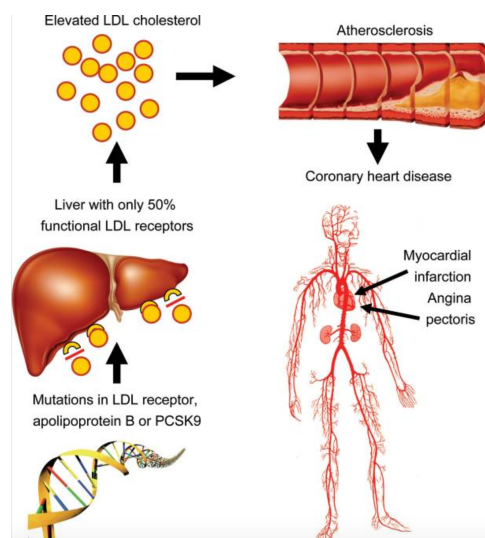


Figure 19 : Physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote^[8]

B. Epidémiologie

En France, 1 personne sur 1 million est atteinte d'HF homozygote ce qui représente environ 65 personnes, et 1 personne sur 300 est atteinte d'HF hétérozygote ce qui représente environ 270 000 personnes.

Plus de 90% des personnes atteintes ne sont pas diagnostiquées, car en effet c'est une maladie « silencieuse ».

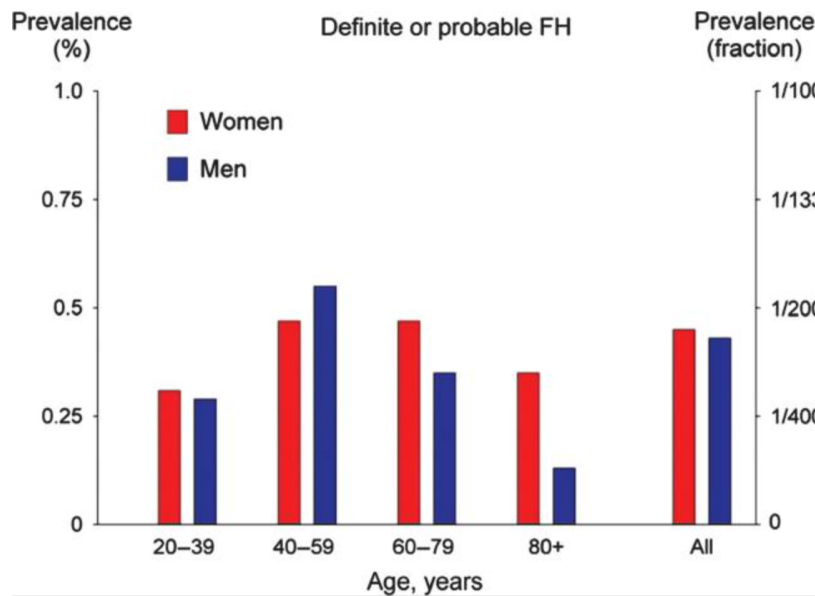


Figure 20 : Prévalence de l'hypercholestérolémie familiale définie ou probable selon les critères du Dutch Lipid Clinical Network Score (décrit ci-dessous) dans l'étude de population générale de Copenhague par groupes d'âge de 20 à 80 ans et plus et par sexe. Basé sur 69 016 individus^[8]

C. Pronostic

L'HF expose le patient à un haut risque cardiovasculaire.

L'exposition à des concentrations anormalement très élevées de LDL-C engendre le développement et la progression de l'athérosclérose et entraîne des complications CV prématurées.

Sans traitement, le risque d'événements coronariens est multiplié par 13, avec 50% des hommes qui présenteront un évènement coronarien avant 50 ans contre 30% des femmes avant 60 ans.

Les autres facteurs de risque CV sont les mêmes que chez les patients non HF, mais l'effet de chaque facteur est amplifié puisque les concentrations en CT et LDL-C sont beaucoup plus élevées.

D. Diagnostic

L'HF reste aujourd'hui très peu diagnostiquée.

En France et dans d'autres pays, très peu de patients atteints sont diagnostiqués, et on sait qu'un diagnostic précoce permet l'instauration du traitement au plus tôt et prévient le risque de complications CV.

Les Pays-Bas diagnostiquent le plus avec un taux de diagnostic à 71%, suivis de la Norvège avec 43%.

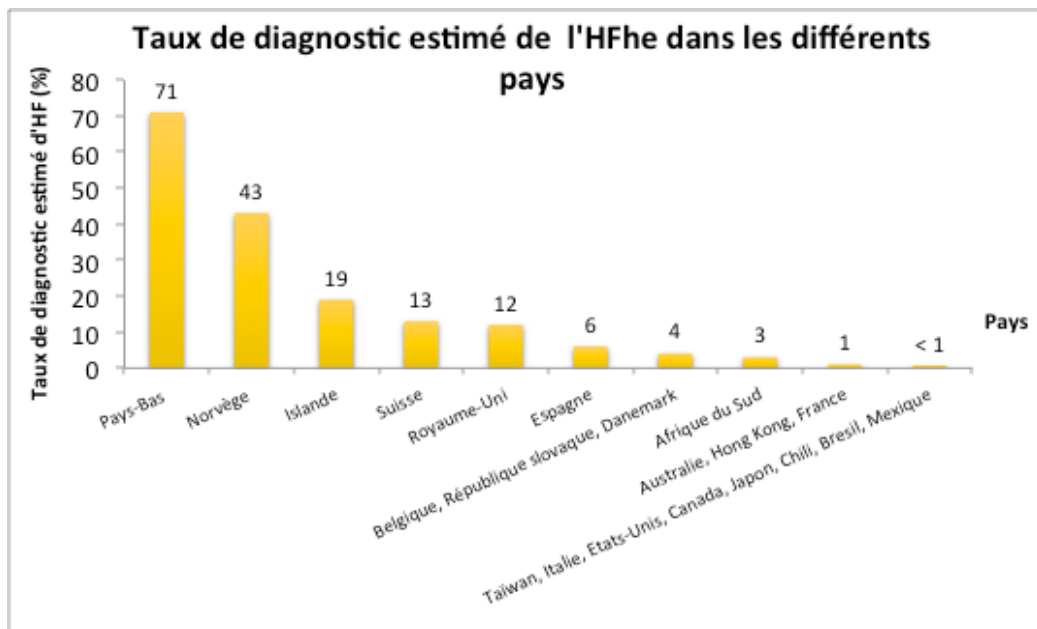


Figure 21 : Taux de diagnostic estimé de l'HFhe dans les différents pays : informations tirées de : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844152/>

Pour la réalisation du diagnostic, il est d'abord nécessaire d'exclure toute cause secondaire d'hyperlipidémie (hypothyroïdie, IR/syndrome néphrotique, cholestase et/ou pathologie hépatique, oestroprogestatifs).

Ceci est possible à déterminer grâce aux enzymes hépatiques (transaminases), à la fonction rénale (dosages de la créatinine et protéinurie), aux hormones thyroïdiennes, à la glycémie et l'albuminémie : ces constantes doivent être dans les normes.

1. Critères cliniques diagnostiques

L'HF doit être **souçonnée** :

- lorsqu'un membre d'une famille est diagnostiqué HF ou s'il y a des ATCD personnel(s) ou familial(aux) d'événement(s) CV précoce(s) type angor, IDM, AVC avant 55 ans chez un homme ou 60 ans chez une femme : le patient doit répondre à un interrogatoire et le cardiologue procédera à un examen clinique à la recherche de signes d'atteinte coronaire, avec ensuite réalisation d'un ECG et d'un écho doppler.
- lorsque la concentration de LDL-C plasmatique chez un adulte est supérieure à 4,9 mmol/L (1,9 g/L), et supérieure à 4,1 mmol/L chez un enfant (1,6 g/L) : résultats obtenus par prise de sang après un jeûne de 12 heures.
- lorsque l'on observe des signes cliniques comme décrits ci-dessous.

Le diagnostic d'HF est **posé** lorsque la concentration en LDL-C est supérieure à 3,3 g/L avec une concentration en TG normale.

Si la concentration de LDL-C est comprise entre 1,9 g/L et 3,3 g/L : il est nécessaire d'utiliser le Dutch Lipid Clinical Network Score (*cf ci dessous dans les critères biologiques diagnostiques*).

Peu de patients présentent des signes cliniques d'HF. Ces signes cliniques sont la conséquence d'une trop grosse accumulation de cholestérol dans les tissus périphériques.

Parmi ces signes cliniques on retrouve :

- les xanthomes tendineux qui représentent des dépôts de cholestérol au niveau de tendons, en particulier des tendons d'Achille, et en moindre quantité au niveau des tendons extenseur de la main et du doigt. On observe des nodules tendineux ou cutanés jaunâtres.



Figure 22 : Xanthomes tendineux^[39]

- les xanthélasmas qui sont des dépôts de cholestérol au niveau des paupières. On observe de petites plaques jaunâtres en relief sous la/les paupière(s).

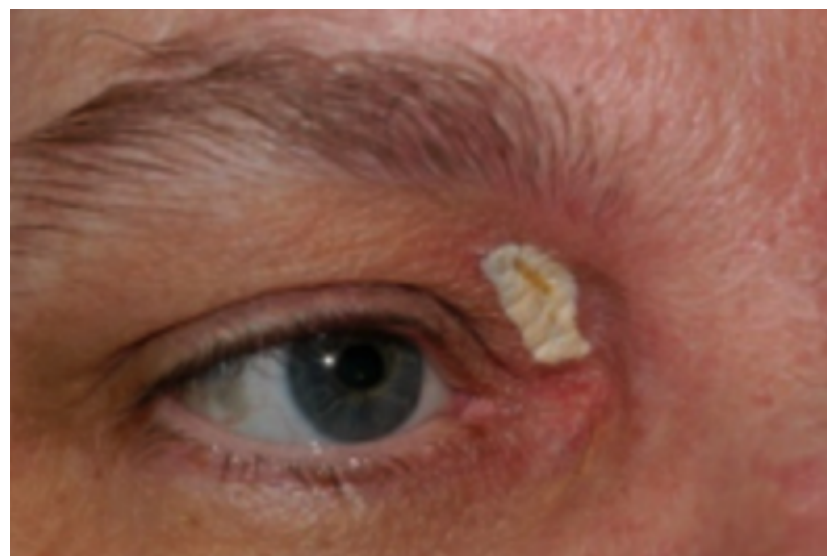


Figure 23 : Xanthélasmas^[39]

- les arcs cornéens qui sont des dépôts de cholestérol au niveau de la cornée et qui forment des arcs de cercle blancs grisâtres pouvant tirer sur le jaunâtre autour de l'iris.

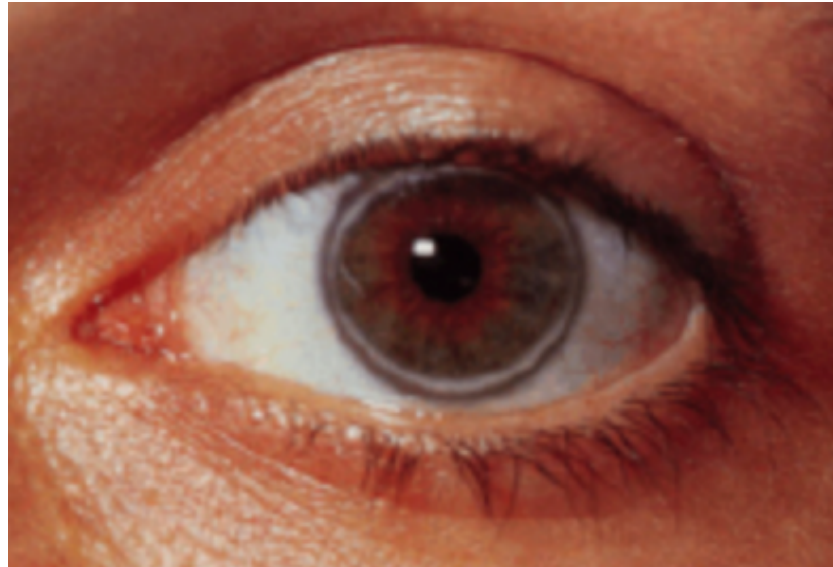


Figure 24 : Arc cornéen^[39]

Mais la plupart des patients atteints ne présentent aucun signe clinique pendant de nombreuses années, il ne faut cependant pas écarter le diagnostic d'HF.

2. Critères biologiques diagnostiques

C'est le critère diagnostique le plus fréquent.

Un bilan sanguin doit être réalisé, avec systématiquement un dosage de CT, HDL-C, TG, et calcul du LDL-C.

Lorsque l'on trouve un LDL-C > 1,9 g/L chez l'adulte et un LDL-C > 1,6 g/L chez l'enfant, le diagnostic à rechercher.

Lorsque la concentration en LDL-C est $\geq 3,3$ g/L, le diagnostic est posé.

Un outil est mis à disposition pour permettre d'établir des scores de probabilité pour le diagnostic, c'est le Dutch Lipid Clinical Network Score.

Il repose sur 5 critères qui sont :

- les ATCD familiaux et personnels d'évènements CV
- les signes cliniques
- les données biologiques
- la recherche de mutation génétique

On utilise cet outil, car un simple test génétique négatif ne peut exclure une HF.

Antécédents familiaux	Points
Parent au premier degré avec une maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (<55 ans pour un homme et < 60 ans pour une femme)	1
Parent au premier degré avec un LDL-C > 958 percentile	1
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 958 percentile	2
Antécédents personnels	
Maladie coronaire prématurée (< 55 ans pour un homme et < 60 ans pour une femme)	2
AOMI ou artériopathie cérébrale prématurée(s)	1
Signes cliniques	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
Données biologiques (LDL-C)	
≥ 3,30 g/L	8
2,50 à 3,29 g/L	5
1,90 à 2,49 g/L	3
1,55 à 1,89 g/L	1
Analyses ADN	
Mutations génétiques identifiées	8
Diagnostic : Certain si score ≥ 8 ; Probable si score = 6-7 ; Possible si score = 3-5	

Une fois diagnostiqué, le patient devra réaliser des bilans lipidiques réguliers permettant de vérifier l'efficacité du traitement instauré. Le médecin pourra adapter et modifier le traitement si la concentration en LDL-C reste trop élevée.

Suite au diagnostic, le patient pourra faire un dépistage génétique afin de définir la mutation.

Le génotypage peut aussi être réalisé lorsque le médecin veut confirmer son diagnostic clinique/biologique.

3. Diagnostic génétique

Le diagnostic génétique est établi :

- lorsque le diagnostic d'HF n'est pas certain (le diagnostic clinique permet l'identification de 50% des patients atteints)

- lorsque le diagnostic d'HF est certain, et il faut alors identifier la mutation en cause (mais attention, dans 20% des cas le gène impliqué dans la pathologie reste encore inconnu, il ne faut pas pour autant infirmer ce diagnostic)
- afin de réaliser un dépistage des proches au premier degré, c'est à dire les parents, frères et sœurs, enfants : c'est le dépistage en cascade. Un examen physique et une échographie devront être effectués afin de déterminer s'il y a présence de xanthomes, d'arcs cornéens.

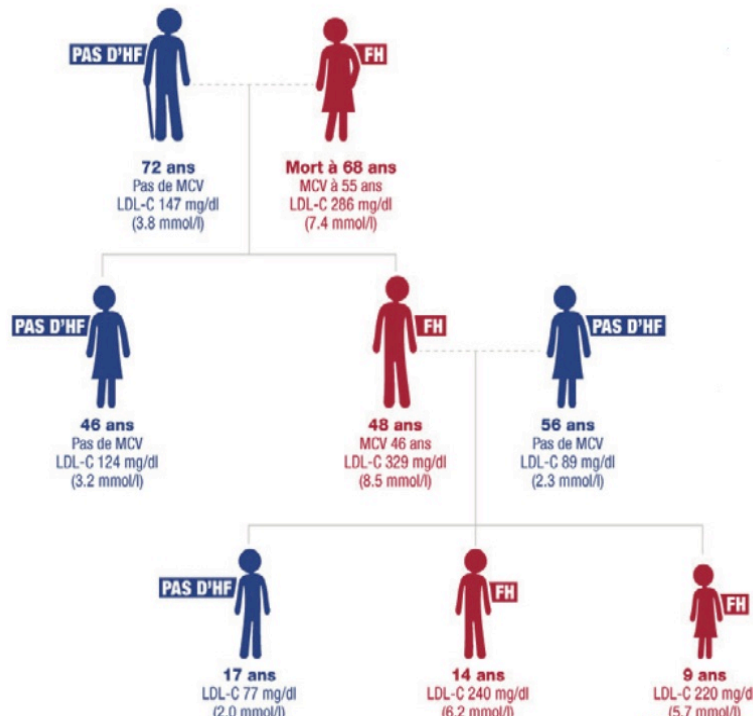


Figure 25 : Pedigree d'une famille avec hypercholestérolémie familiale. Les couleurs rouge et vert indiquent les membres de la famille avec et sans hypercholestérolémie familiale hétérozygote. MCV = maladie cardiovasculaire; LDL = lipoprotéine de basse densité; HF = hypercholestérolémie familiale^[41]

Ce dépistage est réalisé grâce à un génotypage (dépistage génétique afin de déterminer s'il existe une mutation à partir d'un prélèvement sanguin).

Il peut également être utilisé pour définir le pronostic : les patients avec un test génétique positif sont à plus haut risque CV (avec des concentrations de LDL-C élevées depuis le très jeune âge).

Le génotypage doit être réalisé dans un centre biologique spécifique agréé pour le diagnostic des maladies rares.

En France il existe :

- 15 centres clinico-biologiques des lipides et de l'athérosclérose prenant en charge l'HF qui sont des centres de référence pour le diagnostic génétique : à Paris (3), Amiens, Bordeaux, Dijon, Lille, Lyon, Marseille, Nantes, Reims, Rennes, Strasbourg, Toulouse et Tours.
- 4 centres biologiques agréés pour la recherche génétique : dont un à Lille (Pr Luc et Lecerf) et un à Paris (Pr Bruckaert).

Arbre décisionnel de diagnostic et de traitement de l'HF chez l'adulte

Quand évoquer le diagnostic ?

- histoire familiale lipidique et vasculaire (ATCD personnels et familiaux)
- LDL-C > 1,9 g/L
- signes cliniques

Quand retenir le diagnostic ?

- mutation identifiée par diagnostic génétique
- forte probabilité clinico-biologique (dutch lipid clinical network score)

Diagnostic familial en cascade :

- * réaliser des bilans biologiques lipidiques chez les membres de la famille du premier degré au minimum
- * quand la mutation est connue, réaliser un diagnostic génétique

Objectifs thérapeutiques :

- * LDL < 1,3 g/L ou < 1 g/L (0,7 g/L recherché quand cela est possible) en prévention secondaire ou en association avec d'autres facteurs de risque, en présence de xanthome ou après 40 ans et un LDL-C mal contrôlé
- * si les objectifs ne sont pas atteints : une réduction du LDL-C de 50% peut être considérée comme acceptable si le TT est à dose max tolérée
- * avec la diététique, les statines à dose max tolérée sont le TT de première intention
- * une association avec l'ézétimibe doit être instaurée si l'objectif n'est pas atteint
- * une trithérapie ou un TT par LDL aphérese nécessite un PEC spécialisée

Surveillance clinique :

- * examen clinique annuel
- * ECG initial puis entre 1 et 5 ans en fonction du risque CV
- * épreuves d'effort uniquement sur arguments cliniques, ou après 40 ans pour les sujets non contrôlés ou à très haut risque CV
- * écho doppler carotidien annuel selon les critères cliniques, ou après 40 ans pour les sujets non contrôlés ou à très haut risque CV

Représenté ci-dessus un arbre décisionnel de diagnostic et de traitement pour un patient présentant une HF.

Beaucoup de patients souffrant d'HF sous traitement n'atteignent pas leur objectif cible concernant le LDL-C.

De nouveaux traitements ont donc fait leur apparition afin d'améliorer la prise en charge de ces patients et d'essayer d'approcher au mieux leur cible thérapeutique.

VI. Prise en charge des hypercholestérolémies familiales

La prise en charge permet la correction de l'ensemble des facteurs de risque CV et donc de retarder l'apparition (prévention primaire) et la récurrence (prévention secondaire) des complications cliniques de l'athérosclérose.

A. Règles hygiéno-diététiques^{[7][26]}

Le cholestérol est synthétisé à 70% par le foie, les 30% restants provenant de l'alimentation.

Il est donc nécessaire de mettre en place des règles hygiéno-diététiques qui sont, à elles seules, le traitement de première intention.

Il est alors recommandé un régime normolipidique en privilégiant un apport d'acides gras polyinsaturés et en évitant au maximum les acides gras monosaturés.

Une alimentation de type méditerranéen est préférée avec une consommation de poisson 2 à 3 fois par semaine, comprenant au moins une fois une consommation de poisson gras (qui sont riches en acides gras polyinsaturés oméga 3).

Il est aussi conseillé de privilégier une alimentation riche en polyphénols (contenus dans les fruits, légumes, huile d'olive vierge, soja, thé) qui sont bénéfiques pour la santé avec une consommation de 5 fruits et légumes par jour, ainsi que des aliments riches en caroténoïdes avec un effet anti oxydant qui sont également contenus dans les fruits, légumes et huiles végétales.

Il est nécessaire de limiter la consommation en sel (sans pour autant mettre en place un régime désodé) ainsi que les aliments riches en acides gras saturés d'origine animale et végétale comme les abats, la charcuterie, les œufs (en particulier le jaune), le lait entier, les fromages, les crèmes fraîches riches en matière grasse, le beurre, les crustacés, les pâtisseries, les oléagineux (avocats, pistaches, cacahuètes, amandes), les fritures, l'huile de palme, les sauces, les chips.

Il faut également bannir la consommation d'alcool, le grignotage et la consommation de tabac.

Il est conseillé d'utiliser plutôt des acides gras insaturés d'origine végétale qui sont source d'oméga 9, 6 et 3 contenus dans l'huile d'olive, de colza, de soja et les margarines et de privilégier une cuisson vapeur/cocotte, grill ou papillote.

Il est également recommandé d'augmenter les apports en fibres alimentaires, en consommant par exemple du son, des céréales complètes, du pain complet, des fruits et légumes.

Pour une personne en surcharge pondérale, il est nécessaire de mettre en place un régime hypocalorique, avec une diététique personnalisée réalisée avec l'aide d'un/une diététicien(ne).

Trois repas par jour sont recommandés, accompagnés d'une collation.

Il est nécessaire de réduire au maximum la consommation de sucreries, de boissons sucrées, et recommandé de boire au moins 1,5L d'eau par jour et de ne pas se peser trop souvent.

Une personne atteinte d'hypertriglycéridémie devrait suivre un régime hypocalorique : supprimer la consommation de sucres rapides (sucreries, sodas, pâtisseries, glaces) et privilégier les sucres lents comme les féculents (pain, riz, pâtes, pommes de terre), les légumes et les fruits.

Dans tous les cas, une activité physique régulière est essentielle avec au moins 30 minutes par jour d'activité aérobie comme de la marche rapide et il est absolument nécessaire de prendre en charge les autres facteurs de risque associés avec un/des traitement(s) approprié(s).

B. Traitements conventionnels hypolipémiants^{[6][8][32][42][43][44][45]}

Nous verrons dans cette partie uniquement les traitements hypolipémiants utilisés dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale, nous n'aborderons pas les fibrates.

Lorsqu'une HF est diagnostiquée chez un enfant, la prise en charge consiste en l'instauration d'un traitement par statine en première intention, suivi de l'ezetimibe, et de la cholestyramine. Il est fort probable que la baisse de LDL-C ne soit pas suffisante. Dans cette situation il est recommandé d'associer plusieurs traitements.

L'aphérese peut être mise en place en dernier recours uniquement chez les HFho.

Le traitement par statine ne peut être instauré qu'à partir de 8 ans.

La prise en charge chez un adulte est la même, avec pour seule différence l'instauration de la statine à dose maximale tolérée avec une évaluation clinique recommandée dans les 4 à 6 semaines suivantes.

En cas d'inefficacité et de résistance à ces traitements, l'aphérese des lipoprotéines est possible et proposée chez les HFho et HFhe avec cardiopathie.

1. Statines^{[7][8][9][46]}

- Présentation :

Les statines sont actuellement toutes génériquées.

Elles font partie de la même famille et ont donc le même mécanisme d'action, mais elles ne sont cependant pas toutes équivalentes au même dosage.

La rosuvastatine a une efficacité supérieure. Viennent ensuite l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, puis la fluvastatine.

- Générations :

Les statines sont classées en 3 générations :

1^{ère} génération :

La première génération est obtenue par fermentation ou par hémisynthèse.
→ la pravastatine (vasten®, elisor®, pravadual® = association pravastatine + aspirine) de 10 à 80 mg
→ la simvastatine (zocor®, lodaes®) de 5 à 40 mg

2^{ème} génération :

→ la fluvastatine (lescol®, fractal®) de 20 à 80 mg, qui est une statine synthétique.

3^{ème} génération :

La troisième génération est également formée de statines totalement synthétiques.

→ l'atorvastatine (tahor®, caduet® = association atorvastatine + amlodipine) de 10 à 80 mg

→ la rosuvastatine (crestor®) de 5 à 40 mg.

Attention : pour la rosuvastatine il est nécessaire que le médecin fasse une demande d'accord de soin avant la prescription.

Choix de la statine

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

■ Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
■ Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
■ Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
□ Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Figure 26 : Choix de la statine par rapport à la baisse du LDL-C définie^[32]

▪ Mécanisme d'action :

Les statines agissent en inhibant l'HMGCoA réductase.

L'hépatocyte synthétise du cholestérol par le biais de l'enzyme HMGCoA réductase. Avec la statine, on provoque une inhibition de cet enzyme et donc la cellule ne fabrique plus de mévalonate (précurseur du cholestérol) et donc à terme, plus de cholestérol.

Suite à la baisse du cholestérol hépatique, le foie va essayer de faire rentrer du cholestérol dans ses cellules et il y a donc augmentation des récepteurs hépatiques aux LDL-C.

Le cholestérol excédentaire va être internalisé par les récepteurs et la concentration de cholestérol dans le foie va augmenter en diminuant celle de la circulation sanguine.

En résumé : moins de cholestérol dans la circulation sanguine, donc moins de LDL-C, donc moins de cholestérol athérogène et donc à terme, moins d'évènements cardiovasculaires.

Les statines augmentent aussi faiblement la concentration de HDL-C et baissent modestement la concentration de TG.

Mise à part leur effet hypolipémiant, les statines peuvent améliorer les fonctions endothéliales, ou bien même avoir un effet anti inflammatoire et baisser le stress oxydant pour avoir une meilleure stabilité de la plaque d'athérome : ce sont les effets pléiotropes des statines.

Les statines permettent alors une régression de la plaque d'athérome ainsi qu'une stabilisation de cette plaque.

La synthèse hépatique du cholestérol ayant lieu le soir, la prise de statine est conseillée le soir de préférence.

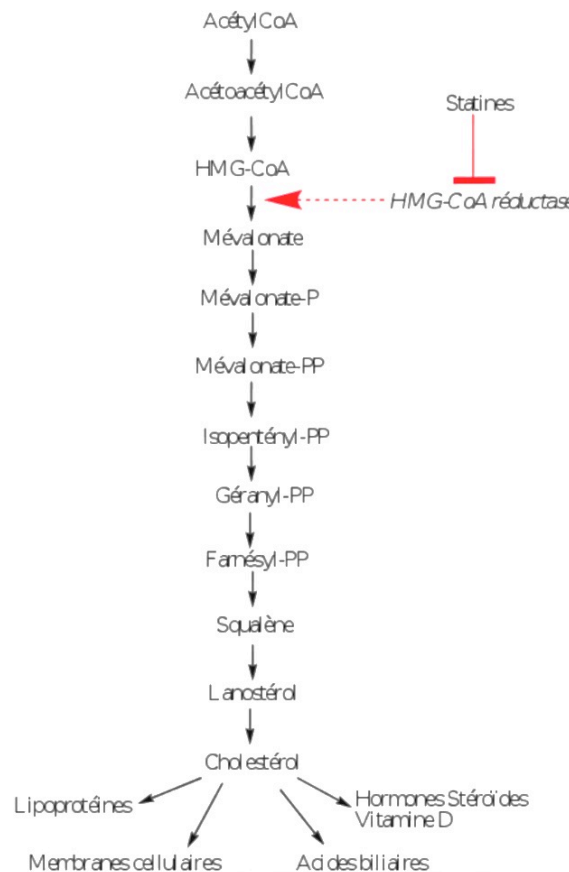


Figure 27 : Synthèse du cholestérol – Action de l'HMG-CoA^[6]

- Efficacité, études de morbi-mortalité CV :

L'efficacité des statines a été prouvée notamment dans la diminution des événements cardiovasculaires majeurs.

Il a été montré une baisse de 10% du risque de mortalité toutes causes confondues et une baisse des événements cardiovasculaires de 15 à 23%.

Elles diminuent le cholestérol total de 30%, le LDL-C de 20%, les TG de 10% et l'ApoB de 30%.

- Indications :

Les statines sont indiquées dans les hypercholestérolémies essentielles : elles diminuent le LDL-C.

Elles sont indiquées dans les hyperlipidémies mixtes : elles diminuent le LDL-C ainsi que les TG.

Elles sont également indiquées pour la baisse de la morbidité : elles sont alors prescrites en prévention primaire et en prévention secondaire afin de limiter les risques de récurrences d'IDM, en ce qui concerne la pravastatine et la simvastatine.

- Effets indésirables :

Les EI des statines sont :

- Hypersensibilité (HS)
- Troubles digestifs : constipation, diarrhées, nausées, anorexie, flatulences
- Cytolyse hépatique avec augmentation des transaminases due à la concentration de cholestérol dans le foie (arrêt du traitement par statine si les TS > 3 fois la normale).
- Problèmes musculaires : myalgie, crampes, fatigue, élévation des CPK (arrêt du traitement par statine si CPK > 5 fois la normale).
- Rhabdomyolyse (très rare) avec les CPK > 30 fois la normale, ce qui correspond à une lyse musculaire très importante avec des douleurs très fortes, et élimination de la myoglobine par voie urinaire avec, à terme, une insuffisance rénale sévère pouvant aller jusqu'à la mort du patient.

- Contre-indications :

Les CI des statines sont :

- Hypersensibilité (HS)
- Atteinte hépatique
- Myopathie
- IR sévère
- Grossesse, allaitement
- Crestor® + Fibrate
- Association avec les inhibiteurs enzymatiques puissants comme les antifongiques azolés, les macrolides, l'acide fusidique, les inhibiteurs de protéase, les anticonvulsifs, et le jus de pamplemousse.

- Statines et HF :

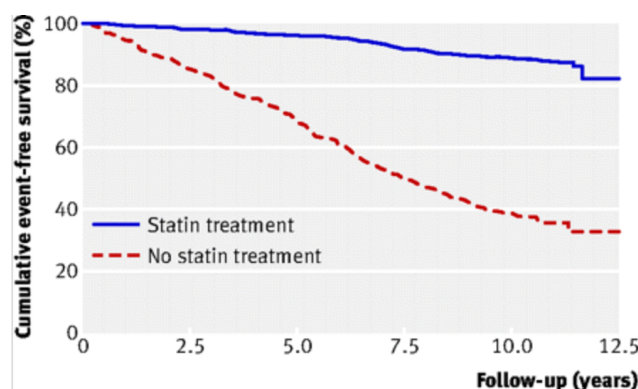


Figure 28 : Taux de survie sans évènement CV (%) avec ou sans traitement par statine^[42]

Une étude a été réalisée aux Pays-Bas sur 2 146 patients de plus de 55 ans atteints d'HF sans cardiopathie coronarienne et non traités par hypocholestérolémiants depuis au moins 6 semaines sur 8,5 années : il en ressort une amélioration de la survie sans évènements CV pour les patients sous statine.

2. Ezetimibe (Ezetrol®)^{[7][9][47]}

- Présentation :

L'ezetimibe existe seul ou en association dans deux spécialités :

→ inegy® = ezetimibe + simvastatine

→ liptruzet® = ezetimibe + atorvastatine

Attention : il faut un accord de soin obligatoirement demandé par le médecin avant la prescription

- Mécanisme d'action :

L'ezetimibe agit en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol par action sélective sur NPC1L1, transporteur du cholestérol au niveau des entérocytes.

Cette inhibition s'oppose au transport du cholestérol et donc limite son absorption.

L'ezetimibe est toujours prescrit en association à une statine pour bloquer à la fois la synthèse hépatique et l'absorption intestinale du cholestérol.

En effet, s'il était utilisé seul, il y aurait une réaction à la baisse de l'absorption qui serait une augmentation de la synthèse de cholestérol par la cellule hépatique.

- Efficacité :

En ajoutant l'ezetimibe à une statine, on provoquerait une baisse de +25% du LDL-C et du CT (baisse des TG dans les 10% et augmentation du HDL-C dans les 3%).

- Indications :

- L'ezetimibe est indiqué dans les hypercholestérolémies primaires et familiales hétérozygotes/homozygotes (homozygotes : comme il n'y a pas de LDL-R, les statines n'ont aucune action et donc aucun intérêt)
- L'ezetimibe peut être utilisé en monothérapie lorsque les statines sont CI.
- L'ezetimibe est aussi indiqué dans les sitostérolémies et phytostérolémies.
- L'association ezetimibe/statine est utilisée quand les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints à la dose maximale de statine tolérée ou s'il y a intolérance aux statines.

- Effets indésirables et tolérance :

Les EI de l'ezetimibe sont :

- Hypersensibilité
- Atteintes musculaires : arthralgie, myalgie, crampes : arrêt du traitement si CPK > 5 fois la normale.
- Troubles gastro intestinaux : douleurs abdominales, diarrhées...
- Risque de lithiase biliaire augmenté si association avec un fibraté
- Fatigue, maux de tête

- Contre-indications :

L'ézetimibe ainsi que les spécialités en contenant sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, en cas de grossesse, d'allaitement et d'affection hépatique évolutive (arrêt du traitement si TS > 3 fois la normale)

Résumé :

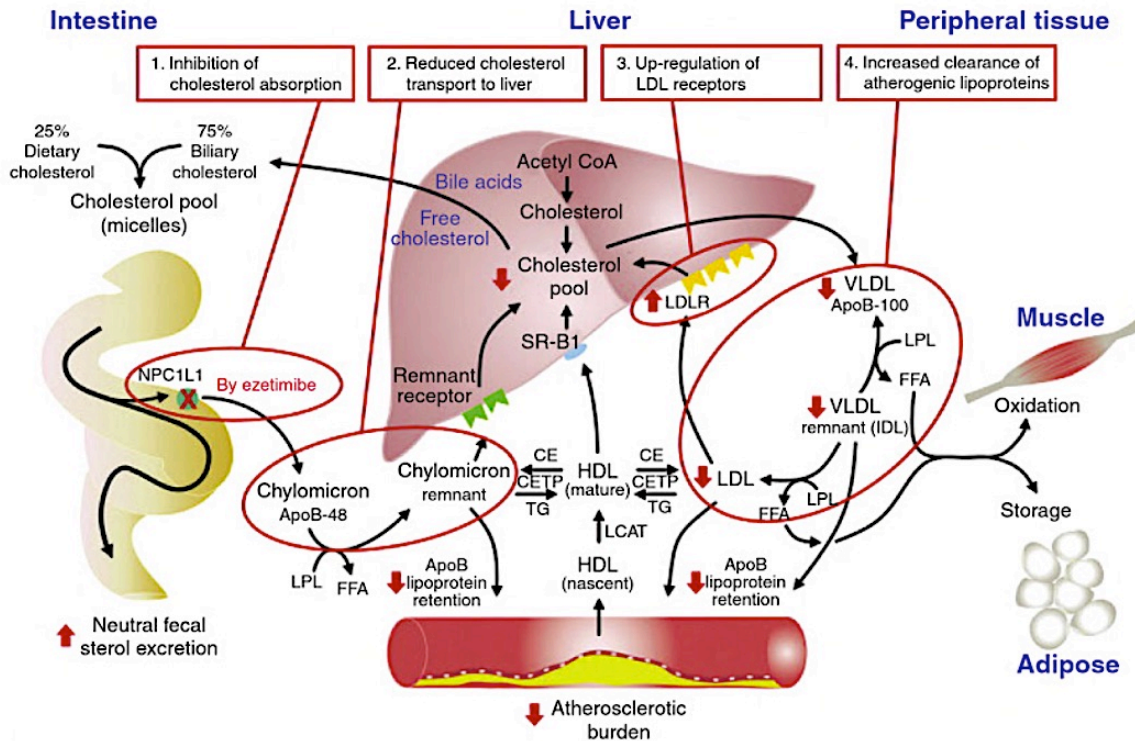


Figure 29 : Mécanisme d'action de l'ézetimibe^[47]

3. Cholestyramine (Questran®)^{[7][9]}

- Mécanisme d'action :

C'est une résine échangeuse d'ions qui fixe les acides biliaires de l'intestin. Elle échange les acides biliaires contre des ions chlore Cl⁻ qui passent dans l'intestin.

Les acides biliaires sont éliminés au lieu de subir le cycle entéro-hépatique.

Il y a formation de complexes insolubles qui sont éliminés par voie fécale.

Il y a alors moins d'acides biliaires au niveau du foie, ce qui va entraîner la synthèse de nouveaux acides biliaires à partir du cholestérol (activation de la 7 α hydroxylase).

Suite à ce processus, il y a moins de cholestérol dans le foie, ce qui entraîne une augmentation des LDL-R et ainsi le LDL-C va passer au niveau du foie et donc diminuer dans la circulation sanguine.

- Efficacité :

On peut noter une diminution de 15 à 30% du CT et du LDL-C sous Questran® avec une augmentation modérée des TG.

- Indications :
 - La cholestyramine est indiquée dans l'hypercholestérolémie isolée IIa lorsque les statines sont CI ou lorsqu'il y a trop d'EI.
 - Elle est indiquée en association aux statines ou aux fibrates si leur efficacité en monothérapie n'est pas suffisante.
 - Elle est indiquée si la concentration sanguine en acides biliaires est trop importante.
- Effets indésirables :

Les EI de la cholestyramine sont :

- Constipation fréquente avec risque de fécalome, occlusion intestinale
- Stagnation des selles au niveau du colon avec un risque de fermentation et de flatulences
- Troubles digestifs : gastralgies, nausées, constipation
- Obstruction des voies biliaires
- Accumulation d'acides biliaires dans l'intestin avec une modification de l'aspect des selles (stéatorrhées)
- Libération importante d'ions Cl⁻ = hyperchlorémie
- Attention à la fixation de médicaments porteurs de charges négatives avec une diminution de leur absorption intestinale, comme les diurétiques, les AVK, les AINS, les contraceptifs oraux, les hormones thyroïdiennes, les digitaliques, les vitamines liposolubles A,D, E et K : décaler la prise de 2 à 4 heures.

- Contre-indications :

Les CI de la cholestyramine sont :

- Hypersensibilité
- IH
- Constipation chronique
- Hypertriglycéridémie isolée
- Obstruction complète des voies biliaires

4. Aphérèse

- Définition et indication :

L'aphérèse correspond à une épuration plasmatique extracorporelle du LDL cholestérol par technique sélective en préservant le reste des constituants plasmatiques.

C'est la « dialyse » du cholestérol.

On procède à une séparation du plasma du sang total avant de le traiter, et parfois on peut procéder à une épuration directe du sang total.

Elle est indiquée pour les HF homozygote en prévention primaire ou secondaire ainsi que pour les HF hétérozygote s'il y a échec de l'association des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicaux aux doses maximales.

Si le LDL cholestérol est supérieur à 3g/L, on traite en prévention primaire.

S'il est supérieur à 2g/L, on traite en prévention secondaire.

Les séances peuvent durer de 2 à 4 heures selon les techniques utilisées. Pour les patients atteints d'HF homozygote, il est nécessaire de faire une séance par semaine, alors que pour les patients atteints d'HF hétérozygote, il est nécessaire de faire une séance tous les 15 jours. Le coût de la séance dépend de la technique utilisée : plus la technique est sélective et spécifique, plus elle est sophistiquée et plus c'est onéreux. Il existe peu de centres spécialisés en France (ex : Hôpitaux de Paris, CHU de Dijon, de Strasbourg, d'Amiens)

- Efficacité et tolérance :

Ce traitement est généralement bien toléré, il y a peu d'effets indésirables observés dans les études.

Cependant, cette technique a un coût élevé,

Une certaine réticence du patient est possible, ce qui entrainerait une faible observance.

En terme d'efficacité, on a une réduction de concentration plasmatique de LDL cholestérol autour de 60% dans les 2 à 3 mois qui suivent l'initiation de traitement, et une baisse des événements CV majeurs allant jusqu'à 72% de réduction du risque.

Résumé : ^[48]

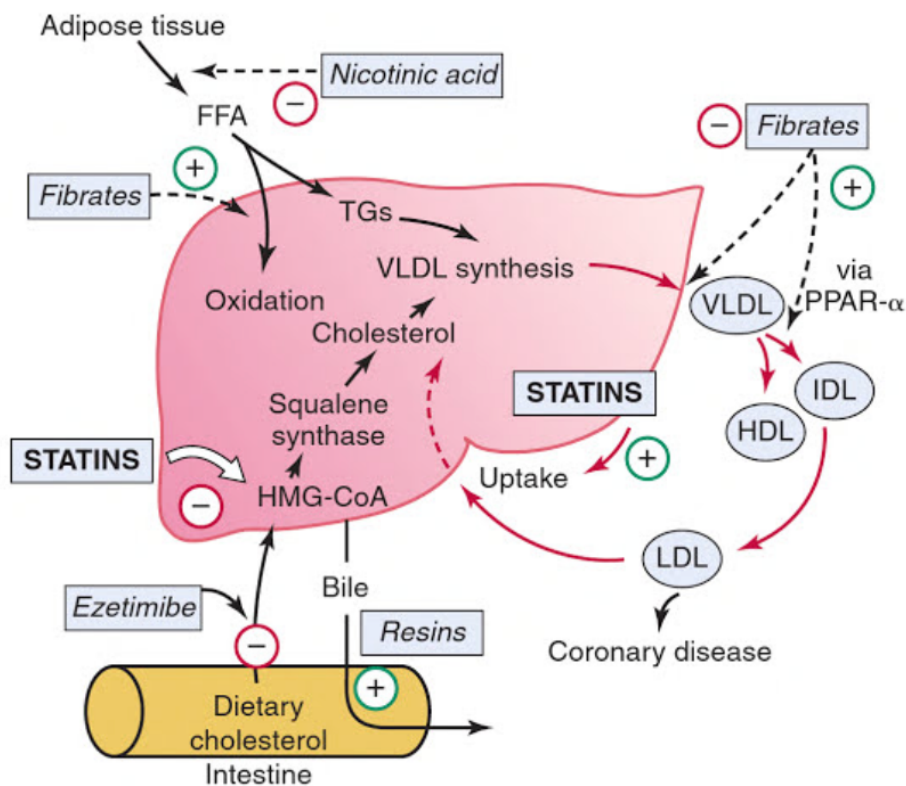


Figure 30 : Mécanisme d'action des différents traitements hypolipémiants^[48]

C. Nouveaux traitements : les anticorps monoclonaux

1. Immunité acquise

Différente de l'immunité innée, l'immunité acquise est une immunité spécifique : la réaction immunitaire est dirigée contre un seul antigène. Elle s'appuie sur la reconnaissance de l'antigène et le développement d'une réponse spécifique intense contre cet antigène par production d'anticorps spécifiques (ou immunoglobulines).

Les anticorps sont des molécules protéiques solubles qui maintiennent l'intégrité du milieu extracellulaire en neutralisant les substances étrangères que sont les antigènes (bactéries, virus, toxines, ou autres molécules étrangères). Produites par les lymphocytes B (ou plasmocytes), elles circulent dans le sang et la lymphe et interviennent dans l'immunité à médiation humorale.

Il y a également les anticorps membranaires, fixés dans la membrane des LB, qui forment les récepteurs immunitaires et qui permettent de reconnaître les antigènes.

L'immunité acquise déclenche également la production de lymphocytes T cytotoxiques qui sont chargés de maintenir l'intégrité des populations cellulaires en éliminant les cellules infectées, mutées... C'est l'immunité à médiation cellulaire.

Les effecteurs de l'immunité acquise ne sont pas retrouvés (ou en petit nombre) lors du premier contact avec l'antigène. C'est seulement lors du deuxième contact avec l'antigène que leur multiplication apparaît grâce aux cellules « mémoires » qui permettent la reconnaissance de l'antigène. Au deuxième contact, on observe une réponse plus rapide et plus intense.

2. Structure et spécificité d'un anticorps^{[49][50]}

Les anticorps ont une forme en « Y » comportant 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques associées à deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfures.

Ils contiennent des domaines constants, identiques pour tous d'un anticorps à l'autre, et des domaines variables en bout de chaîne qui permettent la reconnaissance des antigènes spécifiques.

C'est la partie variable, différente d'un anticorps à un autre, qui définit la spécificité de l'anticorps.

Selon la structure de la partie terminale de la partie constante de la chaîne lourde, les anticorps sont classés en 5 classes différentes : IgA, IgD, IgE, IgM et IgG.

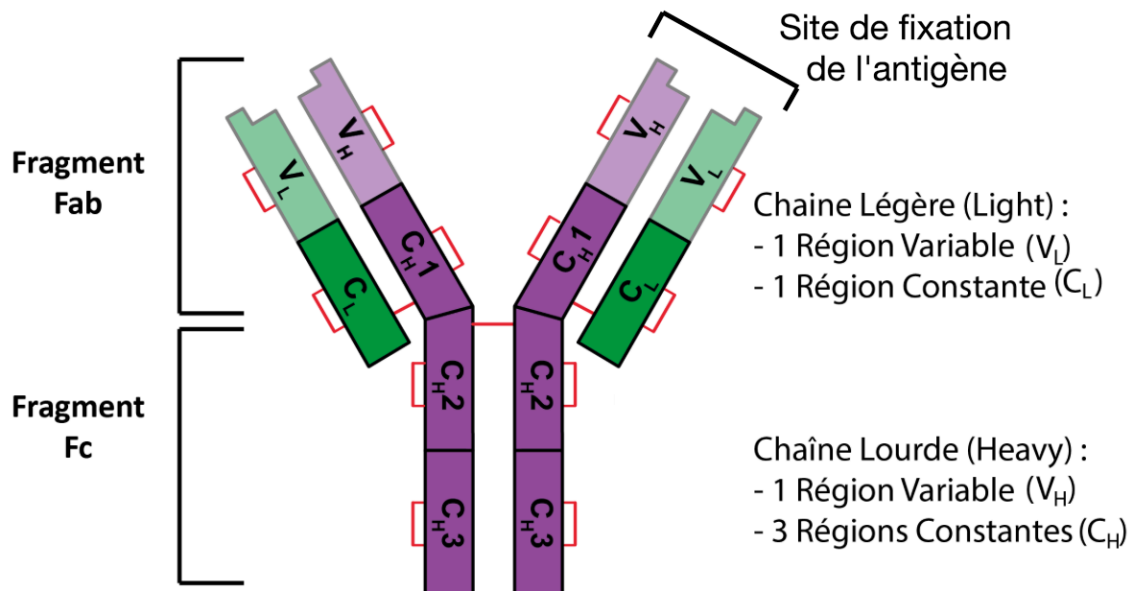


Figure 31 : Structure d'un anticorps^[49]

Le paratope est la partie de l'anticorps qui assure la reconnaissance de l'antigène. Il va se fixer sur une partie spécifique de l'antigène appelée épitope.

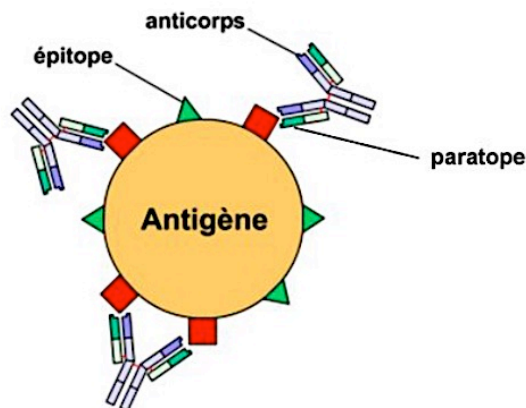


Figure 32 : Réaction anticorps/antigène^[50]

3. Production^[51]

Lorsqu'un lymphocyte rencontre un antigène, une réponse spécifique contre cet agresseur se met en place : c'est la phase de sélection clonale.

On a alors une production d'anticorps spécifiques : Ag/Ac.

Ce lymphocyte spécifique de l'agresseur va se multiplier, on appelle cela la phase de multiplication. Chaque clone ne reconnaît qu'un seul épitope d'un antigène.

Vient ensuite la phase de différenciation durant laquelle le LB se transforme en un clone de plasmocyte sécréteur d'anticorps et en LB mémoires.

En cas de nouveaux contacts avec le même antigène dans le futur, les LB mémoires permettront de mettre en place une immunité automatique spécifique à cet antigène.

C'est un type de lymphocyte donné qui va produire une réponse immune donnée à un antigène donné.

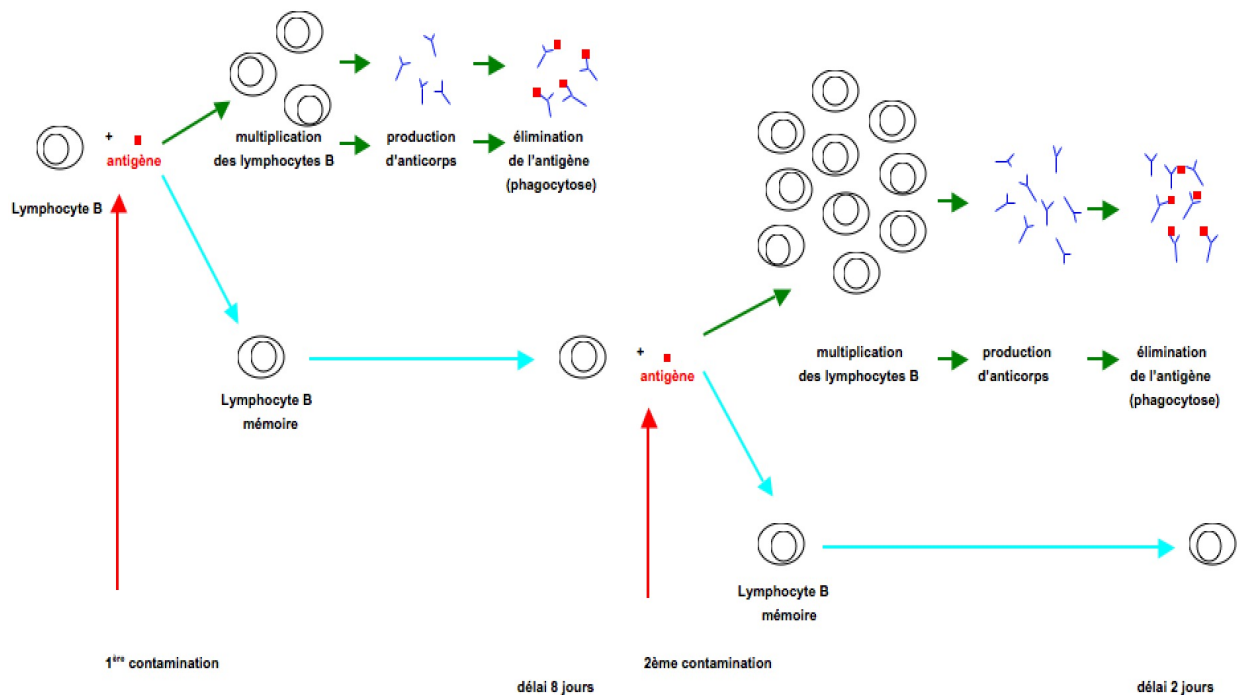


Figure 33 : Mécanisme de production des anticorps^[51]

4. Anticorps monoclonal^{[51][52]}

La première fabrication d'anticorps monoclonaux date de 1975.

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par génie génétique par une cellule vivante à des fins thérapeutiques.

Ils sont issus d'un seul et unique clone de LB.

Ils sont créés pour être spécifiques d'un épitope donné d'une protéine que l'on veut inhiber.

Ils sont affins et peuvent être produits en masse d'une façon constante.

Ils sont différents des anticorps polyclonaux qui eux sont dirigés vers plusieurs épitopes.

Pour créer un anticorps monoclonal, on utilise des souris transgéniques.

Le principe est d'isoler des fragments d'ADN d'un génome complexe tel que le génome humain, et de les recombiner dans des génomes plus petits et faciles à manipuler.

On va injecter un antigène spécifique à la souris.

La souris va produire des LB spécifiques à l'antigène cible.

Puis on va récupérer les LB produits dans la rate de la souris.

Il faut ensuite créer des cellules immortelles appelées hybridomes en liant la cellule B de la souris à une cellule cancéreuse de myélome préparée non toxique : en effet les cellules cancéreuses se reproduisent à l'infini et de manière accélérée.

Les cellules de l'hybridome faites avec les cellules B spécifiques de l'antigène cible sont ensuite séparées des cellules issues des autres cellules de la souris.

Ces cellules vont produire des anticorps monoclonaux qui sont tous identiques et qui vont se lier tous au même épitope d'un même antigène cible.

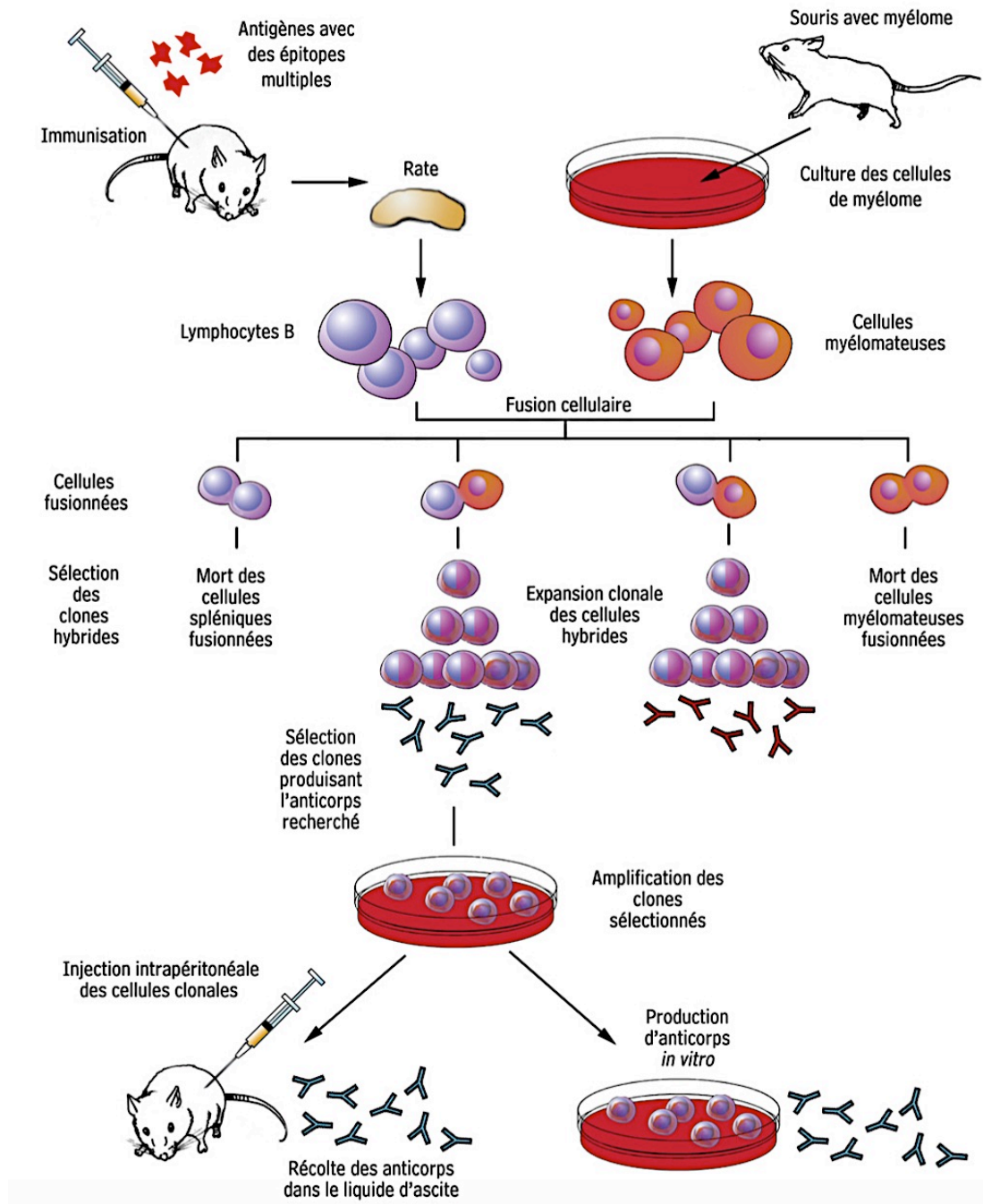


Figure 34 : Mécanisme de production des anticorps monoclonaux^[53]

Les anticorps monoclonaux ont évolué dans le temps. Nous sommes actuellement à la quatrième génération.

→ La première génération est une génération complètement murine, c'est à dire que les anticorps monoclonaux sont produits uniquement par la technique de l'hybridome.

→ La deuxième génération est également produite par le procédé de l'hybridome, à la différence que le gène qui code pour l'anticorps est remplacé partiellement par un gène humain : on les appelle anticorps chimériques. Ils ont un domaine variable murin et un domaine constant humain.

Cette génération a été créée pour limiter les réactions allergiques.

→ La troisième génération est celle des anticorps humanisés

Ils sont également produits par des cellules génétiquement modifiées.

Cette génération a encore une toute petite partie d'origine murine dans son domaine variable afin de minimiser encore plus les réactions allergiques par rapport aux anticorps monoclonaux chimériques.

→ La dernière génération, l'actuelle, est totalement humaine et ces anticorps peuvent être produits de deux façons différentes : soit à partir de souris transgéniques, soit à partir de bactéries génétiquement modifiées.

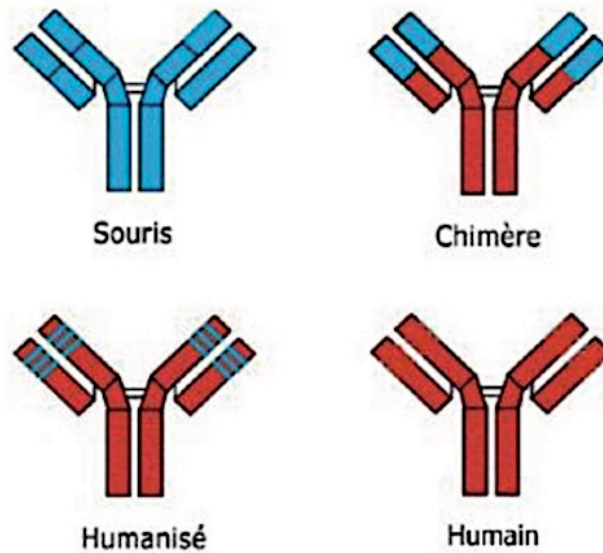


Figure 35 : Classification des anticorps monoclonaux^[52]

Partie n°2 :

Une nouvelle stratégie, les anticorps monoclonaux anti PCSK9

I. Généralités sur PCSK9^[54]

PCSK9 (Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9) est une protéine sécrétée par les hépatocytes et impliquée dans la régulation des concentrations du LDL-C. En effet, PCSK9 permet la dégradation des récepteurs de LDL.

A. Présentation du gène PCSK9

PCSK9 est une protéine découverte en 2003, faisant partie de la famille des proprotéines convertases comprenant 9 types de protéases humaines différentes. Les protéases sont des enzymes qui clivent ou détruisent d'autres protéines en petits morceaux, ce qu'on appelle protéolyse.

B. Rôle de PCSK9

PCSK9 est sécrétée dans les hépatocytes.

Elle joue un rôle dans l'homéostasie du cholestérol en régulant la concentration cellulaire des récepteurs de LDL :

- PCSK9 est sécrétée par les hépatocytes et rejoint la circulation sanguine. Le domaine catalytique se lie alors à une partie spécifique du récepteur de LDL appelée facteur de croissance épidermique du domaine (A) (EGFA). Cette interaction modifie le récepteur en conformation ouverte.
- le complexe PCSK9/LDL-R est internalisé dans la cellule dans des vésicules de clathrine, puis transféré à l'endosome.
- la conformation ouverte du récepteur de LDL dans l'endosome inhibe le recyclage normal du récepteur vers la membrane cytoplasmique et celui-ci est dégradé par le lysosome : le nombre de récepteurs de LDL sur la membrane cellulaire est ainsi réduit.

PCSK9 favorise également la dégradation du récepteur de LDL-C.

Son rôle dans la régulation de la concentration de LDL-C a été découvert lors de la découverte de mutation associée à l'HF (troisième gène muté trouvé associé à l'HF après celui du LDL-R et de l'apo B100).

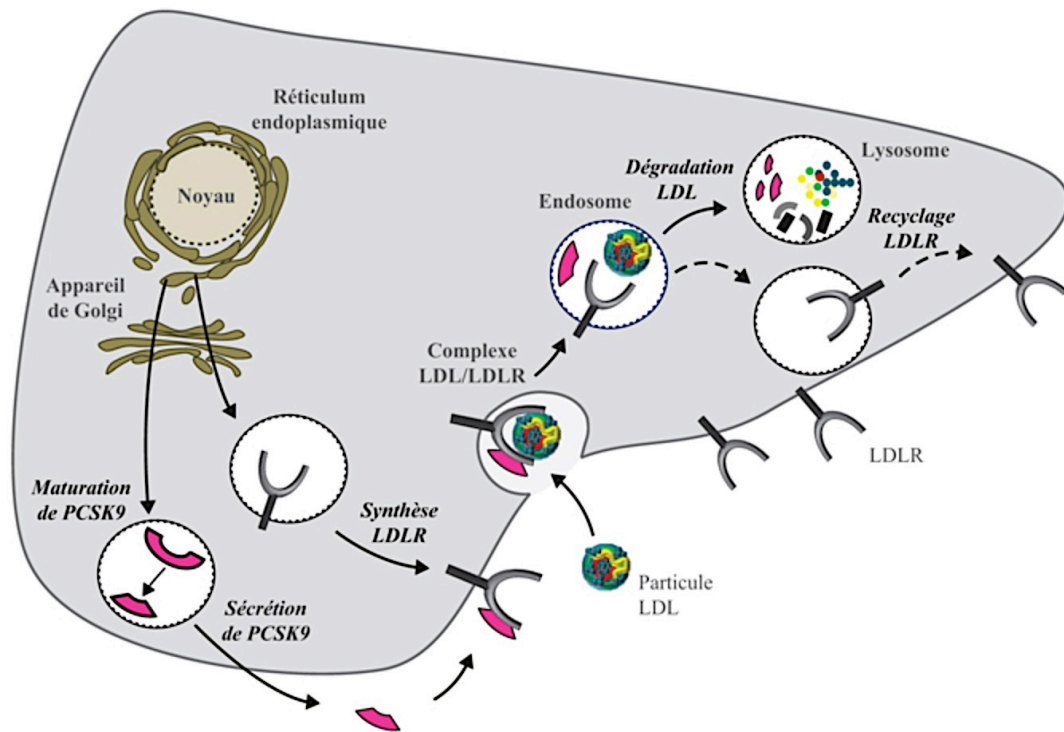


Figure 36 : Rôle de PCSK9^[54]

C. Régulation de PCSK9

La production de PCSK9 est régulée, comme pour les récepteurs de LDL, par SREBP2.

Lorsque la concentration intracellulaire de cholestérol est basse, SREBP2 active à la fois et au même moment l'expression des récepteurs de LDL et de PCSK9.

L'augmentation de PCSK9 conduit alors à la dégradation des récepteurs de LDL.

D. Inhibition de PCSK9^[55]

En se fixant à PCSK9, l'anticorps anti PCSK9 modifie la conformation du récepteur de LDL et diminue sa dégradation par les lysosomes.

Ce phénomène va alors permettre une augmentation de l'expression des récepteurs de LDL-C et donc une diminution des concentrations sériques de LDL-C.

Les anti PCSK9 interagissent avec l'épitope de PCSK9 qui lui-même est proche du site de liaison des LDL-R.

Cette liaison avec l'épitope inhibe la liaison PCSK9 avec le récepteur de LDL-C : plus de récepteurs seront recyclés et donc disponibles pour capter plus de LDL-C.

Complément d'action avec les statines :

Les statines permettent la diminution de production de cholestérol dans la cellule hépatique en inhibant l'HMGCoA réductase.

Suite à cette inhibition, les cellules sont moins riches en cholestérol et vont augmenter le nombre de récepteurs de LDL à leur surface par l'activation des SREBPs.

Les statines activent donc les SREBPs mais augmentent aussi l'expression de PCSK9 qui lui-même augmente la dégradation des LDL-R.

Si on inhibe PCSK9, on diminue le phénomène de dégradation des LDL-R, ce qui permet d'obtenir le maximum de LDL-R à la surface de l'hépatocyte.

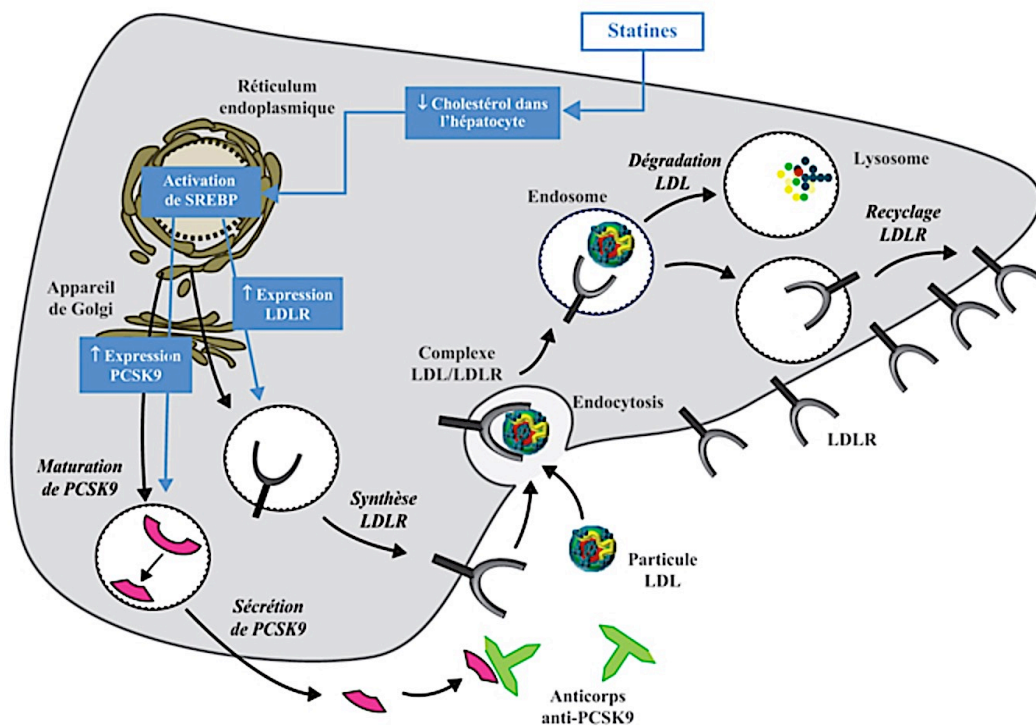


Figure 37 : Inhibition de PCSK9^[54]

Les anti PCSK9 ont également une action sur la diminution de l'apoB et des TG au niveau sérique.

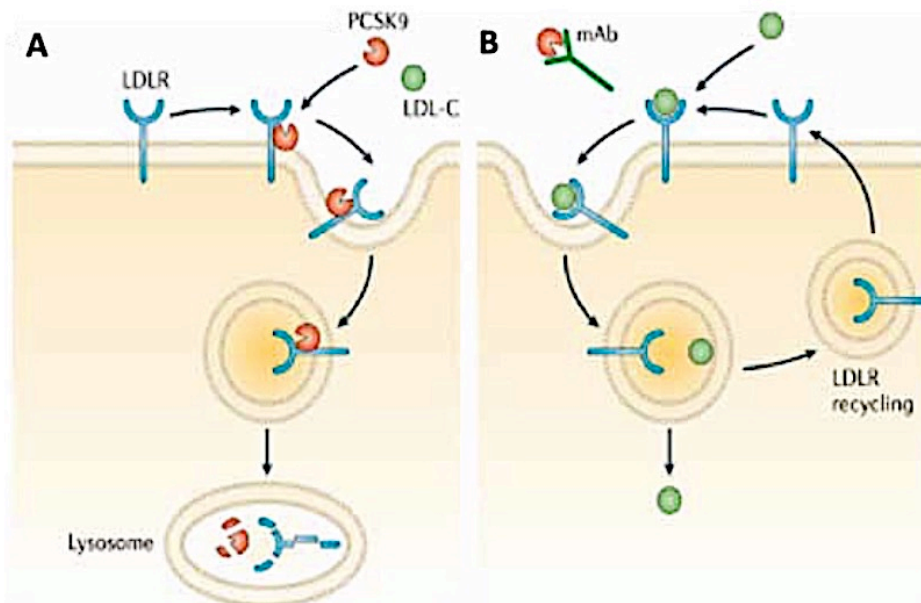


Figure 2. Mécanisme d'action du PCSK9 (A) et des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (B)

Figure 38 : Mécanisme d'action de PCSK9^[55]

E. Les molécules

A ce jour, deux anticorps monoclonaux anti PCSK9 ont reçu une AMM en France et ont été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats Unis.

Il s'agit de l'alirocumab (praluent®), développé par Sanofi Regeneron, et l'evolocumab (repatha®) développé par Amgen.

L'alirocumab est également commercialisé et remboursé dans d'autres pays comme en Allemagne, en Angleterre et aux Pays de Galles, en Autriche, en Belgique, au Danemark, en Ecosse, aux Pays Bas, en Slovaquie, en Grèce, en Italie, en Slovénie et en Suède. Une évaluation de la prise en charge est en cours en Croatie, en République Tchèque, en Hongrie, en Irlande, au Luxembourg, en Norvège, en Roumanie et en Suisse. L'alirocumab a une AMM mais n'est pas remboursé aux Etats Unis et en Finlande.

Ce sont tous les deux des anticorps monoclonaux humains donc avec moins de risque de développement d'une réaction immunitaire contre ces anticorps.

Un troisième anti PCSK9, le bococizumab par le laboratoire Pfizer, était en cours de développement, mais le laboratoire a décidé d'arrêter les études.

Le bococizumab était un anti PCSK9 humanisé.

Lors des études mises en place par le laboratoire, le bococizumab n'a apporté aucun bénéfice chez les patients à bas risque CV comparé au groupe placebo.

Pour les patients à haut risque CV, on a pu noter une différence significative entre le bras test et le bras contrôle.

Lors de 6 études du programme SPIRE, le bococizumab a fait chuter le LDL-C de 55% à 12 semaines. Mais après un an, le LDL-C ne chutait plus qu'à 42,5%.

Ceci s'explique par une production d'anticorps anti PCSK9 (48%) ainsi qu'une production d'anticorps neutralisants (29%), tout ceci étant dû au type d'anti PCSK9, ici un anti PCSK9 humanisé.

Exemple de Praluent® :

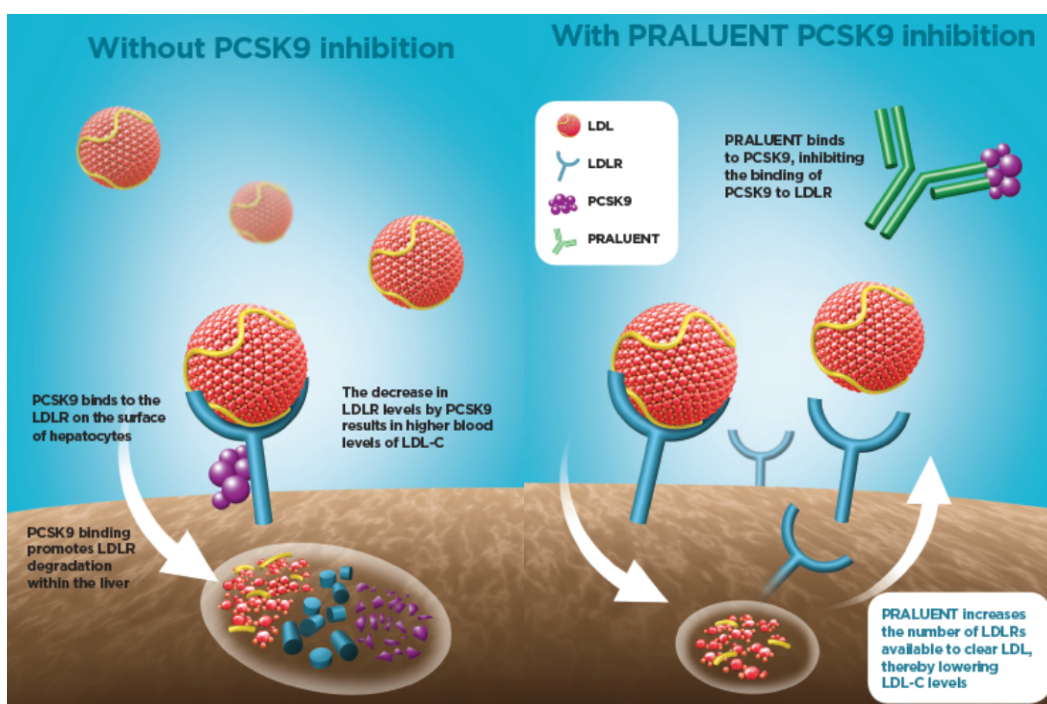


Figure 39 : Mécanisme d'action avec et sans PCSK9, exemple de Praluent®^[56]

II. Alirocumab Praluent® par Sanofi Regeneron^{[56][57][58][59]}

A. Composition et présentation

L'alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 produit par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension, par le laboratoire Sanofi Regeneron. Sa masse moléculaire est d'environ 146 kDa.

Il se présente sous forme de seringues ou stylos pré rempli(e)s dosé(e)s à 75 ou 150 mg/mL à usage unique.

Les spécialités dosées à 75 mg/mL sont présentées :

- pour le stylo pré rempli avec un capuchon bleu et un bouton d'activation vert clair
- pour la seringue pré remplie avec un piston en polypropylène vert clair.

Les spécialités dosées à 150 mg/mL sont présentées :

- pour le stylo pré rempli avec un capuchon bleu et bouton d'activation gris foncé
- pour la seringue pré remplie avec un piston en polypropylène gris foncé

Les deux présentations peuvent être conditionnées par boîte de 1, 2 ou 6, cela dépend des pays et des lieux d'utilisation (hôpital ou pharmacie : par exemple pas de boîte de 6 hors des collectivités).



Figure 40 : Présentation de l'alirocumab (praluent®) sous forme de stylos pré-remplis^[57]

B. Indications

Praluent® 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-C, sous statine à dose maximale tolérée
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Dans tous les cas, il faudra exclure une hypercholestérolémie ou dyslipidémie mixte secondaire avant l'instauration de ce traitement.

C. Posologie et mode d'administration

La dose initiale habituelle est de 75 mg/mL, injectée en sous cutané une fois toutes les deux semaines.

S'il est nécessaire de diminuer la concentration de LDL-C de plus de 60%, il est possible de démarrer le traitement à la dose de 150 mg administrée également en sous cutané une fois toutes les deux semaines.

Une évaluation des paramètres lipidiques peut être faite 4 semaines après l'instauration du traitement, avec un ajustement des posologies selon les résultats de ces paramètres lipidiques.

En cas d'oubli d'une dose, celle ci doit être administrée le plus rapidement possible et les injections suivantes auront lieu aux dates initialement prévues.

L'injection doit se faire en sous cutané dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Il est recommandé de changer de site d'injection à chaque injection.

L'injection ne doit pas être réalisée dans une zone d'affection cutanée active ou dans une zone lésée comme par exemple une éruption cutanée, un érythème solaire ou une zone inflammatoire ou infectée.

Praluent® ne doit pas non plus être injecté en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection.

Le patient peut éventuellement faire ses injections lui même après une formation sur la bonne technique d'injection sous cutanée par un professionnel de santé.

Praluent® étant conservé au réfrigérateur, il est nécessaire de ramener sa température à température ambiante avant utilisation (cela prend à peu près 30 minutes).

D. Contre-indications

Il n'y a qu'une contre-indication relative à praluent® mentionnée dans les RCP : c'est l'hypersensibilité à la substance active (donc à l'alirocumab), ou à l'un des excipients (à savoir l'histidine, le saccharose, le polysorbate 20, et l'eau pour préparations injectables).

E. Interactions médicamenteuses

Il n'y a aucun effet pharmacologique sur les autres médicaments ni sur les enzymes du cytochrome P450 puisque praluent® est un agent biologique. Il n'a pas de métabolisation hépatique.

Les statines et les autres médicaments hypolipémiants augmentent la production de PCSK9 qui est la cible de praluent® ce qui diminue l'exposition systémique de l'anticorps monoclonal.

Association praluent® +	Statines	Ezetimibe	Fenofibrate
Diminution de l'exposition au praluent® par le traitement	40%	15%	35%

F. Mise en garde et précautions d'emploi

Des réactions allergiques générales et rares, pouvant être très sérieuses ont été rapportées dans les études cliniques telles que prurit, eczéma, urticaire, vascularite. Lorsqu'une de ces réactions survient, le traitement par praluent® doit être interrompu et arrêté et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

G. Effets indésirables

Au niveau du RCP, on retrouve comme EI fréquents (1/100) : prurit, symptômes des voies aériennes supérieures (douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements), réactions au site d'injection (érythèmes/rougeurs, démangeaisons, gonflements, douleurs/sensibilité).

On retrouve avec une fréquence plus faible voire rare (entre 1/1 000 et 1/10 000) : hypersensibilité, urticaire, eczéma nummulaire.

H. Populations particulières

1. Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de praluent® chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Il n'y a aucune donnée disponible.

2. Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées.

3. Personnes en surpoids

Une étude a été menée chez les patients de plus de 100 kg avec les dosages 75 et 150 mg, et il a été rapporté, à l'état d'équilibre, une diminution respective de 29 et 36% par rapport aux patients pesant entre 50 et 100 kg.

Le poids a donc un impact sur la pharmacocinétique du praluent® mais cette différence ne s'est pas traduite par une différence de clinique (concernant les deux dosages) : donc pas de baisse d'efficacité.

Aucun ajustement de posologie n'est donc nécessaire pour une personne en surpoids ou obèse. Le poids des patients n'influe pas sur le dosage du praluent®.

4. Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Par contre, il n'y a aucune donnée disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Aucune étude n'a été menée sur ce type de population, c'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser praluent® avec prudence chez ces patients.

5. Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère car peu de patients atteints d'insuffisance rénale sévère (donc avec un DFG < 30 mL/min/1,73m²) ont été inclus dans les études cliniques : c'est pourquoi praluent® doit être utilisé avec prudence chez cette population.

6. Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du praluent® chez la femme enceinte.

Au cours des études animales, aucun effet délétère direct ou indirect n'a été observé pour le bon déroulement de la gestation et du développement embryofœtal.

Une toxicité maternelle chez le rat a été rapportée pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques humaines, mais celle-ci n'a pas été observée chez le singe.

Le praluent® est une IgG1 recombinante et il est donc possible qu'elle passe la barrière placentaire.

Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la femme enceinte nécessite une prise en charge par ce traitement.

En ce qui concerne l'allaitement, il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion de l'alirocumab dans le lait maternel.

Les IgG humaines sont sécrétées dans le lait maternel et en grosse partie dans le colostrum qui est le premier lait sécrété par les seins juste après l'accouchement. C'est un liquide épais et jaunâtre très riche en substances essentielles au nouveau né comme les protéines et anticorps.

Les anticorps permettent de mettre en place une immunité afin de défendre l'organisme du nourrisson, celui-ci étant immature à la naissance.

Sa production s'arrête entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour suivant la naissance, pour laisser place au lait maternel qui est plus riche en graisses.

Il n'est donc pas recommandé d'allaiter sous praluent®. Il est nécessaire de prendre une décision : soit en faveur de l'allaitement, soit en faveur du traitement.

Aucun effet sur les marqueurs de fertilité n'a été démontré dans les études animales et il n'existe aucune donnée en ce qui concerne les effets sur la fertilité humaine.

I. Surdosage

Il n'y a aucun problème de sécurité rapporté dans les études cliniques en cas d'injection de praluent® plus fréquente qu'à la posologie recommandée d'une fois toutes les deux semaines.

Aucun traitement spécifique de surdosage n'existe.

J. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption	Distribution	Biotransformation	Elimination
Suite à l'injection de 50 à 300 mg : t _{max} = 3 à 7 jours Etat d'équilibre atteint après 2 ou 3 doses	Volume de distribution d'environ 0,04 à 0,05 l/kg : le praluent® est principalement distribué dans le système circulatoire	Aucune comme le praluent® est une protéine, il n'y a aucun métabolisme	- A faibles concentrations : par liaison saturable à PCSK9 - A fortes concentrations : par voie protéolytique non saturable

La pharmacocinétique du praluent® est identique pour une seule injection de 75 mg, dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. Elle est la même également pour une injection de 150 mg toutes les deux semaines ou une injection de 300 mg une fois par mois.

Pour une injection en monothérapie à 75 mg ou 150 mg toutes les deux semaines, la demi-vie apparente médiane dans la population est comprise entre 17 et 20 jours. Lorsqu'on réalise une association avec une statine, la demi-vie passe à 12 jours. Le sexe, l'origine ethnique et l'insuffisance hépatique légère à modérée (pas de donnée pour l'IH sévère) n'ont aucun impact sur la pharmacocinétique de praluent®.

En ce qui concerne :

- l'âge : on note une petite différence dans l'exposition au praluent® mais cette différence n'affecte pas l'efficacité et la sécurité de celui-ci.

- le poids corporel : à l'état d'équilibre (AUC_{0à14j}), pour des patients pesant plus de 100 kg, on note une diminution significative de l'efficacité avec une diminution de l'exposition de 29% lorsqu'il s'agit d'une injection de 75 mg toutes les deux semaines, et de 36% lorsqu'il s'agit d'une injection de 150 mg toutes les deux semaines, comparativement à des patients pesant entre 50 et 100 kg.

- l'insuffisance rénale : à l'état d'équilibre (AUC_{0à14j}), pour les deux schémas posologiques (75 mg et 150 mg toutes les semaines), on note une augmentation de l'exposition au praluent® de 22 à 35% chez des insuffisants rénaux légers, et une augmentation de 49 à 50% chez des insuffisants rénaux modérés, comparativement aux patients avec une fonction rénale normale.

En ce qui concerne l'insuffisance rénale sévère, peu de données sont connues, mais il est attendu une augmentation de l'exposition au praluent® environ deux fois plus élevée que pour les patients avec une fonction rénale normale.

K. Utilisation

La solution doit être limpide, incolore à jaune pâle. S'il y a présence dans la solution de particules visibles ou s'il y a une modification de couleur, la solution ne doit pas être utilisée.

Avant de procéder à l'injection, praluent® doit être revenu à température ambiante afin d'éviter la gêne et la douleur à l'injection.

Praluent® doit être conservé dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

Le temps passé en dehors du réfrigérateur ne doit pas excéder 30 jours et ce, à une température inférieure à 25 degrés. La spécialité ne doit pas être congelée.

Ne pas remettre au froid ensuite.

Praluent® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments injectables car aucune étude de compatibilité n'a été réalisée.

La spécialité doit absolument être conservée hors de la vue et portée des enfants.

Avant l'utilisation de praluent®, il est nécessaire de lire attentivement la notice et de suivre toutes les instructions.

Il ne faut pas toucher l'embout de sécurité jaune des stylos et ne pas toucher les aiguilles des seringues.

Un stylo ou une seringue qui est tombé(e) ou endommagé(e) ne doit pas être utilisé(e).

Ce sont des injections à usage unique, en aucun cas elles ne doivent être réutilisées.

Il ne faut ni secouer, ni congeler les injections, et ne pas les exposer à la lumière directe du soleil.

Après utilisation, le stylo ou la seringue doit être récupéré(e) dans un collecteur de déchets DASRI résistant à la perforation.

Les stylos ou seringues non utilisé(e)s doivent être éliminé(e)s conformément à la réglementation en vigueur.

L. Condition de prescription

L'alirocumab a reçu l'AMM le 23 septembre 2015.

C'est un médicament injectable de Liste I, soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et médecine interne.

Le renouvellement est un renouvellement non restreint c'est à dire que la spécialité est renouvelable par un médecin généraliste dans l'année.

III. Evolocumab Repatha® par Amgen^{[60][61][62][63]}

A. Composition et présentation

L'evolocumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois en suspension par le laboratoire Amgen.

Il se présente sous forme de seringue ou stylo pré rempli(e) dosé(e) à 140 mg/mL mais aussi sous forme de solution injectable en cartouche dosée à 120 mg/mL (420 mg pour 3,5 mL de solution) à usage unique.

La spécialité dosée à 140 mg/mL sous forme de seringue pré remplie est présentée par boîte de 1.

La spécialité dosée à 140 mg/mL sous forme de stylo pré rempli est présentée par boîte de 1, 2 ou 3 ou en conditionnement multiple de 6.

La spécialité à 420 mg sous forme de cartouche est présentée par boîte de 1 ou en conditionnement multiple de 3.

Les conditionnements dépendent des pays et des lieux d'utilisation (hôpital ou pharmacie).

B. Indications

Repatha® 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 les objectifs LDL-C, 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.



Figure 41 : Présentations de l'évolocumab (repatha®)^{[62][63]}

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

Repatha® a aussi reçu récemment (*mai 2018*), une extension d'indication par la Commission Européenne : il est maintenant indiqué en prévention secondaire chez les patients présentant une maladie coronarienne documentée et avérée de type IDM, AVC, AOMI...

Dans tous les cas, il faudra exclure une hypercholestérolémie ou dyslipidémie mixte secondaire avant l'instauration de ce traitement.

C. Posologie et mode d'administration

Pour une utilisation dans l'hypercholestérolémie primaire et dans la dyslipidémie mixte de l'adulte, la dose initiale recommandée est de 140 mg toutes les deux semaines, ou de 420 mg tous les mois (les deux protocoles étant cliniquement équivalents).

Pour une utilisation dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote de l'adulte ou de l'enfant à partir de 12 ans, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois tous les mois.

Il est possible d'augmenter la dose à 420 mg toutes les deux semaines en l'absence de réponse clinique significative au bout de 12 semaines.

Pour les patients traités par aphérèse, il est possible d'initier le traitement à une dose de 420 mg une fois toutes les deux semaines pour correspondre au calendrier d'aphérèse du patient.

Pour les doses de 420 mg, il est nécessaire soit d'injecter 3 seringues pré remplies de 140 mg, soit 3 stylos pré remplis de 140 mg, soit une cartouche unique avec la mini pompe automatique à 420 mg.

Les 3 injections de seringue ou de stylos pré rempli(e)s à 140 mg doivent être injecté(e)s dans un délai de 30 minutes.

En cas d'oubli d'une dose, celle ci doit être administrée le plus rapidement possible, et les injections suivantes auront lieu aux dates initialement prévues.

Repatha® doit être administré en injection en sous cutanée dans l'abdomen (au delà de 5 cm autour du nombril), la cuisse ou la partie externe du haut du bras.

Il est recommandé de changer de site d'injection à chaque injection.

L'injection ne doit pas être réalisée dans une zone cutanée sensible ou présentant une ecchymose, une rougeur ou une induration.

Repatha® ne doit pas être injecté en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection.

Il est possible que le patient s'auto injecte le traitement après avoir reçu une formation adéquate par un professionnel de santé.

D. Contre-indications

La seule contre-indication à repatha® est l'hypersensibilité à la substance active (evolocumab) ou à l'un de ses excipients qui sont la proline, l'acide acétique glacial, le polysorbate 80, l'hydroxyde de sodium, et l'eau pour préparations injectables.

E. Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec l'evolocumab.

Les patients traités par statine ont été inclus dans les essais et on peut voir une augmentation d'environ 20% de la clairance du repatha®.

En effet, les statines augmentent la production de PCSK9 qui est la cible de l'evolocumab ce qui diminue l'exposition systémique de l'anticorps monoclonal.

Une étude de phase 3 a été réalisée afin de voir l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'evolocumab versus placebo et ezetimibe chez des patients traités par une statine. C'est l'étude LAPLACE-2 (*cf partie Etudes*).

Cette étude met en évidence qu'il n'y a aucun impact négatif de l'association statine/evolocumab et aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de leur association.

Aucune étude n'a cependant été menée sur les hypolipémiants autres que les statines et l'ezetrol®.

F. Mise en garde et précautions d'emploi

Repatha® 140 mg sous forme de seringue ou de stylo pré rempli(e)s présente un capuchon d'aiguille contenant du caoutchouc naturel sec (dérivé du latex) qui pourrait entraîner des réactions allergiques.

G. Effets indésirables

Au niveau du RCP, on retrouve comme EI fréquents (entre 1/10 et 1/100) : grippe, rhume, rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, nausées, dorsalgie, arthralgie, réactions au site d'injection avec possible rougeur, ecchymose ou douleur, éruption cutanée.

On retrouve avec une fréquence plus faible (entre 1/100 et 1/1000) : urticaire.

H. Populations particulières

1. Population pédiatrique

Aucune donnée concernant la sécurité et l'efficacité de repatha® n'est disponible pour utilisation chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte et chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

2. Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

3. Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, une réduction de l'exposition totale au repatha® est observée ce qui entraînerait une réduction de l'effet sur la diminution de la concentration de LDL-C et donc une surveillance étroite est préconisée.

Par contre, aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (pas de donnée disponible) : il est recommandé d'utiliser repatha® avec prudence chez ces patients.

4. Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (donc avec un DFG < 30 mL/min/1,73m²) c'est pourquoi repatha® doit être utilisé avec prudence chez cette population.

5. Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du repatha® chez la femme enceinte.

Au cours des études animales, aucun effet délétère direct ou indirect n'a été observé sur la reproduction.

Le repatha® est une IgG2 recombinante et il est donc possible qu'elle passe la barrière placentaire : il n'est donc pas recommandé de l'utiliser au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la femme enceinte nécessite une prise en charge par ce traitement.

En ce qui concerne l'allaitement, il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion de l'évolocumab dans le lait maternel humain.

Il n'est tout de même pas recommandé d'allaiter sous repatha® : la patiente est soit en faveur de l'allaitement, soit en faveur du traitement (évaluer le bénéfice soit du traitement pour la mère, soit de l'allaitement pour le nouveau né).

Aucun effet sur la fertilité n'a été démontré dans les études animales (à niveau d'exposition bien plus élevé que chez les patients humains recevant le traitement, à savoir 420 mg une fois par mois) et il n'existe aucune donnée en ce qui concerne les effets sur la fertilité humaine.

I. Surdosage

Il n'y a aucun problème de sécurité et d'effet indésirable rapporté dans les études cliniques animales en cas d'exposition à repatha® 300 fois supérieures à celles des patients traités à 420 mg une fois par mois.

Aucun traitement spécifique de surdosage n'existe.

J. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption	Distribution	Biotransformation	Elimination
Suite à l'injection d'une dose unique de 140 ou de 420 mg, on retrouve un pic médian de concentration sérique atteint en 3 à 4 jours	Distribution tissulaire limitée : volume de distribution moyen après IV d'une dose unique de 420 mg = 3,3L	Non éliminé par métabolisme hépatique puisque repatha® est composé essentiellement d'AA et de glucides	La demie vie de repatha® est estimée entre 11 et 17 jours

Après une injection sous cutanée, on observe une biodisponibilité absolue de 72%. La pharmacocinétique du repatha® pour trois doses de 140 mg injectées en sous cutané est bioéquivalente à une dose de 420 mg injectée en sous cutané en dose unique.

On peut noter une diminution de l'exposition au repatha® lorsque le patient associe au traitement une dose élevée de statine (les statines augmentent la clairance d'environ 20%, ceci est dû à l'augmentation de la concentration de PCSK9 par celles-ci), mais ceci reste sans impact négatif sur la pharmacodynamie du repatha®.

L'âge, l'origine ethnique, le sexe et l'insuffisance rénale légère à modérée (pas de données pour l'IR sévère) n'ont aucun impact sur la pharmacocinétique du repatha®. Le poids corporel influencerait légèrement la pharmacocinétique du repatha® sans toutefois avoir un effet visible sur l'efficacité de celui-ci (donc aucun ajustement posologique n'est nécessaire).

En ce qui concerne l'insuffisance hépatique, une administration sous cutanée de 140 mg en dose unique a été réalisée chez 8 patients souffrants d'insuffisance hépatique légère et 8 patients souffrants d'insuffisance hépatique modérée.

Suite à cette administration, on note une diminution de l'exposition à l'evolocumab comprise entre 40 et 50% chez ces deux populations, en comparaison aux sujets sains.

On ne prévoit cependant pas d'ajustement de dose chez les patients présentant une IH légère (aucune étude pour l'IH sévère).

K. Utilisation

La solution à injecter doit être inspectée avant administration : elle doit être claire à opalescente, incolore à légèrement jaune.

Elle ne doit pas être trouble, d'une coloration anormale ou contenir des particules, de gros grumeaux ou des paillettes.

L'evolocumab doit atteindre une température ambiante avant d'être injecté afin d'éviter la douleur au point d'injection.

Repatha® doit être conservé dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

Une fois sorti du réfrigérateur, repatha® peut être conservé dans son emballage d'origine à une température inférieure à 25°C et doit être utilisé dans le mois qui suit.

Il ne faut pas remettre la spécialité au froid ensuite ni la congeler.

Repatha® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments injectables, aucune étude de compatibilité n'ayant été réalisée.

Avant l'administration, il est nécessaire de faire revenir naturellement la spécialité à température ambiante (cela prend à peu près 30 minutes).

Il ne faut pas la réchauffer en utilisant une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro ondes, ni en l'exposant au soleil, et il n'est pas conseillé de la secouer.

L'evolocumab doit absolument être conservé hors de la vue et portée des enfants.

Avant l'utilisation de repatha®, il est nécessaire de lire attentivement la notice et de suivre toutes les instructions.

Il ne faut en aucun cas s'injecter repatha® si le stylo ou la seringue pré rempli(e) est tombé(e) sur une surface dure car une partie pourrait être cassée, même si ça n'est pas visible : il est alors nécessaire de reprendre une nouvelle injection.

Après utilisation, le stylo, la seringue ou la cartouche doit être récupéré(e) dans un collecteur de déchets DASRI résistant à la perforation.

Les stylos, seringues ou cartouches non utilisé(e)s doivent être éliminé(e)s conformément à la réglementation en vigueur.

L. Condition de prescription

L'évolocumab a reçu l'AMM le 17 juillet 2015.

C'est un médicament injectable de Liste I, soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et médecine interne.

Le renouvellement est un renouvellement non restreint c'est à dire que la spécialité est renouvelable par un médecin généraliste dans l'année.

IV. Comparaison des RCP Praluent® / Repatha®^{[64][65][66][67][68]}

	Praluent®	Repatha®
Indications	HFhe et hypercholestérolémie non familiale ou dyslipidémie mixte	HFhe et hypercholestérolémie non familiale ou dyslipidémie mixte ou HFho pour les patients à partir de 12 ans
	En association avec une statine seule + d'autres TT hypolipémiants chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C sous statine à dose max tolérée Ou en association avec d'autres TT hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou si les statines sont CI	
Aspect de la spécialité	Limpide, incolore à jaune pâle	Claire à opalescente, incolore à légèrement jaune
Prescription	Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et médecine interne, médicament d'exception	
Remboursement (SMR / ASMR)	Le SMR est défini comme « important » seulement pour son association à un TT hypolipémiant chez les patients adultes présentant une HFhe non contrôlée et nécessitant un TT par LDL aphérèse L'ASMR est « mineure » pour la même population → remboursable à 65% et agréé aux collectivités <i>cf Annexe XXIV</i>	Le SMR est défini comme « important » seulement dans les HFho L'ASMR est « mineure » pour son association à un TT hypolipémiant, à dose max, pour un patient sous aphérèse ou non présentant une HFho non contrôlée → remboursable à 65% et agréé aux collectivités (sauf pour la mini pompe automatique pour le moment)

Prix de vente public TTC	299,44 euros pour une boîte d'un(e) stylo/seringue pré rempli(e) d'1 mL quelque soit le dosage 588,23 euros pour une boîte de 2 stylos/seringues pré rempli(e)s d'1 mL quelque soit le dosage	225,79 euros pour 1 stylo/seringue pré rempli(e) 444,95 euros pour 2 stylos pré remplis 655,83 euros pour 3 stylos pré remplis 1274,34 euros pour 6 stylos pré remplis
Adaptation des doses	Oui 75 mg/2sem ou 150 mg/2sem	Non (soit 140mg/2sem ou soit 420 mg/mois : dosages équivalents)
Dosage / Modalités d'administration	75 mg ou 150 mg (2 fois par mois)	140 mg (2 fois par mois) ou 420 mg (1 fois par mois)
	Une seule injection en SC d'1mL pour les 2 dosages	- Pour le dosage à 140 mg : une injection d'1mL - Pour le dosage à 420 mg en cartouche : injection de 3,5 mL
Réponse anti anti PSCK9	4,8%	0,1%
Conservation en dehors du réfrigérateur	1 mois avec une température inférieure à 25°C	

V. Praluent® et Repatha®, modes d'administration^{[59][60][63]}

A. Principe d'utilisation du stylo pré-rempli

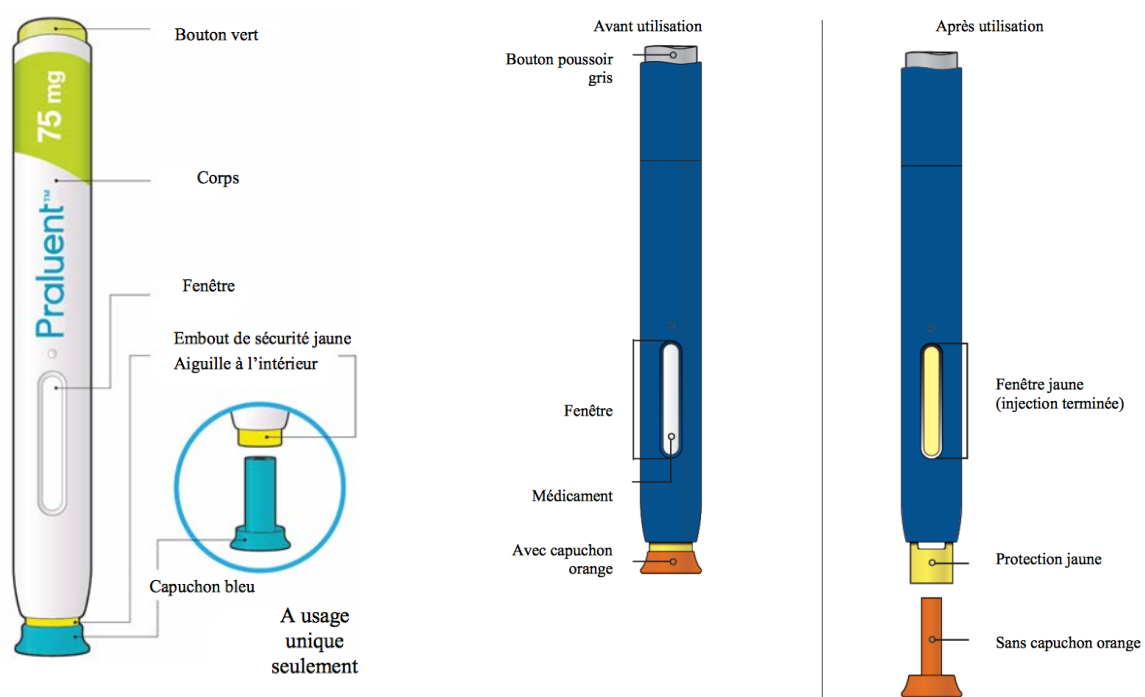


Figure 42 : Présentation des deux stylos pré-remplis des deux spécialités^{[59][60]}

Les stylos pré remplis des deux spécialités sont à usage unique et doivent être jetés dans un container spécial après utilisation (DASRI).

En premier lieu, il faut sortir le stylo pré rempli du réfrigérateur (30 à 40 minutes avant l'injection et replacer le reste de la boîte avec les autres stylos au frais).

Le patient doit se munir de compresses/coton, d'une solution d'alcool modifié, et d'une boîte à DASRI.

On procède ensuite à l'analyse du produit.

En effet, il est indispensable de bien vérifier l'identité de la spécialité, son dosage ainsi que sa date de péremption.

Il faut également regarder la fenêtre d'analyse du stylo afin de vérifier la qualité du produit

Le praluent® doit être limpide, incolore à jaune pâle.

Le repatha® doit être clair à opalescent et incolore à légèrement jaune.

Les deux spécialités ne doivent pas contenir de particules, ni de paillettes ou de grumeaux.

Si l'un des points ci dessus est retrouvé ou si la fenêtre d'analyse est jaune, il convient d'utiliser un autre stylo.

A ce stade, il ne faut pas toucher l'embout de sécurité jaune pour praluent® ainsi que le capuchon orange pour repatha®.

Le patient procède ensuite au lavage des mains avec de l'eau savonneuse.

Le patient doit ensuite choisir sa zone d'injection : il est possible de réaliser l'injection au niveau de la cuisse, du ventre (5 cm autour du nombril) ou de la face externe du bras comme ceci :



L'injection peut se faire en position debout ou assise.

Avant de procéder à celle ci, il faut désinfecter la zone avec une compresse imbibée d'alcool modifié, laisser sécher et ne plus toucher cette zone.

L'injection ne doit pas être réalisée dans une zone sensible, dure, rouge, chaude, avec vergetures ou ecchymoses ou proche d'une veine.

Il est préconisé de changer de site d'injection à chaque injection.

Après tous ces étapes et détails, l'injection en elle-même peut être réalisée.

On retire le capuchon du stylo (capuchon bleu pour praluent® et orange pour repatha®), sans toucher à l'embout de sécurité jaune.

Il ne faut jamais remettre le capuchon sur le stylo.

Il peut être nécessaire de pincer ou d'étirer la peau.

On tient le stylo à pleine main en veillant à avoir la fenêtre sous les yeux.

Placer le stylo de façon à avoir l'embout de sécurité jaune fermement maintenu sur la peau avec un angle de 90° jusqu'à ce qu'il ne soit plus visible.

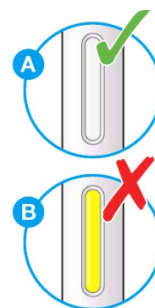
On peut alors appuyer sur le bouton avec le pouce (soit vert pour praluent® 75 mg, soit gris foncé pour praluent® 150 mg, soit gris clair pour repatha®) puis relâcher immédiatement.

On entend à ce moment un « Clic » qui correspond au début de l'injection.

Un maintien du stylo contre la peau de 15 à 20 secondes est nécessaire pour une injection optimale.

L'injection est terminée au moment où la fenêtre devient jaune et qu'un deuxième clic se fait entendre.

On peut à ce moment retirer le stylo de la peau et jeter celui ci (sans remettre le capuchon) dans le container à DASRI.



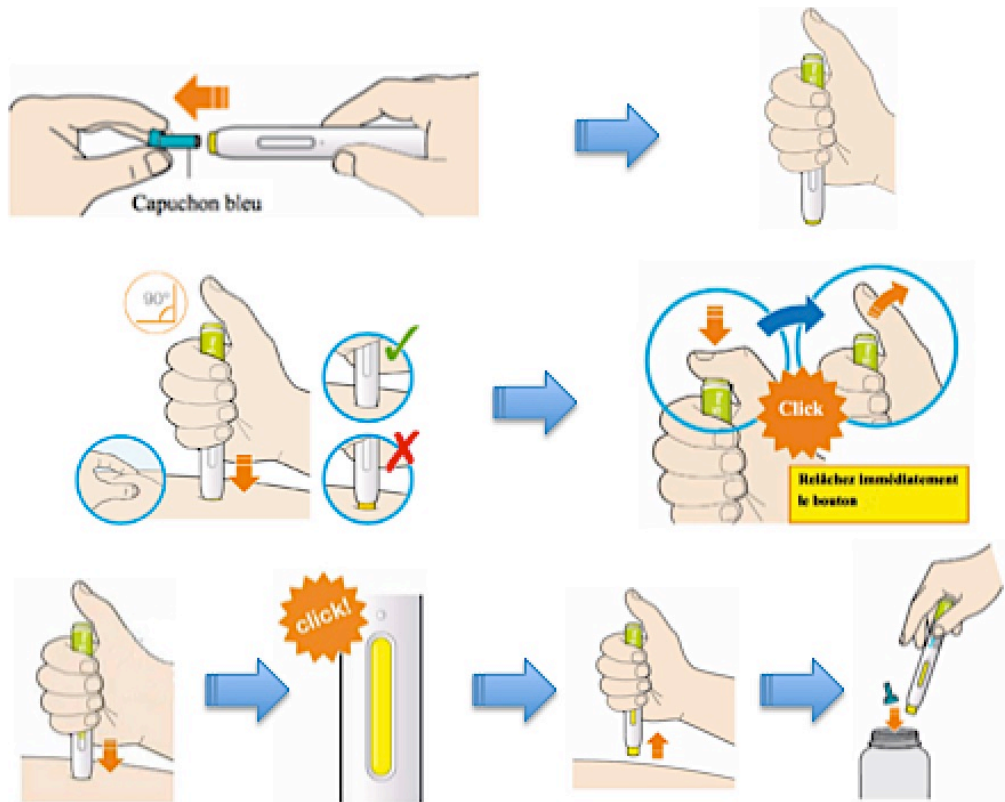


Figure 43 : Mode d'administration avec le stylo pré-rempli^[59]

Il est recommandé de ne pas frotter la peau après injection.

Si une goutte de sang apparaît après l'injection, le patient peut réaliser une compression sur la zone à l'aide d'un coton ou d'une compresse.

B. Principe d'utilisation de la seringue pré-remplie

Les seringues pré-remplies des deux spécialités sont à usage unique et doivent être jetées dans un container spécial après utilisation (DASRI).

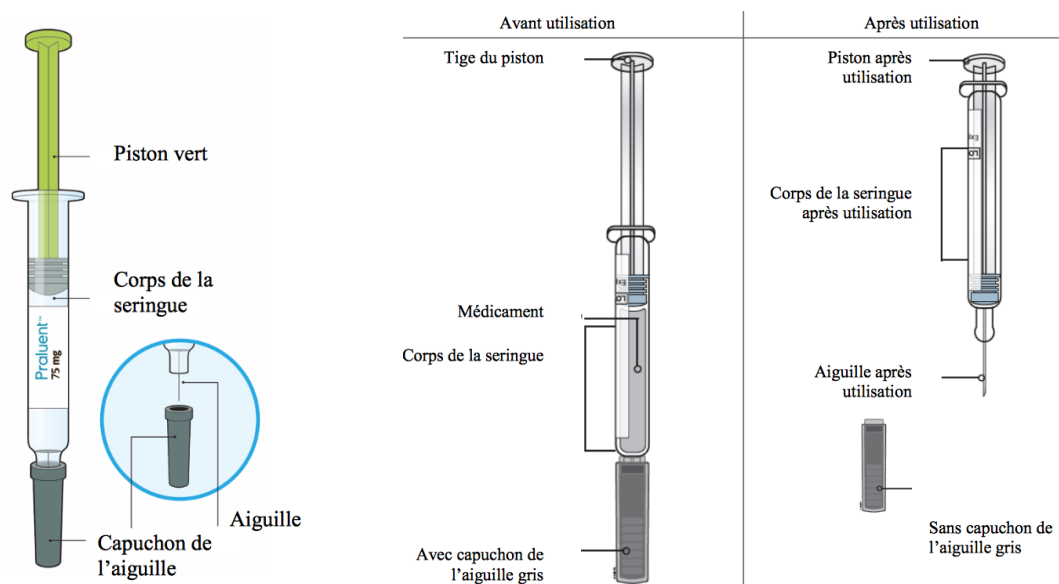


Figure 44 : Présentation des deux seringues pré-remplies des deux spécialités^{[59][60]}

Pour une injection avec la seringue pré remplie, on procède aux mêmes gestes que pour le stylo pré rempli : sortie du réfrigérateur, préparation du matériel, analyse du produit, lavage des mains, choix de la zone d'injection, et désinfection de la zone à injecter.

Après tous ces étapes et détails et seulement lorsque le patient est prêt, l'injection en elle-même peut être faite.

On retire le capuchon de la seringue (capuchon gris pour les deux spécialités) : celui-ci ne doit pas rester retiré pendant plus de 5 minutes.

La seringue doit être tenue par le milieu du corps et le bout de l'aiguille doit se trouver à l'opposé du corps du patient.

Veillez à ce que la main reste éloignée du piston.

Si des bulles d'air apparaissent, ne pas chercher à les éliminer.

Il ne faut jamais remettre le capuchon sur la seringue.

Il peut être nécessaire de pincer la peau à l'aide du pouce et de l'index pendant toute la durée de l'injection

L'aiguille doit être insérée dans un pli de peau d'un geste rapide comme pour un lancé de fléchettes.

Il est nécessaire d'utiliser un angle de 90° si le patient pince la peau de 5 cm, et de 45° s'il la pince de 2 cm.



Il faut pousser le piston lentement et régulièrement afin d'injecter toute la solution et ne retirer l'aiguille que lorsque l'on a vérifié que la seringue est vide.

Il est nécessaire de retirer l'aiguille de la même façon qu'on l'a insérée.

La seringue et le capuchon doivent être jetés (sans remettre le capuchon) dans le container à DASRI (il est même préférable de mettre le capuchon dans le container immédiatement après l'avoir enlevé).

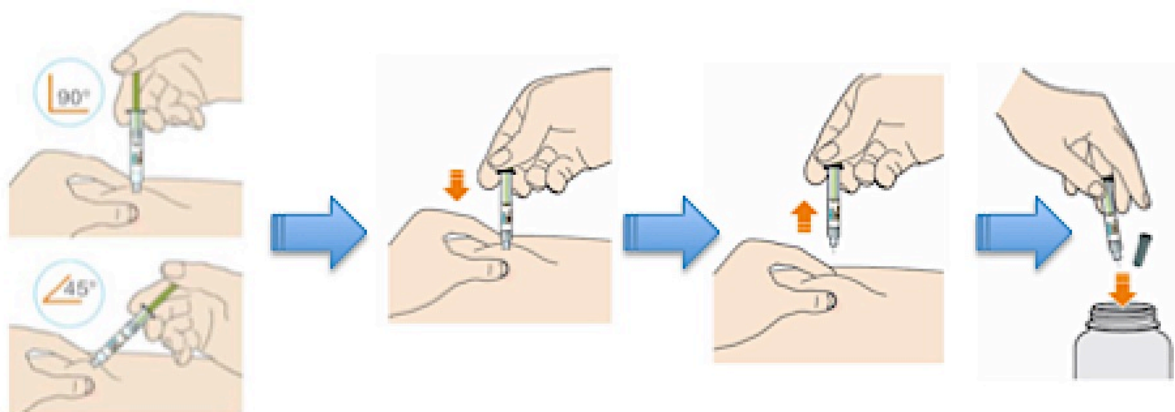


Figure 45 : Mode d'administration avec la seringue pré-remplie^[59]

Il est recommandé de ne pas frotter la peau après injection.

Si une goutte de sang apparaît suite à l'injection, faire une compression sur la zone à l'aide d'un coton ou d'une compresse.

C. Principe d'utilisation de la mini pompe automatique avec cartouche

Ce système est également à usage unique : il est nécessaire d'utiliser une mini pompe automatique et une cartouche neuves à chaque fois. Celles utilisées doivent être jetées dans un container spécial après utilisation (DASRI).

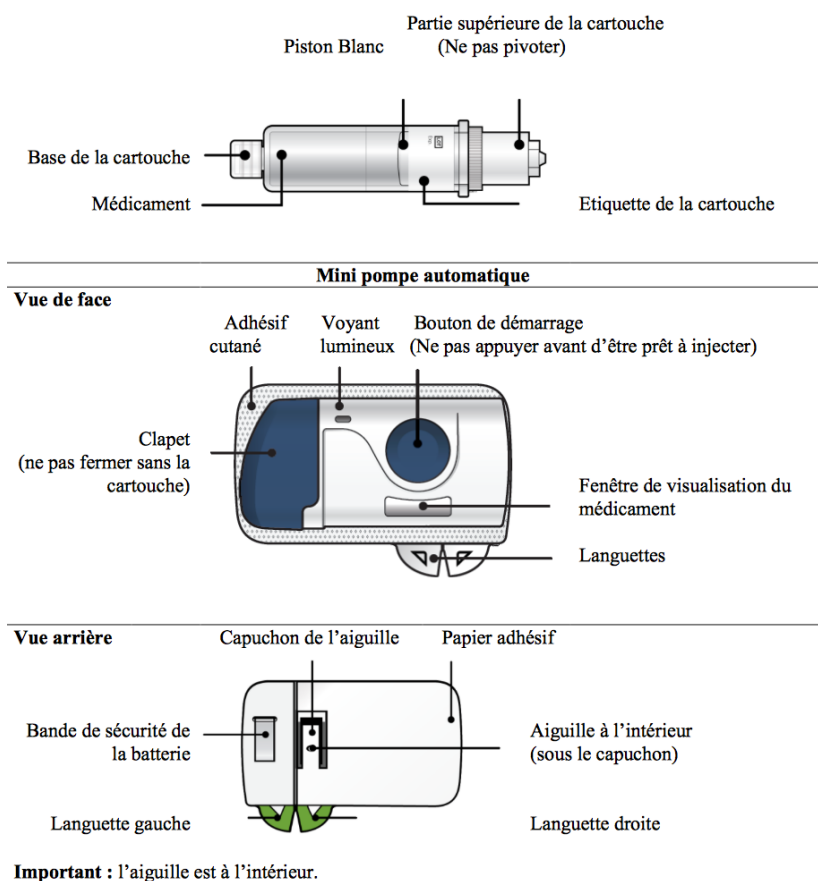


Figure 46 : Présentation de la mini pompe automatique avec cartouche (evolocumab)^[60]

Il est nécessaire de sortir la mini pompe automatique et la cartouche du réfrigérateur au moins 45 minutes avant la mise en place pour que la température de celle-ci revienne à celle du milieu ambiant naturellement.

Le patient doit se munir de la barquette transparente contenant la mini pompe, de compresses/coton, d'une solution d'alcool modifié, d'un pansement et d'une boîte à DASRI.

On procède ensuite à l'analyse du produit : il est indispensable de bien vérifier l'identité de la spécialité, ainsi que sa date de péremption.

Procéder ensuite au lavage des mains avec de l'eau savonneuse.

Le patient doit ensuite choisir sa zone d'injection : il est possible de réaliser l'injection au niveau de la cuisse, du ventre (5 cm autour du nombril) ou de la face externe du bras.

Avant de procéder à celle-ci, il faut désinfecter la zone avec une compresse imbibée d'alcool modifié, laisser sécher et ne plus toucher cette zone.

L'injection ne doit pas être réalisée dans une zone sensible, dure, rouge, chaude, avec vergetures, ecchymoses, rides, plis cutanés, cicatrices, ou proche d'une veine, de grains de beauté ou dans une zone de pilosité excessive.

Il est préconisé de changer de site d'injection à chaque injection.

Après toutes ces étapes, on va pouvoir préparer l'injection en elle même.

Le patient ouvre la mini pompe automatique en faisant pivoter le clapet de la cartouche vers la droite. Le clapet doit rester ouvert.

Il ne faut surtout pas appuyer sur le bouton de démarrage tant que le patient n'est pas prêt à réaliser l'injection.

Il est alors nécessaire d'analyser la cartouche : la solution doit être claire, incolore à légèrement jaune et ne doit en aucun cas contenir des particules, paillettes ou être d'une couleur anormale ou trouble.

Ce système ne doit pas être utilisé si une partie de la cartouche est endommagée, s'il manque une pièce, ou si elle est mal fixée.

Il faut ensuite nettoyer la base de la cartouche.

Le patient doit saisir le corps de la cartouche d'une main et nettoyer celle ci à l'aide d'une compresse d'alcool de l'autre main.

Une fois nettoyée, il ne faut plus toucher la base de la cartouche.

C'est à ce moment que le patient peut insérer la cartouche nettoyée dans la mini pompe automatique (la base de la cartouche en premier, et à droite), sans oublier d'appuyer fermement sur le capuchon vers le bas jusqu'à fixation (sans avoir retiré ou fait pivoter au préalable le capuchon ou la base de la cartouche).

La cartouche ne doit pas être insérée plus de 5 minutes avant que le patient ne se fasse l'injection.

Le patient pivote ensuite le clapet vers la gauche et doit presser fermement jusqu'à ce que celui ci s'enclenche et émette un claquement.

Les deux languettes vertes peuvent alors être retirées pour activer la mini pompe automatique chargée.

Lorsque le voyant bleu se met à clignoter et qu'un signal sonore se fait entendre, la mini pompe est activée.

Il ne faut pas toucher à l'adhésif cutané, au capuchon de l'aiguille ou au bouton de démarrage de la mini pompe avant d'avoir placé celle ci sur la peau et d'être prêt pour l'injection.

Attention, si le voyant lumineux clignote en rouge pendant plus de 5 secondes, il ne faut en aucun cas placer la mini pompe.

Avant d'attacher la mini pompe fixement, il faut choisir un endroit plat et ferme, le moins pileux (ou alors l'épiler) puis procéder au nettoyage.

Il est nécessaire d'ajuster la position afin d'éviter les plis et les bourrelets.

Le patient positionne la mini pompe chargée clignotante de couleur bleue en gardant l'étirement de la peau (si positionné sur le ventre), en veillant à ce que le voyant bleu reste visible à tout moment.

Une fois positionné, un signal sonore doit se faire entendre.

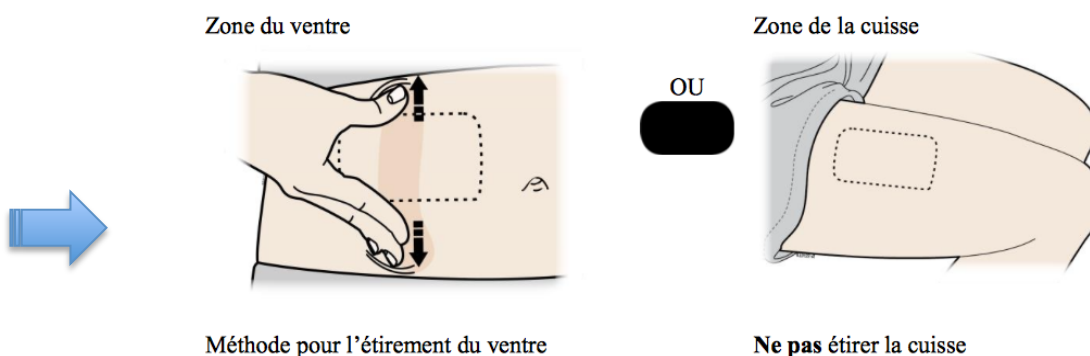
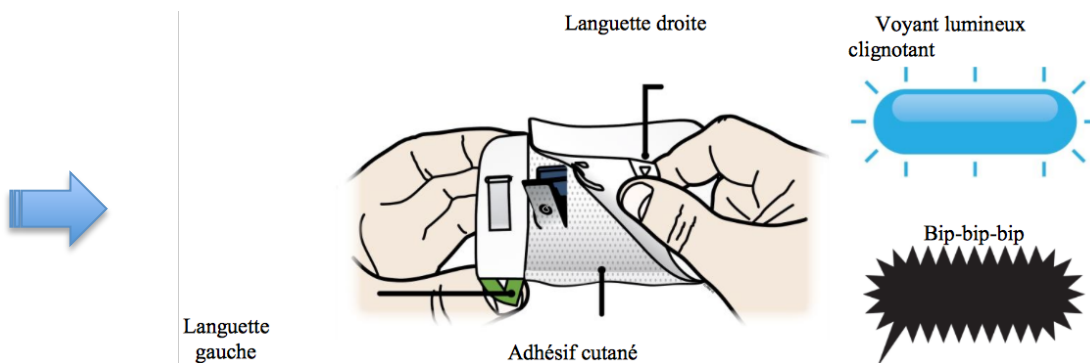
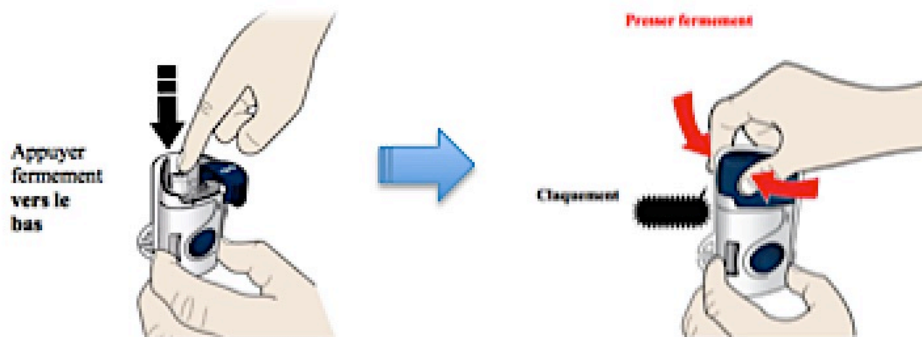
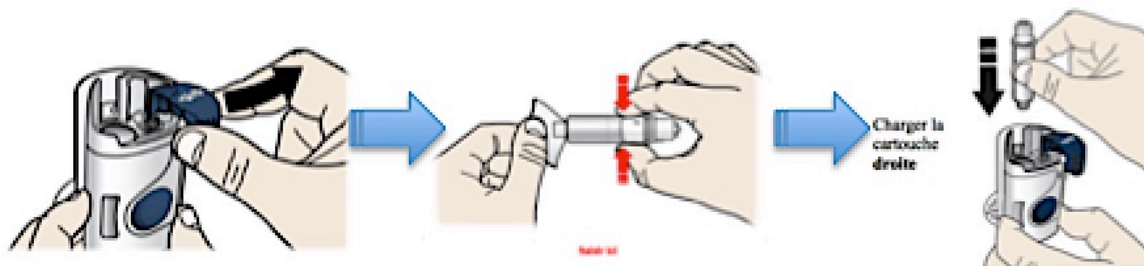
Il faut passer le doigt sur les bords de l'adhésif afin de le sécuriser et permettre de bien vérifier que la totalité de l'adhésif cutané est attaché à la peau du patient.

Attention aux vêtements, et il ne faut pas que le patient ait à repositionner la mini pompe une fois que celle ci a été placée sur la peau.

C'est seulement à ce moment là que le patient peut presser fermement le bouton de démarrage.

Un voyant lumineux vert se met alors à clignoter et un déclic indique que l'injection démarre (un pincement du à l'aiguille peut alors être ressenti). L'injection dure environ 9 minutes, avec maintenant un voyant lumineux fixe vert. Lorsque l'injection est terminée, un signal sonore retenti. Le patient peut alors retirer la mini pompe en saisissant l'adhésif cutané. Il est alors nécessaire de vérifier la fenêtre de la cartouche (le piston usagé remplit totalement la fenêtre) et de vérifier que le signal lumineux est éteint. Une fois que la mini pompe automatique est retirée de la peau, un dernier signal sonore se fait entendre. Il est normal que le patient aperçoive quelques gouttes de liquide sur sa peau.

On peut alors jeter la mini pompe automatique dans le container à DASRI. Il ne faut pas retirer la cartouche usagée de la mini pompe automatique et la mini pompe automatique ne doit en aucun cas être réutilisée.



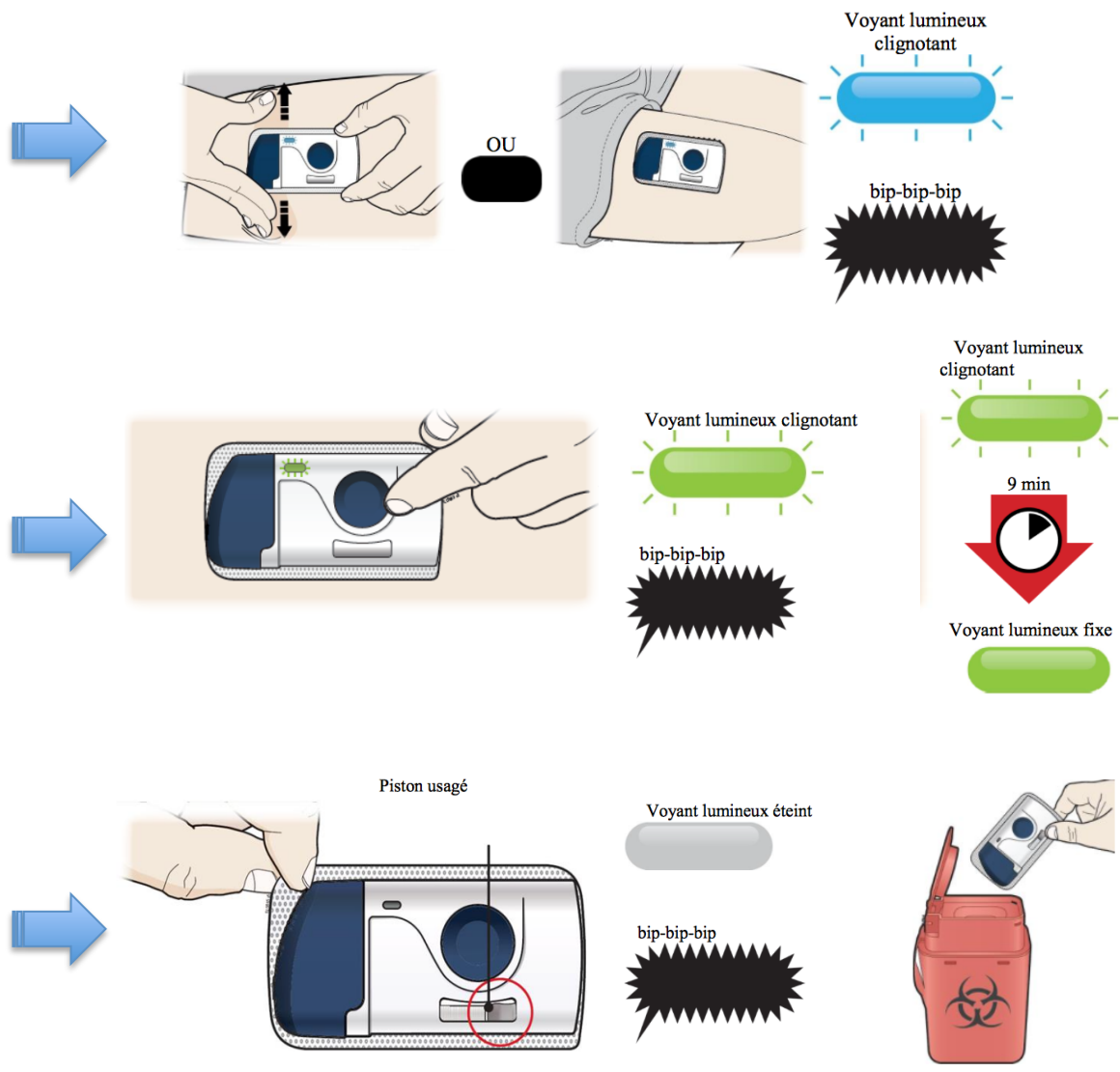


Figure 47 : Mode d'administration avec la mini pompe^[60]

Il est recommandé de ne pas frotter la peau après injection.

Si une goutte de sang apparaît suite à l'injection, faire une compression sur la zone à l'aide d'un coton ou d'une compresse.

Appliquer un pansement si besoin.

Les vidéos d'administration des spécialités sont disponibles sur ces sites :

- repatha® : <https://www.repatha.com/how-to-start-injection/>[63]

- praluent® : <https://www.praluent.com/how-to-inject-video>[69]

VI. Les études

A. Praluent® et ODYSSEY^{[59][70][71][72][73][74][75][76][77][78][79][80][77]}

Le programme d'études cliniques permettant d'évaluer l'alirocumab se nomme ODYSSEY.

Ce programme comprend 14 essais cliniques de phase III incluant plus de 23 000 patients.

Dans toutes les études du programme ODYSSEY qui seront présentées ci-dessous, les patients sélectionnés et randomisés avaient des caractéristiques similaires dans les groupes comparés.

Les pourcentages d'efficacité dans ces différents sous groupes sont homogènes et les EI sont équilibrés.

- Etudes VS placebo :

- Etudes chez des patients atteints d'HFhe

- Les études **FH I**, **FH II** évaluent l'efficacité et la tolérance/sécurité d'emploi de l'alirocumab administré en SC toutes les deux semaines chez des patients atteints d'HFhe non contrôlée malgré un TT hypolipémiant intense (statine à dose maximale +/- autre TT hypolipémiant).

Les patients recevaient soit l'alirocumab dosé à 75 mg toutes les deux semaines soit un placebo.

Une augmentation de l'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines est possible à partir de la semaine 12 chez les patients avec une concentration de LDL-C encore supérieure à 0,7 g/L à la semaine 8.

Les résultats des deux études ont été publiés ensemble, la seule différence étant les pays.

L'étude FH II a été réalisée dans 4 pays européens donc exclusivement en Europe (dont 4 centres en France), alors que l'étude FH I a été réalisée dans 14 pays d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Afrique du Sud.

Attention, le diagnostic d'HFhe n'a pas été le même dans les deux études : le diagnostic d'HFhe dans l'étude FH I a été basé sur la définition clinique de celle ci, alors que le diagnostic d'HFhe dans l'étude FH II a été basé sur des tests génétiques.

- L'étude **HIGH FH** évalue la réduction du LDL-C sous alirocumab 150 mg administré en SC toutes les deux semaines chez des patients atteints d'HFhe avec un LDL-C \geq 1,6 g/L déjà sous statine à dose maximale tolérée, associée ou non à un autre TT hypolipémiant, comparé à un placebo.

Dans cette étude, le diagnostic d'HFhe était établi par génotypage ou basé sur des critères cliniques.

	FH I <i>Patients HFhe</i>	FH II <i>Patients HFhe</i>	HIGH FH <i>Patients HFhe</i> <i>cf Annexe IV</i>
	<i>cf Annexe III</i>		
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle		
Risque CV	Haut ou très haut		
Hypercholestérolémie	Uniquement HFhe (avec LDL-C \geq 0,7 g/L si ATCD CV ; ou LDL-C \geq 1,0 g/L si absence d'ATCD CV)		Uniquement HFhe + LDL-C \geq 1,60 g/L
TT hypolipémiants	Statine à dose max tolérée +/- TT hypolipémiant		
TT évalués	- Alirocumab 75 mg SC/2sem - \uparrow possible à l'alirocumab 150 mg SC/2sem à S12 chez les patients avec LDL-C \geq 0,7 g/L à S8 (43,4% des patients dans FH I et 38,6% dans FH II)		Alirocumab 150 mg SC/2sem VS placebo
Durée de l'étude	78 semaines		
Nombre de patients inclus	Patients adultes n = 735 pour FH I et FH II FH I : 38,9% \rightarrow HFhe par génotypage 61,1% \rightarrow HFhe par critères cliniques 46,7% \rightarrow ATCD maladie CV 43,3% \rightarrow HTA 8,3% \rightarrow DT II FH II : 75,9% \rightarrow HFhe par génotypage 24,1% \rightarrow HFhe par critères cliniques 35,9% \rightarrow ATCD maladie CV 31,7% \rightarrow HTA 2,7% \rightarrow DT II		Patients adultes n = 106 16,8% \rightarrow HFhe par génotypage 83,2% \rightarrow HFhe par critères cliniques 52,1% \rightarrow ATCD maladie CV 57,8% \rightarrow HTA 14,8% \rightarrow DT II
Critère principal	% de variation LDL-C sous alirocumab (efficacité) VS placebo a S24 + % variation des autres paramètres lipidiques (à S12, S24 et éventuellement S52) + % de patients à très haut risque CV atteignant LDL-C $<$ 0,7 g/L ou patients à haut risque CV atteignant LDL-C $<$ 1 g/L (à S24)		

<p>Conclusion / Tolérance</p>	<p>Tolérance identique au placebo (74,8% dans le groupe aliro VS 75,4% dans le groupe placebo) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -EI graves (hospitalisation) : 10% aliro VS 9% placebo - EI entraînant le décès : 0,8% aliro VS 0% placebo - EI entraînant interruption TT : 3,1% aliro VS 3,7% placebo - Réactions au site d'injection : 11,5% aliro VS 9,0% placebo - Rhinopharyngite : 10,2% aliro VS 11,1% placebo - Grippe : 8,8% aliro VS 6,1% placebo - Céphalée : 5,5% aliro VS 6,6% placebo - Evènements CV : 1,6% aliro VS 1,2% placebo - Troubles neurocognitifs : 0,2% aliro VS 12% placebo - [ALAT] > 3 x normale (car sous statine) : 2,1% aliro VS 1,2% placebo - [CPK] > 3 x normale (car sous statine) : 3,5% aliro VS 6,2% placebo 		<p>61,1% d'EI dans le groupe aliro VS 71,4% d'EI dans le groupe placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reactions au site d'injection : 8,3% aliro VS 0% placebo - Evènements CV : 8,3% aliro VS 2,9% placebo - Troubles neurocognitifs : 1,4% aliro VS 2,9% placebo - [ALAT] > 3 x normale : 4,2% aliro VS 2,9% placebo - [CPK] > 3 x normale : 2,8% aliro VS 0% placebo
<p>Conclusion / Efficacité</p> <p><i>cf Annexe XIV</i></p>	<p><u>à S24 :</u> ↓ 57,9% LDL-C et 72,2% de patients ont LDL-C < 0,7 g/L ou < 1,0 g/L selon risque CV</p> <p>VS placebo</p> <p>Pour les autres lipides et lipoprotéines : ↑ significative VS placebo</p> <p><i>Résultats maintenus jusque S52</i></p>	<p><u>à S24 :</u> ↓ 51,4% LDL-C et 81,4% de patients ont LDL-C < 0,7 g/L ou < 1,0 g/L selon risque CV</p> <p>VS placebo</p> <p>Pour les autres lipides et lipoprotéines : ↑ significative VS placebo</p> <p><i>Résultats maintenus jusque S52</i></p>	<p><u>à S24 :</u> - ↓ 39,1% LDL-C VS placebo</p> <p>- 57% des patients avec LDL-C < 1,0 g/L (VS 11% dans gp placebo)</p> <p>- 32% des patients avec LDL-C < 0,7 g/L (VS 3% dans gp placebo)</p> <p><i>Résultats maintenus jusque S52</i></p>

- Etudes chez des patients à risque CV élevé (majoritairement des patients à très haut risque CV).

L'étude **LONG TERM** étudie l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab administré en SC toutes les deux semaines comparé à un placebo chez des patients à haut ou très haut risque CV.

Dans les 2 groupes, les patients étaient déjà traités par statine à dose maximale tolérée (rosuvastatine 20 ou 40 mg/j, ou atorvastatine 40 ou 80 mg/j, ou simvastatine 80 mg/j) +/- un autre TT hypolipémiant : ce sont des patients qui avaient déjà un vrai TT et qui étaient avec des concentrations de LDL-C toujours élevées et insuffisamment contrôlées. Les patients ne pouvant recevoir ces doses maximales de statine (car problèmes de tolérance) étaient traités par atorvastatine, rosuvastatine ou simvastatine mais à une dose quotidienne plus appropriée et donc plus basse.

Cette étude est composée de trois phases : une de sélection, une de traitement (de 18 mois), et une de suivi sans traitement (de 8 semaines).

Une analyse post-hoc a été réalisée permettant de repérer les effets indésirables CV majeurs : la fréquence de ces événements est plus faible dans les groupe alirocumab = 1,7% VS placebo = 3,3%.

L'étude **COMBO I** évalue l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab 75 mg administré en SC toutes les deux semaines chez des patients avec un risque CV élevé voire très élevé (en majorité), présentant une hypercholestérolémie (non familiale) insuffisamment contrôlée par une dose de statine à dose maximale tolérée (rosuvastatine 20 ou 40 mg/j, ou atorvastatine 40 ou 80 mg/j, ou simvastatine 80 mg/j) avec ou sans autre TT hypolipémiant. Les patients ne pouvant recevoir ces doses maximales de statine (car problèmes de tolérance) étaient traités par atorvastatine, rosuvastatine ou simvastatine à une dose quotidienne considérée comme plus appropriée.

Une augmentation de l'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines est possible à partir de la semaine 12 chez les patients avec une concentration de LDL-C encore supérieure à 0,7 g/L à la semaine 8.

Cette étude a été menée uniquement aux Etats Unis.

L'étude **ESCAPE** évalue l'efficacité de l'alirocumab 150 mg injecté toutes les deux semaines en sous cutané chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dont les concentrations en LDL-C nécessitent un traitement par LDL aphérese une fois par semaine ou toutes les deux semaines.

	LONG TERM <i>cf Annexe V</i>	COMBO I <i>Patients à très haut</i> <i>risque CV</i> <i>cf Annexe VI</i>	ESCAPE <i>Patients sous LDL-</i> <i>aphérese</i> <i>cf Annexe VII</i>
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle		
Risque CV	Haut ou très haut		
Hypercholestérolémie	HFhe ou non familiale avec LDL-C \geq 0,70 g/L et > 18 ans	Non familiale (avec LDL-C \geq 0,70 g/L si ATCD CV ; ou LDL-C \geq 1,0 g/L si absence d'ATCD CV)	HFhe
TT hypolipémiant(s)	Statine à dose max tolérée +/- TT hypolipémiant		LDL-aphérese toutes les semaines, voire deux semaines
TT évalués	Alirocumab 150 mg SC/2sem VS placebo	- Alirocumab 75 mg SC/2sem - \uparrow possible à l'alirocumab 150 mg SC/2sem à S12 chez les patients avec LDL-C \geq 0,7 g/L à S8 (16,8% des patients) VS placebo	- Alirocumab 150 mg SC/2sem VS placebo

Durée de l'étude	78 semaines	52 semaines	18 semaines
Nombre de patients inclus	Patients adultes n = 2341 17,7% → HFhe 34,6% → DT II 68,6% → ATCD maladie coronaire	Patients adultes n = 316 78,1% → ATCD maladie CV 42,1% → DT II	Patients adultes n = 62 56,5% → une séance d'aphérèse toutes les deux semaines 43,5% → une séance d'aphérèse toutes les semaines [LDL-C] _{moyenne} = 1,80g/L
Critère principal	% de variation LDL-C sous alirocumab (efficacité) VS placebo à S24 + % variation des autres paramètres lipidiques (à S12, S24 et éventuellement S52) + % de patients à très haut risque CV atteignant LDL-C < 0,7 g/L ou patients à haut risque CV atteignant LDL-C < 1 g/L (à S24)		Réduction du nombre de séances de LDL- aphérèse à S12 % de variation LDL-C sous alirocumab (efficacité) VS placebo à S6
Conclusion / Tolérance	Tolérance identique au placebo (81% dans le groupe aliro VS 82,5% dans le groupe placebo) : - EI graves (hospitalisation) ; 18,5% aliro VS 19,5% placebo - EI entraînant le décès : 0,5% aliro VS 1,3% placebo - EI entraînant interruption de TT : 7,2% aliro VS 5,8% placebo - Réactions au site d'injection : 5,9% aliro VS 4,2 placebo - Evénements CV : 4,6% aliro VS 5,1% placebo	75,8% d'EI dans le groupe aliro VS 75,7% d'EI dans le groupe placebo - Réactions au site d'injection : 5,3% aliro VS 2,8% placebo - Evénements CV : 2,9% aliro VS 2,8% placebo - Infections voies respiratoires supérieures : 7,7% aliro VS 10,3% placebo - Rhinopharyngite : 7,2% aliro VS 4,7% placebo - Arthralgies : 3,9% aliro VS 7,5% placebo - Troubles neurocognitifs : 0% aliro VS 0,9% placebo - [ALAT] > 3 x normale : 1,5% aliro VS 0,9% placebo - [CPK] > 3 x normale : 2% aliro VS 4,9% placebo	- EI graves : 9,8% aliro VS 9,5% placebo - Atteintes cardiaques graves : 7,3% aliro VS 4,8% placebo - EI entraînant l'interruption du TT : 4,8% dont 1 patient dans le groupe placebo et 2 patients dans le groupe aliro

Conclusion / Efficacité <i>cf Annexe XIV</i>	à S24 : - ↓ 61,9% LDL-C VS placebo	à S24 : - ↓ 45,9% LDL-C VS placebo	
	- ↓ 52,3% des non HDL-C, ↓ 54% de l'ApoB et ↓ 25,6% de Lp(a) VS placebo	- 75% des patients avec un LDL-C < 0,7 g/L sous aliro VS 9% sous placebo	à S6 : ↓ 75% du nombre de séances de LDL- aphérese
	<i>Résultats maintenus jusqu'à S52</i>	- ↓ 39,1% des non HDL-C sous aliro VS ↓ 1,6% sous placebo	à S12 : ↓ 55,3% LDL-C VS placebo
	à S12 : 82,1% des patients sous aliro avaient LDL-C < 0,7 g/L	<i>Résultats maintenus jusqu'à S52</i>	

- Etudes VS ezetimibe :

- Etudes chez des patients à risque CV élevé (majoritairement des patients à très haut risque CV).

L'étude **COMBO II** permet de distinguer la réduction de LDL-C grâce à l'alirocumab 75 mg administré en SC toutes les deux semaines, comparé à l'ezetimibe chez des patients présentant une hypercholestérolémie (non familiale) non contrôlée par une dose de statine à dose maximale tolérée (rosuvastatine 20 ou 40 mg/j, ou atorvastatine 40 ou 80 mg/j, ou simvastatine 80 mg/j) et ayant un risque CV élevé à très élevé.

Les patients ne devaient pas être sous ezetimibe avant l'inclusion dans l'étude.

Une augmentation de dosage de l'alirocumab était possible à la semaine 12 pour les patients présentant un LDL-C encore supérieur à 0,7 g/L à la semaine 8, mais la majorité de ceux-ci (81,6%) sont restés au dosage initial.

L'étude **OPTION I** permet de distinguer la réduction de LDL-C grâce à l'alirocumab 75mg administré en SC toutes les deux semaines, comparé à l'ezetimibe ou à une intensification du dosage en statine (soit doublement de dose d'atorvastatine, soit passage à la rosuvastatine 40 mg/j) chez des patients à haut ou très haut risque CV présentant une hypercholestérolémie non contrôlée sous statine (atorvastatine 20 ou 40 mg/j) avec LDL-C ≥ 0,7 g/L si maladie CV avérée ou LDL-C ≥ 1,0 g/L si FDR de maladie CV.

Ici les statines ne sont pas utilisées à dose maximale tolérée.

On teste alors alirocumab + statine ; ezetimibe + statine et statine à double dose pour les deux doses d'atorvastatine (20 et 40 mg), avec une variante en plus dans le groupe atorvastatine 40 mg : un bras avec la rosuvastatine au lieu de l'atorvastatine a été réalisé.

L'étude **OPTION II** correspond à la même étude que l'OPTION I, avec pour seule différence l'utilisation de la rosuvastatine à la place de l'atorvastatine.

Dans cette étude, pas de réalisation d'un bras avec changement de statine, la rosuvastatine étant la statine la plus puissante.

Au niveau des résultats, l'ajout de praluent® est la meilleure option : en effet, l'important est d'avoir le plus possible de patients à l'objectif thérapeutique, c'est à dire avec un LDL-C le plus bas possible.

	COMBO II <i>Patients à très haut risque CV</i> <i>cf Annexe VIII</i>	OPTION I <i>+ VS statine double dose</i> <i>cf Annexe IX</i>	OPTION II <i>+ VS statine double dose</i> <i>cf Annexe X</i>
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle		
Risque CV	Haut ou très haut		
Hypercholestérolémie	Non familiale (avec LDL-C \geq 0,70 g/L si ATCD CV ; ou LDL-C \geq 1,0 g/L si absence d'ATCD CV)	HFhe ou non familiale avec LDL-C \geq 0,7 g/L si maladie CV avérée et LDL-C \geq 1,0 g/L si FDR de maladie CV	
TT hypolipémiant(s)	Statine à DMT	- Atorvastatine 20 mg/j ou - Atorvastatine 40 mg/j	- Rosuvastatine 10 mg/j ou - Rosuvastatine 20 mg/j
TT évalués	- Alirocumab 75 mg SC/2sem - \uparrow possible (pour les patients recevant l'alirocumab) à 150 mg SC/2sem à S12 chez les patients avec LDL-C \geq 0,7 g/L à S8 (pour 18,4% des patients) VS placebo SC ou oral selon le groupe	- Alirocumab 75 mg SC/2sem - \uparrow possible (pour les patients recevant l'alirocumab) à 150 mg SC/2sem pour les patients avec LDL-C > 0,7 g/L ayant une maladie CV avérée ou LDL-C > 1,0 g/L pour les patients sans maladie CV avérée VS placebo SC ou oral selon le groupe Dans chaque bras de l'étude, association avec atorvastatine 20 mg, ou 40 mg, ou 80 mg selon le groupe sauf pour le groupe rosuvastatine	- Alirocumab 75 mg SC/2sem - \uparrow possible (pour les patients recevant l'alirocumab) à 150 mg SC/2sem pour les patients avec LDL-C > 0,7 g/L ayant une maladie CV avérée ou LDL-C > 1,0 g/L pour les patients sans maladie CV avérée VS placebo SC ou oral selon le groupe Dans chaque bras de l'étude, association avec rosuvastatine 10 mg, ou 20 mg, ou 40 mg selon le groupe
Durée de l'étude	104 semaines	24 semaines	
Nombre de patients inclus	Patients adultes n = 707 89,6% \rightarrow ATCD maladie CV 80,9% \rightarrow HTA	Patients adultes n = 355 57,1% \rightarrow ATCD maladie CV 78,1% \rightarrow HTA 49,3% \rightarrow DT II	Patients adultes n = 305 13,4% \rightarrow HFhe 57,8% \rightarrow ATCD maladie CV 72,4% \rightarrow HTA 41,7% \rightarrow DT II
Critère principal	% de variation LDL-C sous alirocumab (efficacité) VS ezetimibe à S24 (et S52 pour COMBO II) + % variation des autres paramètres lipidiques (à S12 et S24) + % de patients à très haut risque CV atteignant LDL-C < 0,7 g/L ou patients à haut risque CV atteignant LDL-C < 1 g/L (à S24)		

<p>Conclusion / Tolérance</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evènements CV : 4,8% aliro VS 3,7% eze - Réactions au site d'injection : 2,5% aliro VS 0,8% eze - Infection voie respiratoires supérieures : 6,5% aliro VS 5,8% eze - Myalgies : 4,4% aliro VS 5% eze - Troubles neurocognitifs : 0,8% VS 1,2% eze - [ALAT] > 3 x normale : 1,7% aliro VS 0,4% eze - [CPK] > 3 x normale : 2,8% aliro VS 2,5% eze 	<p>65,4% d'EI dans le groupe aliro VS 64,4% d'EI dans le groupe eze VS 63,8% dans le groupe double dose statine (atorva ou rosuva)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions au site d'injection : 2,9% aliro VS 3,0% eze VS 2,0% dans groupe double dose statine - Evènements CV confirmés : 1,0% aliro VS 1,0% eze VS 0% dans groupe double dose statine - Infections voies respiratoires supérieures : 4,8% aliro VS 8,9% eze VS 4,7% dans groupe double dose statine - Rhinopharyngite : 4,8% aliro VS 3% eze VS 5,4% dans groupe double dose statine - Douleurs dorsales : 6,7% aliro VS 3% eze VS 4% dans groups double dose statine - [ALAT] > 3 x normale : 0/101 aliro VS 0/99 eze VS 1/147 dans groupe double dose statine - [CPK] > 3 x normale : 3% aliro VS 1% eze VS 5,4% dans groupe double dose statine 	<p>56,3% d'EI dans le groupe aliro VS 53,5% d'EI dans le groupe eze VS 67,3% dans le groupe double dose statine (rosuva)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions au site d'injection : 3,9% aliro VS 0% eze VS 1% dans groupe double dose statine - Evènements CV confirmés : 0% aliro VS 1% eze VS 1% dans groupe double dose statine - Infections voies respiratoires supérieures : 5,8% aliro VS 4% eze VS 8,9% dans groupe double dose statine - Rhinopharyngite : 3,9% aliro VS 5% eze VS 6,9% dans groupe double dose statine - Douleurs dorsales : 0% aliro VS 3% eze VS 3% dans groups double dose statine - [ALAT] > 3 x normale : 1/101 aliro VS 0/99 eze VS 1/100 dans groupe double dose statine - [CPK] > 3 x normale : 0/98 aliro VS 3/97 eze VS 2/100 dans groupe double dose statine
<p>Conclusion / Efficacité <i>cf Annexe XIV</i></p>	<p>à S24 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ 29,8% LDL-C VS ezetimibe (↓ 50,6% sous aliro et ↓ 20,7% sous ezetimibe) - 77% des patients avec LDL-C < 0,7 g/l sous aliro VS 45,6% sous ezetimibe - ↓ 42,1% des non HDL-C sous aliro VS ↓ 19,2% sous ezetimibe - Réduction du LDL-C constante jusque S52 	<p>à S24 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les patients recevant atorvastatine 20 mg : ↓ 44,1% LDL-C sous aliro, ↓ 20,5% LDL-C sous ezetimibe et ↓ 5% LDL-C sous atorvastatine 40 mg - Pour les patients recevant atorvastatine 40 mg : ↓ 54% LDL-C sous aliro, ↓ 22,6% LDL-C sous ezetimibe et ↓ 21,4% LDL-C sous rosuvastatine 40 mg et ↓ 4,8% LDL-C sous atorvastatine 80 mg 	<p>à S24 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les patients recevant rosuvastatine 10 mg : ↓ 50,6% LDL-C sous aliro, ↓ 14,4% LDL-C sous ezetimibe et ↓ 16,3% LDL-C sous rosuvastatine 20 mg - Pour les patients recevant rosuvastatine 20 mg : ↓ 36,3% LDL-C sous aliro, ↓ 11% LDL-C sous ezetimibe et ↓ 15,9% LDL-C sous rosuvastatine 40 mg

➤ Etudes chez des populations particulières

L'étude **ALTERNATIVE** permet de distinguer la réduction de LDL-C grâce à l'alirocumab 75 mg administré en SC toutes les deux semaines, comparé à l'ezetimibe, chez des patients présentant une HFhe non contrôlée par leur TT hypolipémiant, à risque CV modéré, haut ou très haut, intolérants à au moins deux statines dont au moins une au plus faible dosage (pour cause de myalgies).

Les patients dont le LDL-C était supérieur à 0,7 g/L à la semaine 8 pouvaient doubler le dosage d'alirocumab et passer à 150 mg SC toutes les deux semaines.

Une phase de pré inclusion de 4 semaines a été réalisée avant le début de cette étude, phase au cours de laquelle tous les patients recevaient soit une injection SC/2sem de placebo, soit un placebo oral, associé à une prise d'atorvastatine tous les jours.

Cette phase a permis de voir si les patients avaient des EI liés à la prise de statine. C'est une pré inclusion avant randomisation : seuls les patients n'ayant pas contracté d'effet indésirable musculo squelettique (dont les myalgies) ont pu continuer et participer à la phase de double aveugle.

Une fois la phase de pré inclusion passée, les patients savaient qu'ils avaient un risque de retomber sur un TT par statine (par ex si le patient est dans le bras statine), mais statine à petite dose.

Les patients qui ont dû arrêter le TT n'ont cependant pas été perdus de vue et ont fait l'objet d'un suivi pour l'étude. L'analyse de l'étude a été faite avec tous les patients inclus après randomisation.

Après les 24 semaines de suivi, les patients avaient la possibilité de continuer sur une période de TT en ouvert de 3 ans : 89,5% des patients randomisés ont fait le choix d'être inclus dans cette période d'extension afin d'être traité par l'alirocumab. Durant cette période de TT en ouvert, seulement 4,3% des patients ont déclaré une myalgie, % qui est beaucoup plus faible que les pourcentages au court des 24 semaines de traitement actif (24,6% des patients recevant aliro, 24,4% des patients recevant ezetimibe et 27,0% des patients recevant l'atorvastatine ont déclaré une myalgie).

L'étude **MONO** permet de distinguer la réduction de LDL-C grâce à l'alirocumab 75 mg en monothérapie administré en SC toutes les deux semaines, comparé à l'ezetimibe. Dans cette étude, les patients ne reçoivent aucun TT hypolipémiant et sont à risque CV modéré.

Une augmentation de l'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines est possible à partir de la semaine 12 chez les patients avec une concentration de LDL-C encore supérieure à 0,7 g/L à la semaine 8.

	ALTERNATIVE <i>Intolérance aux statines</i> <i>cf Annexe XI</i>	MONO <i>Etude en monothérapie</i> <i>cf Annexe XII</i>
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle	
Risque CV	Modéré, haut ou très haut	Modéré
Hypercholestérolémie	HFhe ou non familiale LDL-C ≥ 0,7 g/L si risque CV très élevé LDL-C ≥ 1,0 g/L si risque CV modéré à élevé	Non familiale avec LDL-C compris entre 1 et 1,9 g/L

TT hypolipémiant(s)	Intolérance à au moins 2 statines dont une au moins au dosage le plus faible	Aucun
TT évalués	<p>Les patients recevaient soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alirocumab 75 mg SC/2sem - Ezetimibe oral 1/j - Atorvastatine orale 1/j (= bras de contrôle) - ↑ possible (pour les patients recevant l'alirocumab) à 150 mg SC/2sem à S12 chez les patients avec risque CV très élevé et LDL-C \geq 0,7 g/L ainsi que pour les patients à risque CV modéré à élevé et LDL-C \geq 1,0 g/L à S8 (45,5% des patients) <p>VS placebo oral ou SC selon le groupe</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alirocumab 75 mg SC/2sem - ↑ possible (pour les patients recevant l'alirocumab) à 150 mg SC/2sem à S12 chez les patients avec LDL-C \geq 0,7 g/L à S8 (pour 30,4% des patients) <p>VS placebo aliro SC ou oral d'ezetimibe 10 mg/j selon le groupe</p>
Durée de l'étude	24 semaines	
Nombre de patients inclus	<p>Patients adultes n = 248</p> <ul style="list-style-type: none"> 14,6% → HFhe 46,1% → ATCD maladie CV 61,6% → HTA 23,8% → DT II 	<p>Patients adultes n = 103</p> <ul style="list-style-type: none"> 3,9% → Diabète sucré 2,8% → risque maladie CV à 10 ans
Critère principal	<p>% de variation LDL-C sous alirocumab (efficacité) VS ezetimibe à S24 + % variation des autres paramètres lipidiques (à S12 et S24) + % de patients à très haut risque CV atteignant LDL-C < 0,7 g/L ou patients à haut risque CV atteignant LDL-C < 1 g/L (à S24)</p>	
Conclusion / Tolérance	<p>82,5% d'EI dans le groupe aliro VS 80,6% d'EI dans le groupe eze VS 85,7% dans le groupe atorva</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evènements CV : 2,4% aliro VS 0,8% eze VS 16% atorva - Réactions au site d'injection : 4,8% aliro VS 4,8% eze VS 16% atorva - Myalgies : 24,6% aliro VS 23,4% eze VS 27% atorva - Rhinopharyngite : 6,3% aliro VS 8,1% eze VS 3,2% atorva - Arthralgies : 5,6% aliro VS 7,3% eze VS 7,9% atorva - Infections voies respiratoires supérieures : 5,6% aliro VS 4% eze VS 3,2% atorva - Troubles neurocognitifs : 2,4% aliro VS 16% eze VS 0% atorva - [ALAT] > 3 x normale : 0% aliro VS 0% eze VS 0% atorva - [CPK] > 3 x normale : 2,4% aliro VS 1,6% eze VS 4,8% atorva 	<p>69,2% d'EI dans le groupe aliro VS 78,4% d'EI dans le groupe eze</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions au site d'injection : 1,9% aliro VS 3,9% eze - Rhinopharyngite : 23,1% aliro VS 15,7% eze - Infection des voies respiratoires supérieures : 3,8% aliro VS 9,8% eze - Grippe : 11,5% aliro VS 5,9% eze - Arthralgies : 5,8% aliro VS 3,9% eze - [ALAT] > 3 x normale : 0% aliro VS 0% eze - [CPK] > 3 x normale : 0% aliro VS 2% eze

<p>Conclusion / Efficacité</p> <p><i>cf Annexe XIV</i></p>	<p>à S24 :</p> <p>↓ 45% LDL-C VS initiation et ↓ 30,4% LDL-C VS gp ezetimibe</p> <p>- moins d'EI musculo squelettiques avec l'aliro qu'avec l'atorvastatine (aliro : 24,6% avec n = 126 et atorvastatine : 27% avec n = 63)</p>	<p>à S24 :</p> <p>- ↓ 47,2% LDL-C avec aliro VS ↓ 15,6% LDL-C sous ezetimibe</p> <p>- Différence entre les deux significative à partir de S12 : ↓ 57,7% des patients avec LDL-C <0,7 g/L VS 0% sous ezetimibe</p> <p>- à S24 88,1% des patients ont atteint LDL-C < 1 g/L dans le groupe aliro VS 32,2% dans le groupe ezetimibe</p> <p>- Différence significative entre les 2 pour les autres lipides et lipoprotéines à S24</p>
--	---	---

L'étude **OUTCOMES** (*Annexe XIII*) est une étude internationale.

C'est une étude de morbi-mortalité avec pour objectif de montrer que l'alirocumab administré en SC toutes les deux semaines réduit la morbidité/mortalité CV chez les patients présentant un SCA (dans les 4 semaines à 1 an) déjà traités par statine aux dosages les plus forts.

Les participants ont été répartis en deux groupes : un groupe test dans lequel les participants recevaient une injection sous cutanée d'alirocumab 75 mg toutes les deux semaines, et un groupe contrôle dans lequel les participants recevaient une injection de placebo en sous cutané.

Pour les participants n'atteignant pas un LDL-C compris entre 0,25 à 0,50 g/L, une augmentation en aveugle de l'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines est réalisée.

Au contraire, les participants atteignant un LDL-C < 0,15 g/L à deux reprises sont basculés dans le bras contrôle avec une injection SC de placebo (7,7% des participants).

Avec 18 924 participants dans 57 pays pour un suivi médian de 2,8 ans, cette étude se révèle positive à la fois sur la prévention secondaire des événements CV mais également sur la mortalité globale.

Elle permet de montrer une réduction de 15% du critère principal composite (délai de survenue du premier événement CV majeur ou « Major Adverse Cardiac Event = MACE) prenant en compte la mortalité CV, les IDM non mortels, les AVC ischémiques, ou encore les hospitalisations pour angor instable, comparé au placebo.

En ce qui concerne les décès toutes causes confondues, on retrouve une incidence de 3,5% dans le bras alirocumab contre une incidence de 4,1% dans le bras placebo.

A noter, l'alirocumab a également montré une baisse de la mortalité CV, mais cette baisse est non significative d'un point de vue statistique.

Pour ce qui est de la diminution de la mortalité globale, on note que les participants avec un LDL-C \geq 1,00 g/L à l'entrée de l'étude ont un plus gros bénéfice avec une réduction des événements CV de 24% et une baisse de la mortalité globale de 29%.

On peut voir avec le temps qu'il y a une atténuation de la baisse du LDL-C :

- à 4 mois d'étude, on note une concentration de LDL-C de 0,93 g/L dans le bras contrôle contre 0,37 g/L dans le groupe test alirocumab

- à 12 mois, on note une concentration de LDL-C de 0,96 g/L dans le groupe placebo contre 0,42 g/L dans le groupe test

- à 48 mois on note une concentration de LDL-C de 1,01 g/L dans le groupe contrôle contre 0,53 g/L dans le groupe test alirocumab

Le Docteur Pamela Bowe Morris a émis une hypothèse en ce qui concerne ce phénomène : ceci pourrait être dû au basculement dans le bras contrôle des 7,7% de participants ayant eu à deux reprises une concentration de LDL-C < 0,15 g/L.

Ce phénomène pourrait être également dû à une éventuelle production d'anticorps neutralisants ACN (mais ceci reste une hypothèse).

Au niveau des résultats d'efficacité et de tolérance :

Evènements du critère primaire	Alirocumab	Placebo	p
Décès coronarien	2,2%	2,3%	0,38
IDM	6,6%	7,6%	0,006
AVC ischémique	1,2%	1,6%	0,01
Angor instable	0,4%	0,6%	0,02
Résultats secondaires			
Décès / IDM / AVC	10,3%	11,9%	0,0003
Décès CV	2,5%	2,9%	0,15
Décès toutes causes	3,5%	4,1%	0,026
Revascularisation liée à l'ischémie	7,7%	8,8%	0,009
Hospitalisation pour IC	1,9%	1,9%	0,84
ALAT > 3 x normale	2,3%	2,4%	-
CPK > 10 x la normale	0,5%	0,5%	-
Anticorps neutralisants	42	6	-
Nouveau diabète	9,6	10,1	-
Evènements secondaires			
Tous	75,1%	77,1%	-
Sévères	23,3%	24,9%	-
AVC ischémiques	9	16	-
Nouveau diabète	648	676	-
Troubles neurocognitifs	143	167	-

B. Repatha® et PROFICIO^{[60][64][82][83][84][85][86][87][88][89][90]}

Le programme d'études cliniques permettant d'évaluer l'évolocumab se nomme PROFICIO qui signifie « Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations », c'est à dire programme pour la réduction de concentration de LDL-C et de la fréquence des événements cardiovasculaires après inhibition du PCSK9 dans différentes populations.

Ce programme comprend 20 études incluant plus de 30 000 patients.
9 études permettent de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'évolocumab.

La période de pré inclusion est une période pendant laquelle les patients s'injectent en sous cutané un placebo afin de tester une éventuelle réaction à l'injection : dans ce cas, ils seront alors exclus de la randomisation.

Nous allons nous focaliser seulement sur certaines études :

- Etudes VS placebo :
 - Etudes chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, HFhe, HFho

L'étude **DESCARTES** étudie l'efficacité dans le temps et la tolérance de l'évolocumab 420 mg administré en SC tous les mois, comparé à un placebo, chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie (LDL-C \geq 0,75 g/L) déjà sous traitement hypolipémiant (diététique +/- statine +/- ezetimibe).

Dans cette étude, une période de pré inclusion de 4 à 12 semaines a été réalisée avec 4 groupes constitués : un groupe de patients suivant un régime diététique alimentaire uniquement, un groupe de patients sous 10 mg d'atorvastatine par jour, une groupe de patients sous 80 mg d'atorvastatine par jour et un groupe de patients sous 80 mg d'atorvastatine + 10 mg d'ezetimibe par jour.

Les patients ont ensuite été randomisés en 2 groupes : soit le groupe de l'évolocumab 420 mg SC par mois, soit le groupe placebo avec une injection SC par mois.

Il existe donc dans cette étude 8 bras de traitement.

Durant la phase de pré inclusion, les patients ont reçu une injection SC de placebo par mois et les patients qui n'ont pu les tolérer ont été exclus de la randomisation suivante.

L'étude **RUTHERFORD-2** étudie l'efficacité et la tolérance de l'évolocumab administré en SC toutes les deux semaines (140mg/2sem) ou tous les mois (420 mg/mois) chez des patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec un LDL-C \geq 1,0 g/L malgré un TT hypolipémiant intense. Les patients randomisés étaient tous sous statine (87% à des doses élevées) et 62% des patients prenaient de l'ezetimibe en association.

Une période de pré inclusion de 6 semaines maximum a également été réalisée dans cette étude. Durant cette période les patients ont reçu un placebo SC et ceux qui ne l'ont pas toléré ont été exclus de la randomisation.

Après les 6 semaines de pré inclusion, les patients ont été randomisés en 4 groupes : soit evolocumab 140 mg/2sem, soit evolocumab 420 mg/mois, soit placebo SC/2sem, soit placebo SC/mois.

L'étude **TESLA** étudie l'efficacité de l'evolocumab 420mg administré en SC tous les mois chez des patients présentant une HFho traités par hypocholestérolémiants à dose stable (statine, ezetimibe).

La période de pré inclusion/sélection a permis de stratifier la randomisation des patients selon la concentration en LDL-C ($< 4,26$ g/L ou $\geq 4,26$ g/L).

	DESCARTES <i>Patients avec hypercholestérolémie cf Annexe XV</i>	RUTHERFORD-2 <i>Patients HFhe cf Annexe XVI</i>	TESLA <i>Patients HFho cf Annexe XVII</i>
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle		
Période pré inclusion	Oui 4 à 12 semaines	Oui 6 semaines max	Oui
Hypercholestérolémie	LDL-C $\geq 0,75$ g/L TG à jeun ≤ 4 g/L	HFhe avec LDL-C ≥ 1 g/L	HFHo
TT hypolipémiant(s)	- Régime alimentaire seul - Atorvastatine 10 mg/j ou - Atorvastatine 80 mg/j ou - Atorvastatine 80 mg/j + ezetimibe 10 mg/j	TT hypolipémiant intense : tous sous statines (87% à doses élevées) et 62% des patients étaient en plus sous ezetimibe.	TT hypolipémiant : statines (atorvastatine 80 ou 40 mg ou rosuvastatine 40 ou 20 mg) et prise d'ezetimibe chez 91,8% des patients
TT évalués	Evolocumab 420 mg SC/4sem (pouvant être répartis en 2 ou 3 inj) VS placebo pour les 4 populations	- Evolocumab 140 mg SC/2sem - Evolocumab 420 mg SC/4sem VS placebo pour les 2 dosages	Evolocumab 420 mg SC/4sem
Durée de l'étude	52 semaines	12 semaines	
Nombre de patients inclus	De 18 à 75 ans n = 901 Pré inclusion : 12% → régime alimentaire seul 43% → sous atorvastatine 10 mg/j 24% → sous atorvastatine 80 mg/j 21% → sous atorvastatine 80 mg/j + ezetimibe 10 mg/j 14,8% → maladie coronarienne 12,5% → DT II 48,8% → HTA	Patients adultes n = 329 29,5% → maladie coronarienne	De 12 à 80 ans n = 49 100% → statine 32% → atorvastatine 35% → rosuvastatine (94% → statine à forte dose) 92% → ezetimibe 43% → coronaropathie documentée

Critère principal	% de variation LDL-C VS placebo à 52 sem	% de variation entre l'initiation et S12, et entre l'initiation et la moyenne S10-S12*	% de variation entre l'initiation et S12
Conclusion / Tolérance	<p>74,8% d'EI dans le groupe evolo VS 74,2% d'EI dans le groupe placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI graves : 5,5% evolo VS 4,3% placebo - EI entraînant le décès : 0,3% evolo VS 0% placebo - EI entraînant interruption TT : 2,2% evolo VS 1% placebo - Rhinopharyngite : 10,5% evolo VS 9,6% placebo - Infections des voies respi supérieures : 9,3% evolo VS 6,3% placebo - Grippe : 7,5% evolo VS 6,3% placebo - Dorsalgies : 6,2% evolo VS 5,6% placebo - Evènements athérosclérotiques : 1% evolo VS 0,7% placebo - Réactions au site d'injection : 2,7% evolo VS 2% placebo - [ALAT/ASAT] > 3 x normale (car sous statine) : 0,8% evolo VS 1% placebo - [CPK] > 5 x normale (car sous statine) : 1,2% evolo VS 0,3% placebo 	<p>55% d'EI dans le groupe evolo 140 mg VS 43% d'EI dans le groupe placebo 2/sem et 57% d'EI dans evolo 420 mg VS 55% dans placebo 1/mois;</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI graves : 3% evolo 140mg VS 4% placebo et 4% evolo 420mg VS 5% placebo - EI entraînant le décès : 0% pour tous les groupes - EI entraînant interruption TT : 0% pour tous les groupes - Rhinopharyngite : 7% evolo 140mg VS 4% placebo et 10% evolo 420mg VS 5% placebo - Céphalées : 4% evolo 140mg VS 2% placebo et 5% evolo 420mg VS 5% placebo - Contusions : 5% evolo 140mg VS 0% placebo et 4% evolo 420mg VS 2% placebo - Dorsalgies : 2% evolo 140mg VS 0% placebo et 5% evolo 420mg VS 2% placebo - Evènements CV: 2% evolo 140mg VS 0% placebo et 1% evolo 420mg CS 0% placebo - Réactions au site d'injection : 5% evolo 140mg VS 4% placebo et 7% evolo 420mg VS 4% placebo - [ALAT/ASAT] > 3 x normale : 0% pour tous les groupes - [CPK] > 5 x normale : 0% pour groupe 2/sem et 0% evolo 420mg VS 4% placebo 	<p>36% d'EI dans le groupe evolo VS 63% d'EI dans le groupe placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI graves : 0% dans les deux groupes - EI entraînant le décès : 0% dans les deux groupes - EI entraînant interruption TT : 0% dans les deux groupes - Infection des voies respi supérieures : 9% evolo VS 6% placebo - Grippe : 9% evolo VS 0% placebo - Gastroentérite : 6% evolo VS 0% placebo - Rhinopharyngite : 6% evolo VS 0% placebo - Réactions au site d'injection : 0% evolo VS 6% placebo - [ALAT/ASAT] > 3 x normale : 6% dans les deux groupes - [CPK] > 5 x normale : 3% evolo VS 6% placebo

<p>Conclusion / Efficacité <i>cf Annexe XXII</i></p>	<p>- chez patients avec régime seul : ↓ 55,7% VS placebo - régime atorvastatine 10mg/j : ↓ 61,6% VS placebo - régime atorvastatine 80mg/j : ↓ 56,8% VS placebo - régime atorvastatine 80 mg/j+ ezetimibe 10mg/j : ↓ 48,5% VS placebo</p> <p>↓ 57% du LDL-C en moyenne VS placebo à S52</p>	<p>Pour evolocumab 140mg/2sem : ↓ 61,3% à S12 et ↓ 61,2% à la moyenne S10-S12</p> <p>Pour evolocumab 420/mois : ↓ 55,7% à S12 et ↓ 63,3% à la moyenne S10-S12</p> <p>↓ 60% du LDL-C en moyenne par rapport à l'initiation avec atteinte d'un LDL-C < 0,7 g/L chez plus de 60% des patients</p>	<p>↓ 30,9% du LDL-C à S12 en moyenne par rapport à l'initiation VS placebo</p>
--	--	---	--

* Ici il a été choisi de rendre les résultats entre l'initiation de l'étude et S10-S12 afin de mieux refléter la réduction moyenne du LDL-C lorsque l'on utilise la posologie de 420mg/mois. En effet, il a été observé dans certaines études de PROFICIO que la concentration en LDL-C baissait après chaque injection, mais remontait également avant l'injection suivante (dents de scie).

- Etudes VS ezetimibe :

- Etudes chez des patients à risque CV élevé

L'étude **LAPLACE-2** évalue l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab administré en SC toutes les deux semaines ou tous les mois, comparé à un placebo ou à l'ezetimibe chez des patients randomisés en plusieurs groupes selon l'intensité du traitement antérieur par statine.

Pour cela, les patients tolérants à l'injection SC de placebo ont arrêté leur TT par statine et ezetimibe et ont été randomisés en 5 groupes :

- Atorvastatine dose élevée 80mg
- Rosuvastatine dose élevée 40 mg
- Atorvastatine dose modérée 10 mg
- Rosuvastatine dose modérée 5 mg
- Simvastatine dose modérée 40 mg

4 semaines de stabilisation ont été nécessaires et les patients ont été randomisés en 4 groupes (selon les dosages d'evolocumab) VS placebo.

Pour les 4 études RUTHERFORD-2, GAUSS-2, LAPLACE-2 et FOURIER , à la dose de 420 mg SC/4sem, c'est la moyenne des semaines 10 et 12 du % de variation de concentration plasmatique de LDL-C qui a été utilisée pour un meilleur reflet de la réduction moyenne du LDL-C.

En effet, il y a plus de fluctuations lors de l'injection mensuelle (représentation en dents de scie)

	LAPLACE-2 <u>cf Annexe XVIII</u>
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle
Période pré inclusion	Oui
Hypercholestérolémie	HFhe ou dyslipidémie mixte
TT hypolipémiant(s)	Dose modérée (si LDL-C \geq 1,0 g/L) ou intensive (si LDL-C \geq 0,8 g/L) de statines (5 groupes : - atorvastatine dose élevée 80mg - rosuvastatine dose élevée 40 mg - atorvastatine dose modérée 10 mg - rosuvastatine dose modérée 5 mg - simvastatine dose modérée 40 mg)
TT évalués	- Evolocumab 140 mg SC/2sem - Evolocumab 420 mg SC/4sem VS placebo (et ezetimibe selon groupe)
Durée de l'étude	12 semaines
Nombre de patients inclus	De 18 à 80 ans n = 1896 21% → maladie coronarienne 9,9% → HTA 16,3% → DT II
Critère principal	% de variation entre l'initiation et S12, et entre l'initiation et la moyenne S10-S12
Conclusion / Tolérance	39,2% d'EI dans le groupe evolo VS 40,3% d'EI dans le groupe eze VS 39,2% dans le groupe placebo - EI graves : 2,1% evolo VS 0,9% eze VS 2,3% placebo - EI entraînant le décès : 0,3% evolo VS 0% eze VS 0,2% placebo - EI entraînant interruption TT : 1,9 % evolo VS 1,8% eze VS 2,2% placebo - Dorsalgies : 1,8% evolo VS 3,2% eze VS 2,5% placebo - Arthralgies : 1,7% evolo VS 1,8% eze VS 1,6% placebo - Céphalées : 1,7% evolo VS 2,3% eze VS 2,7% placebo - Spasmes musculaires : 1,5% evolo VS 2,7% eze VS 1,1% placebo - Douleurs des extrémités : 1,5% evolo VS 1,4% eze VS 1,3% placebo - Réactions au site d'injection : 1,3% evolo VS 0,9% eze VS 1,4% placebo - [ALAT/ASAT] > 3 x normale (car sous statine) : 0,4% evolo VS 1,4% eze VS 1,1% placebo - [CPK] > 5 x normale (car sous statine) : 0,1% evolo VS 0% eze VS 0,4% placebo
Conclusion / Efficacité <i>cf Annexe XXII</i>	↓ de 59 à 66% LDL-C chez les patients sous evolo 140 mg/2sem (+ toutes statines confondues) entre la valeur initiale et la moyenne S10-S12 dans les différents groupes de TT (↓ de 66 à 75% LDL-C VS placebo) ↓ de 62 à 65% LDL-C chez les patients sous evolo 420 mg/mois (+ toutes statines confondues) entre la valeur initiale et la moyenne S10-S12 dans les différents groupes de TT (↓ de 63 à 75% LDL-C VS placebo)

➤ Etudes chez des populations particulières

L'étude **MENDEL-2** compare l'efficacité de l'evolcumab 140 mg administré en SC toutes les deux semaines ou 420 mg tous les mois, comparé à un placebo et à l'ezetimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte et ayant une risque CV faible à modéré (donc 6 bras dans cette étude).

La période de pré inclusion/sélection a permis de stratifier la randomisation des patients selon la concentration en LDL-C (< 1,30 g/L ou ≥ 1,30 g/L).

L'étude **GAUSS-2** compare l'efficacité et la tolérance de l'evolcumab 140 mg administré en SC toutes les deux semaines ou 420 mg administré en SC tous les mois, à celles de l'ezetimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie et étant intolérants à au moins 2 statines.

La période de pré inclusion/sélection a permis de stratifier la randomisation des patients selon la concentration en LDL-C (< 1,80 g/L ou ≥ 1,80 g/L).

Pendant la période de pré inclusion, les patients ont reçu une injection de placebo : ceux qui ne l'ont pas tolérée ont été exclus de la randomisation.

	MENDEL-2 <i>cf Annexe XIX</i>	GAUSS-2 <i>Intolérance aux statine</i> <i>cf Annexe XX</i>
	Etudes multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle	
Période pré inclusion	Oui	
Hypercholestérolémie	Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte	Intolérance à au moins 2 statines
TT hypolipémiant(s)	Aucun	Aucun
TT évalués	- Evolocumab 140 mg SC/2sem - Evolocumab 420 mg SC/4sem VS Ezetimibe 10 mg/j ou VS placebo	- Evolocumab 140 mg SC/2sem - Evolocumab 420 mg SC/4sem - Ezetimibe 10 mg/j VS placebo oral ou SC selon le groupe
Durée de l'étude	12 semaines	
Nombre de patients inclus	Patients adultes n = 614 27,2 → HTA 9,2% → ATCD CV 0,2% → DT II	De 18 à 80 ans n = 307 61% → HTA 32% → ATCD CV 21,8% → DT II
Critère principal	% de variation entre l'initiation et S12, et entre l'initiation et la moyenne S10-S12	

Conclusion / Tolérance	<p>44% d'EI dans le groupe evolocumab deux dosages confondus VS 46% d'EI dans le groupe eze VS 44,5% d'EI dans le groupe placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI graves : 1,5% evolocumab 2 dosages VS 0,5% eze VS 0,5% placebo - EI entraînant le décès : 0% evolocumab 2 dosages VS 0% eze VS 0% placebo - EI entraînant interruption TT : 2,5% evolocumab 2 dosages VS 3% eze VS 4% placebo - Céphalées : 3% evolocumab 2 dosages VS 3% eze VS 2,5% placebo - Réactions au site d'injection : 5,5% evolocumab 2 dosages VS 4,5% eze VS 5,5% placebo - [ALAT/ASAT] > 3 x normale (car sous statine) : 1% evolocumab 2 dosages VS 0,5% eze VS 3,5% placebo - [CPK] > 5 x normale (car sous statine) : 1% evolocumab 2 dosages VS 0% eze VS 1% placebo 	<p>66% d'EI dans le groupe evolocumab deux dosages confondus VS 73% d'EI dans le groupe eze.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées : 8% evolocumab deux dosages VS 9% eze - Myalgies : 8% evolocumab deux dosages VS 18% eze - Douleurs des extrémités : 7% evolocumab deux dosages VS 1% eze - Spasmes musculaires : 6% evolocumab deux dosages VS 4% eze - Rhinopharyngite : 3% evolocumab deux dosages VS 3% eze - Réactions au site d'injection : 2% evolocumab deux dosages VS 3% eze - Grippe : <1% evolocumab deux dosages VS 3% eze
Conclusion / Efficacité <i>cf Annexe XXII</i>	<p>↓ 56% LDL-C en moyenne VS placebo à S12 et ↓ 38% LDL-C VS ezetimibe à S12</p>	<p>↓ 38% du LDL-C à S12 avec evolocumab 140mg/2sem VS ezetimibe ↓ 37,55% du LDL-C à S12 avec evolocumab 420mg/mois VS ezetimibe</p>

L'étude **OSLER** (*Annexe XXI*) permet de déterminer l'efficacité et la tolérance à un an (52 semaines) de l'evolocumab 420 mg administré en SC une fois par mois chez des patients présentant une hypercholestérolémie traités par un traitement de référence (ex statine) et ayant participé et terminé l'une des 4 études de phase II suivantes : MENDEL, ou LAPLACE, ou GAUSS, ou RUTHERFORD (non vues ci dessus).

On distingue alors après randomisation un groupe evolocumab et un groupe témoin, soit 1104 patients :

15,5% de patients avaient une maladie coronarienne dans le groupe témoin, contre 20,8% dans le groupe evolocumab.

10,1% de patients présentaient un DT II contre 9,8% dans le groupe evolocumab.

33,4% des patients étaient sous statine en dosage non intensif contre 37,1% dans le groupe evolocumab, et 24,5% des patients étaient sous statine à dosage intensif contre 27,9% des patients dans le groupe evolocumab.

En terme d'efficacité :

- ✦ Pour les patients ayant reçu l'evolocumab pour la première fois dans l'étude OSLER :
 - Réduction de 51,8% du LDL-C à S12 par rapport à l'état initial de l'état parent
 - Réduction de 52,3% du LDL-C à S52 par rapport à l'état initial

- ✦ Pour les patients ayant reçu de l'évolocumab dans une des études parents puis ayant reçu de nouveau l'évolocumab en SC 420mg/mois.
 - Réduction de 50,4% du LDL-C à la fin de l'étude parent par rapport à l'état initial
 - Réduction de 52,1% du LDL-C à S52 par rapport à l'état initial
- ✦ Pour les patients ayant arrêté le traitement par evolocumab après la randomisation dans l'étude OSLER :
 - Réduction de 53,1% du LDL-C au début de l'étude par rapport à l'état initial
 - Réduction de 17,9% du LDL-C à S4 par rapport à l'état initial
 - Réduction de 5,8% du LDL-C à S12 (taux proche de l'état initial sans effet rebond).

Au niveau de la tolérance, on retrouve 73,1% d'EI dans le groupe témoin VS 81,4% dans le groupe evolocumab :

- ✦ 6,3% d'EI graves dans le groupe témoin VS 7,1% dans le groupe evolocumab
- ✦ 0,5% de décès dans le groupe témoin VS 0,1% de décès dans le groupe evolocumab
- ✦ 9,8% ont déclaré une rhinopharyngite dans le groupe témoin VS 12,2% dans le groupe evolocumab
- ✦ 7,6% ont déclaré une infection des voies respiratoires supérieures dans le groupe témoin VS 7,7% dans le groupe evolocumab
- ✦ 5,2% ont déclaré une grippe dans le groupe témoin VS 7,1% dans le groupe evolocumab
- ✦ 4,3% ont déclaré une arthralgie dans le groupe témoin VS 6,9% dans le groupe evolocumab
- ✦ 9,8% ont déclaré des douleurs musculaires dans le groupe témoin VS 9,2% dans le groupe evolocumab
- ✦ 1,6% ont présenté une augmentation des TS (supérieure à 3 fois la normale) dans le groupe témoin VS 1,8% dans le groupe evolocumab
- ✦ 1,9% ont présenté une augmentation des CPK (supérieure à 5 fois la normale) dans le groupe témoin VS 1% dans le groupe evolocumab
- ✦ 5,2% des patients ont présenté une douleur au site d'injection dans le groupe evolocumab.

L'étude **FOURIER** (*Annexe XXIII*) est une étude internationale (49 pays, 27 764 participants, suivi médian de 2,2 ans sur une étude de 5 ans).

Elle a été réalisée afin de déterminer s'il existe une réduction supplémentaire du LDL-C grâce à l'administration en sous cutané toutes les deux semaines ou tous les mois de l'évolocumab, en association à d'autres traitements hypolipémiants.

Ceci permettrait de réduire la fréquence des événements CV chez les patients présentant une maladie CV documentée.

Les patients auront une dose efficace de statine définie comme une dose supérieure ou égale à 20 mg d'atorvastatine ou équivalent, ce qui veut dire que la dose efficace n'est pas forcément la dose maximale tolérée des patients.

C'est une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle et avec période de pré inclusion.

Les participants sont des patients âgés de 40 à 85 ans, avec au moins un ATCD de maladie CV et LDL-C \geq 0,7 g/L, non HDL-C \geq 1,0 g/L et TG à jeun \leq 4,0 g/L.

70% des participants étaient déjà sous statine à forte dose (atorvastatine 40 ou 80 mg et rosuvastatine 20 ou 40 mg) et un peu plus de 5% des participants étaient déjà sous ezetimibe.

Ils ont été répartis en trois groupes dont deux groupes actifs : soit une injection sous cutanée d'evolocumab dosé à 140 mg toutes les deux semaines, soit une injection sous cutanée d'evolocumab dosé à 420 mg tous les mois, soit une injection de placebo.

Au début de l'étude le LDL-C médian était de 0,92 g/L pour être réduit de 59% et atteindre 0,30 g/L en fin d'étude.

Après 48 semaines de traitement, l'evolocumab diminue le risque d'évènements CV de 15% comparé aux statines.

	Evolocumab	Placebo	p
Evènements du critère primaire = critère composite : Décès coronarien - IDM - AVC ischémique - Angor instable -	9,8%	11,3%	< 0,001
Résultats secondaires	5,9%	7,4%	< 0,001
Décès / IDM	0,18%	0,22%	-
Décès / AVC	0,22%	0,24%	-
Décès CV	1,8%	1,7%	0,62
Autres points			
Décès toutes causes	3,3%	3,1%	0,54
Revascularisation coronarienne	5,5%	7,0%	< 0,001
Hospitalisation pour IC	1,7%	1,7%	0,89
ALAT > 3 x normale	1,8	1,8	-
CPK > 5 x normale	0,7	0,7	-
Evènements secondaires			
Tous	77,4%	77,4%	-
Sévères	24,8%	24,7%	-
AVC ischémiques	1,2%	1,6%	-
Nouveau diabète	8,1%	7,7%	-
Troubles neurocognitifs	1,6%	1,5%	-

Le critère principal composite (Major Adverse Cardiac Event = MACE) prend en compte la mortalité CV, les IDM, les AVC, les revascularisations coronaires et les hospitalisations pour angor instable.

Le critère secondaire porte uniquement sur les IDM, AVC et décès CV.

On note que l'evolocumab réduit le risque d'IDM de 27%, d'AVC de 21% et réduit également le besoin d'une revascularisation coronaire de 22%.

Il n'y a pas de résultats significatifs entre les trois groupes en ce qui concerne les décès CV et les décès toutes causes confondues.

Pour ce qui est de la tolérance, on ne note aucune différence significative entre les trois groupes en ce qui concerne les nouveaux cas de diabète et les troubles neurocognitifs.

On note toutefois une petite différence concernant les réactions au site d'injection : 2,1% dans les groupes evolocumab contre 1,6 dans le groupe placebo.

C. Comparaison des programmes ODYSSEY / PROFICIO

	ODYSSEY	PROFICIO
Nombre total de patients	> 24 300	> 30 000
Risque CV	Modéré à très haut	Faible à haut
Si association statines	Dose maximale tolérée (DMT)	Pas de DMT ou non renseigné
Critère d'efficacité	à 24 semaines	à 12 semaines (ou sur une moyenne entre la semaine 10 et la semaine 12)
Suivi long terme	Double aveugle (78 semaines pour LONG TERM et 2 ans pour COMBO II)	Double aveugle (une seule étude longue de 52 semaines pour DESCARTES) Ou en ouvert (52 semaines pour OSLER)
Adaptation des doses	Oui	Non

Le programme ODYSSEY est constitué majoritairement d'études chez des patients HFhe (aucune étude chez les patients HFho), alors que le programme PROFICIO s'est moins focalisé sur l'HFhe mais présente une étude dédiée aux HFho : on retrouve là les conditions de remboursement de chaque anti PCSK9.

On peut noter une différence en ce qui concerne l'étude OUTCOMES et l'étude FOURIER : l'étude FOURIER compte en plus les revascularisations coronaires dans le critère principal composite, ce qui donne plus d'événements CV à l'inclusion.

Ces deux études se révèlent positives en prévention secondaire et montrent une réduction significative des événements CV.

Toute fois, seule l'étude OUTCOMES montre avec l'alirocumab une baisse significative de la mortalité toutes causes, ce qui n'est pour le moment pas le cas de l'étude FOURIER.

Conclusion

Les anti PCSK9 alirocumab et evolocumab, associés à une statine, ont aujourd'hui démontré leur efficacité avec une réduction significative et non négligeable de la concentration de LDL-C grâce aux essais cliniques de leur programme respectif. Les bénéfices semblent encore plus importants pour les patients avec des concentrations de LDL-C élevées à l'inclusion.

Comme on a pu le voir, ils diminuent également les concentrations des autres paramètres lipidiques athérogènes.

Ces deux molécules ont surtout prouvé leur efficacité en prévention secondaire, avec en plus une diminution de la mortalité globale pour l'alirocumab.

Le coût de production des anticorps monoclonaux étant élevé, le coût du traitement par anti PCSK9 est lui aussi conséquent et cela reste aujourd'hui le principal frein au remboursement de cette thérapeutique en France.

Les autorités craignent une généralisation de l'instauration des anti PCSK9 par les prescripteurs hors des recommandations et indications initiales (par exemple chez les patients présentant une hypercholestérolémie chronique non familiale).

Il ne faut cependant pas oublier qu'en traitant les patients concernés, on diminue à terme le risque d'événement cardiovasculaire et donc le coût des dépenses de santé.

Actuellement, le remboursement en France n'a été accordé que pour certaines indications mais cela changera peut être avec le temps.

Les résultats récents des études de morbi-mortalité (OUTCOMES et FOURIER) amèneront peut être les Autorités de Santé à revoir l'évaluation de ces deux spécialités, et les recommandations seront peut être réactualisées...

Un remboursement élargi permettrait aux pharmaciens d'être plus concernés par cette nouvelle thérapeutique et d'accompagner aux mieux les patients initialement sous statines et autres hypolipémiants (venant à la pharmacie chaque mois/trimestre) dans la mise en place du traitement et le suivi clinique et thérapeutique.

Annexes

Annexe I ^[10] :

Prévalence du traitement hypolipémiant selon l'âge et le sexe en France en 2014		
Nombre de patients	Hommes	Femmes
< 25 ans	2 287	3 300
25 – 44 ans	126 464	60 631
45 – 64 ans	1 531 991	1 011 675
65 – 84 ans	2 018 253	2 027 183
≥ 85 ans	243 685	407 114

Annexe II ^[18] :

1. Données épidémiologiques des cardiopathies ischémiques (IDM)

a. En France métropolitaine

Femmes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	15	11	10
De 35 à 64 ans	769	763	758
De 65 à 94 ans	12 070	11 623	11 413
95 ans et +	1 809	1 648	1 485

Hommes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	50	41	41
De 35 à 64 ans	3 809	3 719	3 507
De 65 à 94 ans	15 655	15 280	14 995
95 ans et +	544	500	521

b. Dans la région du Nord Pas De Calais

Femmes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	3	1	0
De 35 à 64 ans	78	83	61
De 65 à 94 ans	811	756	720
95 ans et +	72	82	61

Hommes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	7	4	2
De 35 à 64 ans	325	351	304
De 65 à 94 ans	957	910	840
95 ans et +	20	14	18

2. Données épidémiologiques des maladies cérébrovasculaires (AVC)

a. En France métropolitaine

Femmes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	45	41	41
De 35 à 64 ans	999	937	891
De 65 à 94 ans	15 943	15 848	15 534
95 ans et +	1 985	1 832	1 748

Hommes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	55	60	70
De 35 à 64 ans	1 595	1 567	1 485
De 65 à 94 ans	11 227	11 167	10 619
95 ans et +	451	368	337

b. Dans la région du Nord Pas De Calais

Femmes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	3	5	6
De 35 à 64 ans	67	84	69
De 65 à 94 ans	1 132	1 147	1 013
95 ans et +	68	77	67

Hommes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	2	4	4
De 35 à 64 ans	122	131	131
De 65 à 94 ans	639	661	606
95 ans et +	17	8	14

3. Données épidémiologiques des maladies de l'appareil circulatoire (AOMI)

a. En France métropolitaine

Femmes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	43	33	39
De 35 à 64 ans	737	717	750
De 65 à 94 ans	13 923	14 351	14 345
95 ans et +	2 291	2 175	2 063

Hommes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	45	52	52
De 35 à 64 ans	1 729	1 704	1 665
De 65 à 94 ans	10 638	10 921	10 634
95 ans et +	492	463	446

b. Dans le région du Nord Pas De Calais

Femmes :

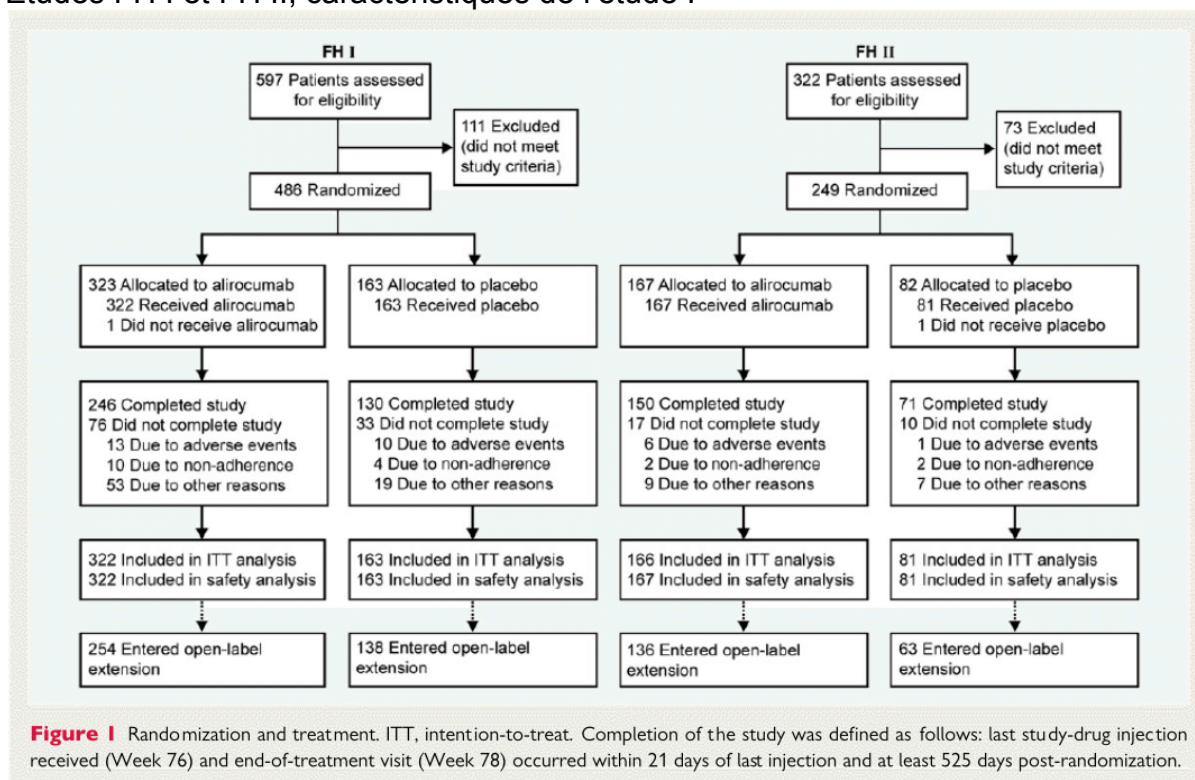
	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	0	7	3
De 35 à 64 ans	75	51	69
De 65 à 94 ans	949	973	1 007
95 ans et +	91	83	85

Hommes :

	2012	2013	2014
De 0 à 34 ans	3	6	5
De 35 à 64 ans	192	154	167
De 65 à 94 ans	683	630	655
95 ans et +	13	15	11

Annexe III [70] : FH I et FH II

Etudes FH I et FH II, caractéristiques de l'étude :



Etudes FH I et FH II, caractéristiques des patients :

Table 2 Primary and selected secondary efficacy endpoints (intention-to-treat analysis)

	FH I		% Difference vs. placebo	FH II		% Difference vs. placebo
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)		Alirocumab (n = 166)	Placebo (n = 81)	
Calculated LDL-C, LS mean \pm SE						
Baseline, mmol/L [mg/dL]	3.7 \pm 0.1 [144.7 \pm 2.9]	3.7 \pm 0.1 [144.4 \pm 3.7]		3.5 \pm 0.1 [134.6 \pm 3.2]	3.5 \pm 0.1 [134.0 \pm 4.6]	
Week 24, mmol/L [mg/dL]	1.8 \pm 0.1 [71.3 \pm 2.3]	4.0 \pm 0.1 [155.6 \pm 3.2]		1.8 \pm 0.1 [67.7 \pm 2.8]	3.5 \pm 0.1 [136.6 \pm 4.0]	
% Change from baseline to Week 24 (primary endpoint)	-48.8 \pm 1.6	9.1 \pm 2.2	-57.9 \pm 2.7**	-48.7 \pm 1.9	2.8 \pm 2.8	-51.4 \pm 3.4**
95% confidence interval			-63.3 to -52.6			-58.1 to -44.8
Selected secondary efficacy endpoints						
Patients (%) with or without prior CV events achieving LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) or < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL), respectively, at Week 24	72.2**	2.4		81.4**	11.3	
Patients (%) achieving LDL-C < 1.8 mmol/L at Week 24 (regardless of prior CV events)	59.8**	0.8		68.2**	1.2	
Calculated LDL-C % change from baseline to Week 12, LS mean \pm SE	-43.5 \pm 1.4	5.7 \pm 2.0	-49.2 \pm 2.4**	-43.8 \pm 1.8	4.6 \pm 2.6	-48.4 \pm 3.2**
% Change from baseline to Week 24 in secondary lipid variables, LS mean \pm SE						
Apolipoprotein B	-41.1 \pm 1.2	4.7 \pm 1.6	-45.8 \pm 2.0**	-42.8 \pm 1.4	-3.5 \pm 2.0	-39.3 \pm 2.4**
Non-HDL-C	-42.8 \pm 1.4	9.6 \pm 2.0	-52.4 \pm 2.4**	-42.6 \pm 1.8	3.1 \pm 2.5	-45.7 \pm 3.1**
Lipoprotein(a)	-25.2 \pm 1.4	-7.5 \pm 2.0	-17.7 \pm 2.5**	-30.3 \pm 1.8	-10.0 \pm 2.5	-20.3 \pm 3.1**
Fasting triglycerides	-9.6 \pm 1.6	6.3 \pm 2.2	-16.0 \pm 2.7**	-10.4 \pm 2.0	0.5 \pm 2.8	-10.9 \pm 3.4*
HDL-C	8.8 \pm 0.9	0.8 \pm 1.2	8.0 \pm 1.5**	6.0 \pm 1.2	-0.8 \pm 1.6	6.8 \pm 2.0*
Apolipoprotein A1	5.0 \pm 0.7	0.3 \pm 1.0	4.7 \pm 1.2*	2.8 \pm 0.9	-1.6 \pm 1.3	4.4 \pm 1.6*

LS, least squares.
*P < 0.05; **P < 0.0001 vs. placebo.

Etudes FH I et FH II, efficacité :

Table 2 Primary and selected secondary efficacy endpoints (intention-to-treat analysis)

	FH I		% Difference vs. placebo	FH II		% Difference vs. placebo
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)		Alirocumab (n = 166)	Placebo (n = 81)	
Calculated LDL-C, LS mean ± SE						
Baseline, mmol/L [mg/dL]	3.7 ± 0.1 [144.7 ± 2.9]	3.7 ± 0.1 [144.4 ± 3.7]		3.5 ± 0.1 [134.6 ± 3.2]	3.5 ± 0.1 [134.0 ± 4.6]	
Week 24, mmol/L [mg/dL]	1.8 ± 0.1 [71.3 ± 2.3]	4.0 ± 0.1 [155.6 ± 3.2]		1.8 ± 0.1 [67.7 ± 2.8]	3.5 ± 0.1 [136.6 ± 4.0]	
% Change from baseline to Week 24 (primary endpoint)	-48.8 ± 1.6	9.1 ± 2.2	-57.9 ± 2.7**	-48.7 ± 1.9	2.8 ± 2.8	-51.4 ± 3.4**
95% confidence interval			-63.3 to -52.6			-58.1 to -44.8
Selected secondary efficacy endpoints						
Patients (%) with or without prior CV events achieving LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), respectively, at Week 24	72.2**	2.4		81.4**	11.3	
Patients (%) achieving LDL-C <1.8 mmol/L at Week 24 (regardless of prior CV events)	59.8**	0.8		68.2**	1.2	
Calculated LDL-C % change from baseline to Week 12, LS mean ± SE	-43.5 ± 1.4	5.7 ± 2.0	-49.2 ± 2.4**	-43.8 ± 1.8	4.6 ± 2.6	-48.4 ± 3.2**
% Change from baseline to Week 24 in secondary lipid variables, LS mean ± SE						
Apolipoprotein B	-41.1 ± 1.2	4.7 ± 1.6	-45.8 ± 2.0**	-42.8 ± 1.4	-3.5 ± 2.0	-39.3 ± 2.4**
Non-HDL-C	-42.8 ± 1.4	9.6 ± 2.0	-52.4 ± 2.4**	-42.6 ± 1.8	3.1 ± 2.5	-45.7 ± 3.1**
Lipoprotein(a)	-25.2 ± 1.4	-7.5 ± 2.0	-17.7 ± 2.5**	-30.3 ± 1.8	-10.0 ± 2.5	-20.3 ± 3.1**
Fasting triglycerides	-9.6 ± 1.6	6.3 ± 2.2	-16.0 ± 2.7**	-10.4 ± 2.0	0.5 ± 2.8	-10.9 ± 3.4*
HDL-C	8.8 ± 0.9	0.8 ± 1.2	8.0 ± 1.5**	6.0 ± 1.2	-0.8 ± 1.6	6.8 ± 2.0*
Apolipoprotein A1	5.0 ± 0.7	0.3 ± 1.0	4.7 ± 1.2*	2.8 ± 0.9	-1.6 ± 1.3	4.4 ± 1.6*

LS, least squares.
*P < 0.05; **P < 0.0001 vs. placebo.

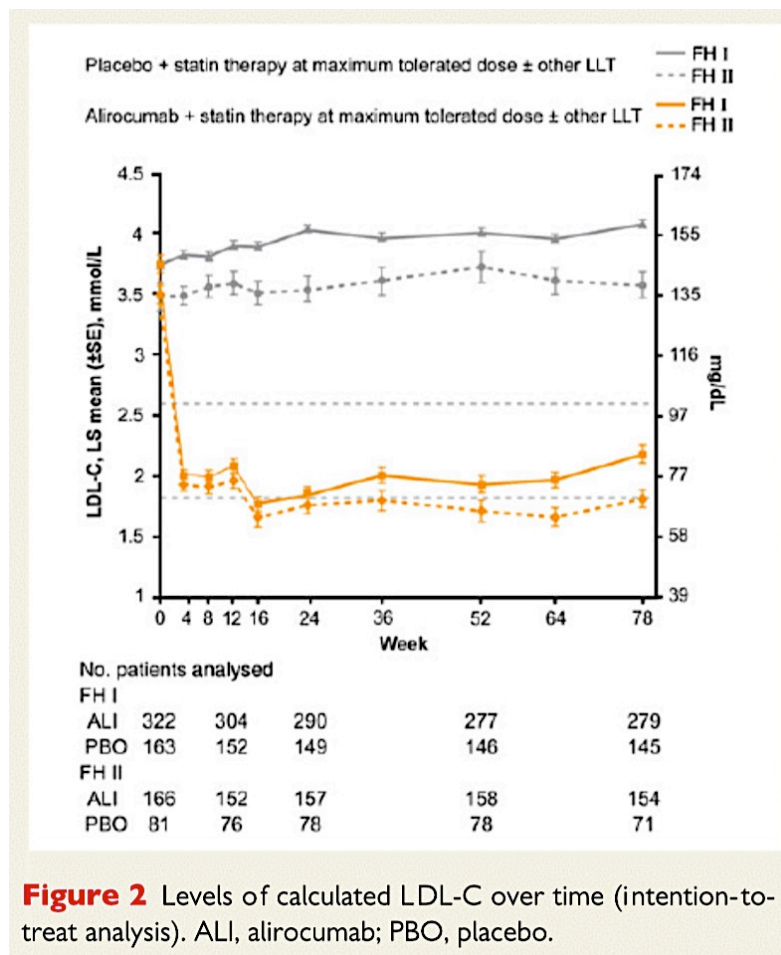


Figure 2 Levels of calculated LDL-C over time (intention-to-treat analysis). ALI, alirocumab; PBO, placebo.

Etudes FH I et FH II, principaux effets indésirables :

Table 3 Treatment-emergent adverse events and laboratory values (safety population)

	FH I		FH II	
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)	Alirocumab (n = 167)	Placebo (n = 81)
TEAEs	263 (81.7)	129 (79.1)	125 (74.9)	66 (81.5)
Treatment-emergent SAEs	44 (13.7)	22 (13.5)	15 (9.0)	8 (9.9)
TEAEs leading to death ^a	6 (1.9)	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	11 (3.4)	10 (6.1)	6 (3.6)	1 (1.2)
TEAEs occurring in ≥5% patients (in any group)				
Injection site reaction	40 (12.4)	18 (11.0)	19 (11.4)	6 (7.4)
Fisher's exact test P-value ^b	0.77		0.38	
Nasopharyngitis	36 (11.2)	12 (7.4)	21 (12.6)	18 (22.2)
Upper respiratory tract infection	22 (6.8)	14 (8.6)	5 (3.0)	1 (1.2)
Arthralgia	20 (6.2)	9 (5.5)	8 (4.8)	7 (8.6)
Influenza	20 (6.2)	10 (6.1)	24 (14.4)	7 (8.6)
Back pain	18 (5.6)	7 (4.3)	12 (7.2)	6 (7.4)
Sinusitis	17 (5.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	2 (2.5)
Headache	15 (4.7)	9 (5.5)	16 (9.6)	7 (8.6)
Diarrhoea	10 (3.1)	5 (3.1)	11 (6.6)	1 (1.2)
Bronchitis	10 (3.1)	9 (5.5)	4 (2.4)	1 (1.2)
Dizziness	7 (2.2)	6 (3.7)	8 (4.8)	5 (6.2)
Myalgia	6 (1.9)	11 (6.7)	10 (6.0)	5 (6.2)
Influenza like illness	6 (1.9)	1 (0.6)	9 (5.4)	5 (6.2)
Safety events of interest				
Positively adjudicated CV events	8 (2.5)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (1.2)
General allergic TEAEs ^d	28 (8.7)	16 (9.8)	19 (11.4)	5 (6.2)
Neurological TEAEs ^c	12 (3.7)	7 (4.3)	7 (4.2)	2 (2.5)
Neurocognitive disorders ^c	2 (0.6)	2 (1.2)	0	1 (1.2)
Development/worsening of diabetes ^c	6 (1.9)	4 (2.5)	4 (2.4)	2 (2.5)
Ophthalmologic disorders ^c	3 (0.9)	4 (2.5)	3 (1.8)	1 (1.2)
Alanine aminotransferase >3 × ULN	5/322 (1.6)	2/163 (1.2)	6/166 (3.6)	1/81 (1.2)
Creatine kinase >3 × ULN	13/318 (4.1)	10/163 (6.1)	8/165 (4.8)	6/80 (7.5)

Values are n (%).

TEAE, treatment-emergent adverse event; SAE, serious adverse event; ULN, upper limit of normal.

^a Six deaths occurred in the alirocumab group in FH I during study treatment, two due to metastatic cancer (non-small cell lung cancer and pancreatic carcinoma with secondary Trousseau syndrome causing multiple embolic strokes), one due to acute MI, two classified as due to sudden cardiac death (congestive cardiac failure and coronary artery disease for the first death, and MI for the second), and one due to colonic pseudo-obstruction following abdominal surgery.

^b P-values for descriptive purpose only and not adjusted for multiplicity.

^c Selection of preferred terms based on Custom *Medical Dictionary for Regulatory Activities* queries as shown in the Supplemental material online.

Annexe IV ^[71] : HIGH FH

Etude HIGH FH, caractéristiques de l'étude :

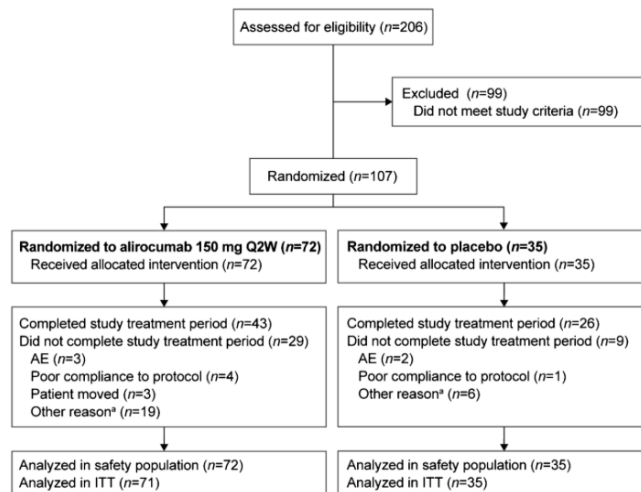


Fig. 1 Patient flow through the study. *Includes 14 patients (alirocumab $n = 12$; placebo $n = 2$) who completed the 18 months double-blind treatment period (at least 76 weeks of exposure and visit week 78 performed) but did not meet the definition of “completer per CRF”, eight patients with site closure/site location unavailable (alirocumab $n = 5$; placebo $n = 3$), three alirocumab-treated patients with other reasons (not willing

to continue the study [no specific reason provided] $n = 1$; new job too far from research unit $n = 1$; withdrawal due to cholesterol results done independently $n = 1$). All patients on background of maximally tolerated statin \pm other lipid-lowering therapy AE, adverse event; CRF, case report form; ITT, intent-to-treat; Q2W, every 2 weeks

Etude HIGH FH, caractéristiques des patients :

Table 1 Baseline characteristics (all randomized patients)

All patients on background of maximally tolerated statin \pm other lipid-lowering therapy	Alirocumab 150 mg Q2W ($n = 72$)	Placebo ($n = 35$)
Baseline demographics		
Age, years, mean (SD)	49.8 (14.2)	52.1 (11.2)
Male, % (n)	48.6 (35)	62.9 (22)
Race, White, % (n)	88.9 (64)	85.7 (30)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	28.8 (5.2)	28.9 (4.2)
Confirmation of heFH diagnosis by genotyping, % (n)	19.4 (14)	14.3 (5)
Confirmation of heFH diagnosis by WHO/Simon Broome criteria, % (n)	80.6 (58)	85.7 (30)
CHD history, % (n)	43.1 (31)	62.9 (22)
CHD risk equivalent, ^a % (n)	18.1 (13)	14.3 (5)
Hypertension, % (n)	55.6 (40)	60.0 (21)
Type II diabetes, % (n)	12.5 (9)	17.1 (6)
Current smoker, % (n)	16.7 (12)	25.7 (9)
Lipid medication		
Statin use, % (n)	100 (72)	100 (35)
High-intensity statin use, ^b % (n)	73.6 (53)	71.4 (25)
Simvastatin 80 mg, % (n)	5.6 (4)	8.6 (3)
Other LLT use, % (n)	22.2 (16)	37.1 (13)
Ezetimibe use, % (n)	19.4 (14)	34.3 (12)
Baseline lipid parameters, mg/dl		
LDL-C (calculated), mean \pm SD	196.3 \pm 57.9 ^c	201.0 \pm 43.4
Non-HDL-C, mean \pm SD	223.9 \pm 58.8	231.5 \pm 47.6
Total cholesterol, mean \pm SD	273.5 \pm 57.5	276.4 \pm 46.8
ApoB, mean \pm SD	138.2 \pm 32.0 ^c	146.6 \pm 28.3 ^d
Lp(a), median (Q1:Q3)	22.0 (8.0:50.0) ^c	30.0 (11.0:42.0) ^d
HDL-C, mean \pm SD	49.6 \pm 14.0	44.9 \pm 11.3
Fasting TGs, median (Q1:Q3)	131.5 (87.5:160.5)	122.0 (95.0:193.0)

Apo apolipoprotein, BMI body mass index, CHD coronary heart disease, HDL-C high-density lipoprotein cholesterol, heFH heterozygous familial hypercholesterolemia, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, LLT lipid-lowering therapy, Lp(a), lipoprotein(a), Q2W every 2 weeks, SD standard deviation, TGs triglycerides, WHO World Health Organization

^a CHD risk equivalents were defined as ischemic stroke, peripheral arterial disease, moderate chronic kidney disease, and diabetes mellitus (only if two or more risk factors present)

^b High-intensity statin therapy was defined as atorvastatin 40–80 mg daily or rosuvastatin 20–40 mg daily

^c $n = 71$

^d $n = 34$

Etude HIGH FH, efficacité :

Table 2 Effect of alirocumab versus placebo on LDL-C, secondary lipid parameters, and achievement of LDL-C target levels at week 24 (ITT analysis)

All patients on background of maximally tolerated statin ± other lipid-lowering therapy	Alirocumab 150 mg Q2W (n = 71)	Placebo (n = 35)	Alirocumab vs. placebo		
			Difference	95 % CI	P value
Week 24					
Absolute LDL-C level (SE), mg/dl	107.0 (6.7)	182.3 (9.5)			
Absolute change (SE) from baseline, mg/dl	-90.8 (6.7)	-15.5 (9.5)	-75.3 (11.6)	-98.4 to -52.2	<0.0001
LS mean (SE) change in calculated LDL-C from baseline to week 24	-45.7 (3.5)	-6.6 (4.9)	-39.1 (6.0)	-51.1 to -27.1	<0.0001*
Proportion of very high CV risk patients reaching calculated LDL-C < 70 mg/dl or high CV risk patients reaching calculated LDL-C < 100 mg/dl, %	41.0 ^a	5.7 ^a			0.0016*
% change from baseline to week 24 in other lipid parameters, LS mean (SE)					
Non-HDL-C	-41.9 (3.1)	-6.2 (4.3)	-35.8 (5.3)	-46.3 to -25.3	<0.0001*
ApoB	-39.0 (2.7) ^b	-8.7 (3.8) ^c	-30.3 (4.7)	-39.7 to -20.9	<0.0001*
Total cholesterol	-33.2 (2.6)	-4.8 (3.6)	-28.4 (4.4)	-37.3 to -19.6	<0.0001*
Lp(a) ^d	-23.5 (3.7)	-8.7 (5.0)	-14.8 (6.2)	-26.9 to -2.7	0.0164*
HDL-C	7.5 (1.9)	3.9 (2.7)	3.7 (3.3)	-2.9 to 10.2	0.2745
TGs ^d	-10.5 (3.3)	-1.9 (4.8)	-8.7 (5.9)	-20.2 to 2.8	0.1386

The P value is followed by a ‘*’ if statistically significant according to the fixed hierarchical approach used to ensure a strong control of the overall type-I error rate at the 0.05 level

Apo, apolipoprotein; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); LS, least squares; Q2W, every 2 weeks; SE, standard error; TGs, triglycerides

^a Combined estimate for proportion of patients reaching the level

^b n = 69

^c n = 34

^d Combined estimate for adjusted proportion

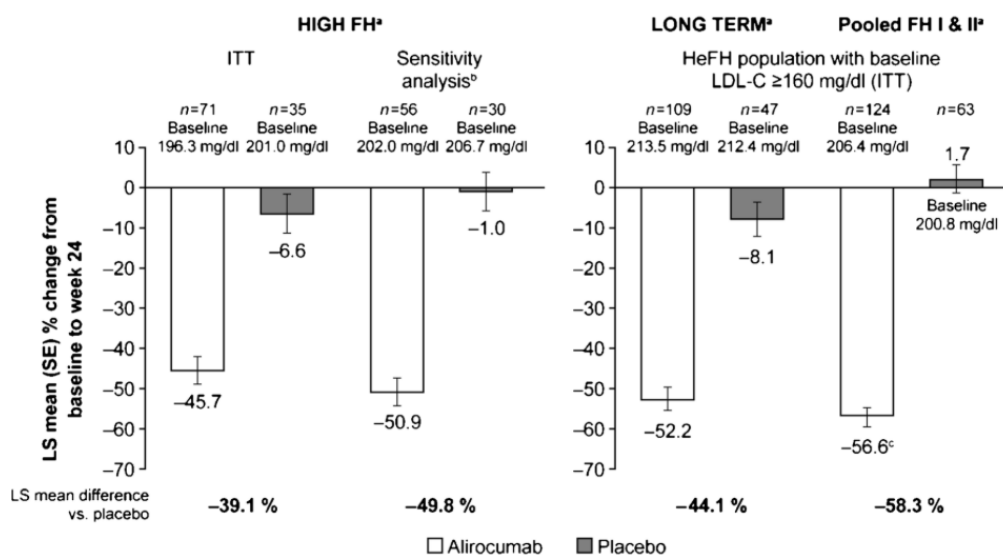
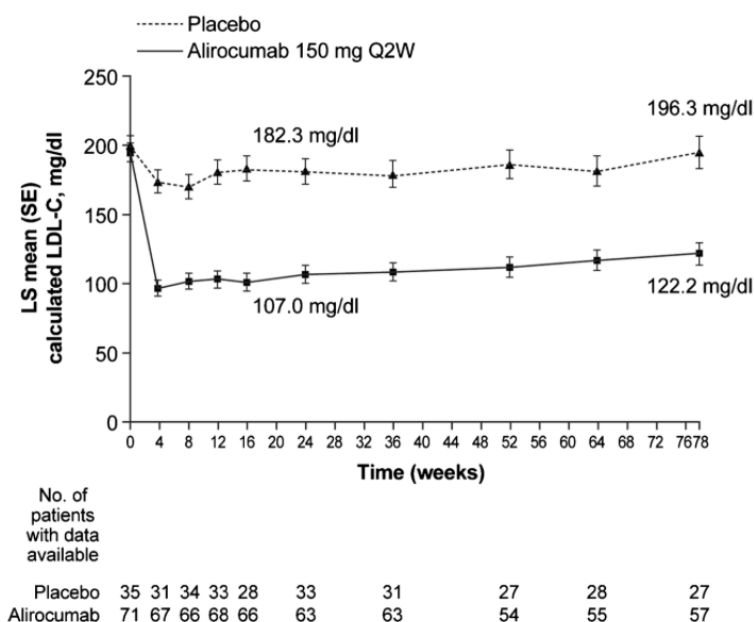


Fig. 2 LDL-C percent change from baseline to week 24: comparison with patients with heFH from ODYSSEY LONG TERM and patients from ODYSSEY FH I and II with LDL-C baseline ≥ 160 mg/dl ^aAll patients were on background of maximally tolerated statin ± other LLT ^bExcluding non-Good Clinical Practice compliant sites ^cA total of 70.9 %

(FH I) and 80.0 % (FH II) of the alirocumab-treated patients with baseline LDL-C ≥ 160 mg/dl received dose adjustment from 75 mg Q2W to 150 mg Q2W at week 12. ITT, intent-to-treat; LLT, lipid-lowering therapy; LS, least squares; SE, standard error

Fig. 3 LDL-C levels over time (ITT analysis). Values above data points indicate calculated LDL-C (LS mean, mg/dl). All patients on background of maximally tolerated statin ± other lipid-lowering therapy. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; Q2W, every 2 weeks; SE, standard error



Etude HIGH FH, principaux effets indésirables :

Table 3 AEs and safety laboratory values (safety population)

All patients on background of maximally tolerated statin ± other lipid-lowering therapy	Alirocumab 150 mg Q2W (n = 72)	Placebo (n = 35)
TEAEs, ^a % (n)	70.8 (51)	80.0 (28)
Treatment-emergent SAEs, % (n)	13.9 (10)	11.4 (4)
TEAEs leading to death, % (n)	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation, % (n)	4.2 (3)	5.7 (2)
AEs of interest		
Any local injection-site reaction, ^b % (n)	8.3 (6)	5.7 (2)
Mild intensity	83.3 (5)	100 (2)
Moderate intensity	16.7 (1)	0
Severe intensity	0	0
Potential general allergic events, % (n)	6.9 (5)	5.7 (2)
Neurological events, % (n)	2.8 (2)	2.9 (1)
Neurocognitive disorders, % (n)	1.4 (1)	2.9 (1)
Ophthalmologic disorders, % (n)	1.4 (1)	0
Positively adjudicated CV events, % (n)	8.3 (6)	0
CHD death	0	0
Non-fatal MI	5.6 (4)	0
Ischemic stroke	0	0
Unstable angina requiring hospitalization	0	0
CHF requiring hospitalization	1.4 (1)	0
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	6.9 (5)	0
Type II diabetes	1.4 (1)	2.9 (1)
Hepatic disorders	5.6 (4)	8.6 (3)
Laboratory values		
Alanine aminotransferase >3 times ULN	4.2 (3)	2.9 (1)
Aspartate aminotransferase >3 times ULN	1.4 (1)	0
Creatine kinase >3 times ULN	2.8 (2) ^c	2.9 (1)

AE, adverse event; CHD, coronary heart disease; CHF, coronary heart failure; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; Q2W, every 2 weeks; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event; ULN, upper limit of normal

^aTEAEs are AEs that developed or worsened or became serious during the TEAE period (time from first dose of double-blind treatment to last dose +70 days or first dose of open-label treatment, whichever came first). More than one TEAE may be reported per patient

^bIn case of several occurrences, the maximal intensity was used

^cn = 71

Annexe V ^[72] : LONG TERM

Etude LONG TERM, caractéristiques des patients :

Table 1. Baseline Characteristics of All Randomly Assigned Patients.*

Characteristic	Alirocumab (N = 1553)	Placebo (N = 788)
Demographic variables		
Age — yr	60.4±10.4	60.6±10.4
Male sex — no. (%)	983 (63.3)	474 (60.2)
White race — no. (%)†	1441 (92.8)	730 (92.6)
Cardiovascular history and risk factors		
Body-mass index‡	30.2±5.7	30.5±5.5
Heterozygous familial hypercholesterolemia — no. (%)§	276 (17.8)	139 (17.6)
Coronary heart disease — no. (%)	1055 (67.9)	552 (70.1)
Coronary heart disease risk equivalent — no. (%)¶	639 (41.1)	323 (41.0)
Type 2 diabetes — no. (%)	542 (34.9)	267 (33.9)
Current smoker — no. (%)	325 (20.9)	159 (20.2)
Lipid-modifying medications — no. (%)		
Any statin	1552 (>99.9)	787 (99.9)
High-dose statin	727 (46.8)	368 (46.7)
Other lipid-lowering therapy	437 (28.1)	220 (27.9)
Ezetimibe	216 (13.9)	118 (15.0)
Lipid and lipoprotein levels — mg/dl		
Calculated LDL cholesterol **		
Mean	122.7±42.6	121.9±41.4
Range	39–424	19–404
Non-HDL cholesterol	152.6±46.6	152.0±45.8
Apolipoprotein B	101.9±27.7	101.4±27.3
Lipoprotein(a)		
Median	22.2	20.9
Interquartile range	7.6–66.5	6.5–66.8
Fasting triglycerides		
Median	132.0	135.0
Interquartile range	93.8–183.2	94.7–188.5
HDL cholesterol	49.8±12.2	50.0±12.4
Apolipoprotein A1	146.5±25.1	147.3±27.3

* Plus-minus values are means ±SD. The P value for all between-group comparisons was greater than 0.05, indicating no significant differences. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. HDL denotes high-density lipoprotein, and LDL low-density lipoprotein.

† Race was self-reported.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ Heterozygous familial hypercholesterolemia was diagnosed by means of genotyping in 40.2% of the patients in the two groups combined and by clinical criteria (World Health Organization–Simon Broome diagnostic criteria) in 59.8% of the patients in the two groups combined.

¶ Coronary heart disease risk equivalents were defined as peripheral arterial disease, ischemic stroke, moderate chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate, 30 to <60 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area), or diabetes mellitus plus two or more additional risk factors (hypertension; ankle-brachial index of ≤0.90; microalbuminuria, macroalbuminuria, or a urinary dipstick result of >2+ protein; preproliferative or proliferative retinopathy or laser treatment for retinopathy; or a family history of premature coronary heart disease).

|| High-dose statin therapy was defined as a daily dose of 40 to 80 mg of atorvastatin, 20 to 40 mg of rosuvastatin, or 80 mg of simvastatin.

** LDL cholesterol levels were calculated with the use of the Friedewald formula and also measured by means of beta-quantification (see Table S1 in the Supplementary Appendix).

Etude LONG TERM, efficacité :

Table 2. Primary Efficacy End Point and Selected Secondary Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.*					
End Point	Alirocumab (N = 1530)	Placebo (N = 780)	Alirocumab vs. Placebo		
			Least-Squares Mean Difference	95% CI	P Value
Primary efficacy end point: calculated LDL cholesterol					
Baseline level — mg/dl					
Mean†	122.8±42.7	122.0±41.6			
Range	39–424	19–404			
Absolute level at wk 24 — mg/dl					
Absolute change from baseline to wk 24 — mg/dl	-74.2±0.9	-3.6±1.2			
Percentage change from baseline to wk 24	-61.0±0.7	0.8±1.0	-61.9±1.3	-64.3 to -59.4	<0.001
Selected secondary efficacy end points					
Proportion of patients who reached prespecified calculated LDL cholesterol levels by wk 24 — %‡					
<70 mg/dl in patients at very high risk or <100 mg/dl in patients at high risk	80.7	8.5			<0.001
<70 mg/dl regardless of risk	79.3	8.0			<0.001
Percentage change from baseline to wk 78 in calculated LDL cholesterol	-52.4±0.9	3.6±1.3	-56.0±1.6	-59.1 to -52.8	<0.001§
Percentage change from baseline to wk 24 in secondary lipid variables					
Non-HDL cholesterol	-51.6±0.6	0.7±0.9	-52.3±1.1	-54.4 to -50.2	<0.001
Apolipoprotein B	-52.8±0.7	1.2±1.0	-54.0±1.2	-56.3 to -51.7	<0.001
Total cholesterol	-37.8±0.5	-0.3±0.7	-37.5±0.8	-39.1 to -35.9	<0.001
Lipoprotein(a)¶	-29.3±0.7	-3.7±1.0	-25.6±1.3	-28.1 to -23.1	<0.001
Fasting triglycerides¶	-15.6±0.8	1.8±1.2	-17.3±1.4	-20.1 to -14.6	<0.001
HDL cholesterol	4.0±0.4	-0.6±0.5	4.6±0.7	3.3 to 5.9	<0.001
Apolipoprotein A1	4.0±0.4	1.2±0.6	2.9±0.7	1.6 to 4.2	<0.001

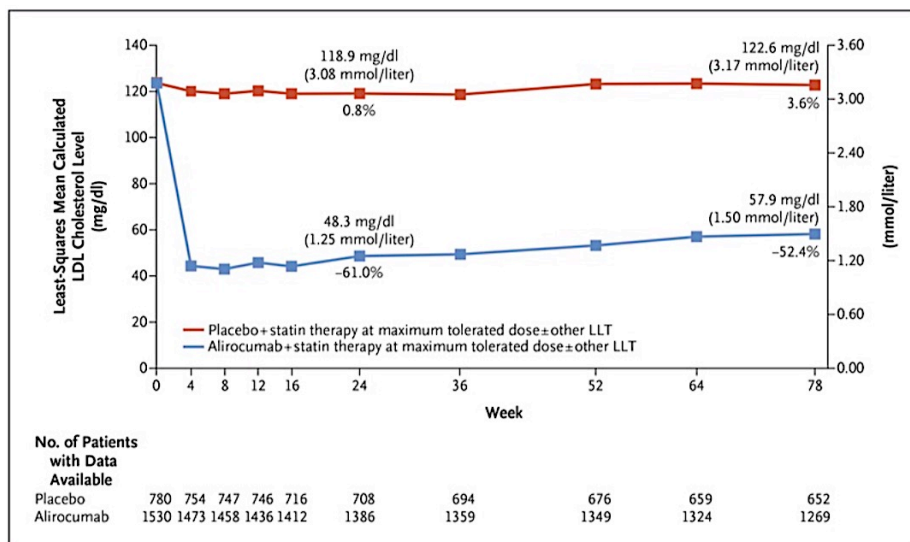
* Plus-minus values are least-squares means ±SE, unless otherwise indicated. Primary and secondary efficacy analyses were performed with the use of an intention-to-treat approach, which included patients with a baseline calculated LDL cholesterol value and at least one calculated LDL cholesterol value during or after receipt of the study drug within one of the analysis windows up to week 24. A prespecified analysis that included only patients who were receiving the study drug was also performed (Table S3 in the Supplementary Appendix). Least-squares means (±SE) and P values were calculated with the use of a mixed-effects model with repeated-measures analysis (except for end points noted in the footnotes below). The P values are significant according to the fixed hierarchical approach used to ensure control of the overall type I error rate at the 0.05 level. To convert values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. CI denotes confidence interval.

† Plus-minus values are means ±SD.

‡ The analysis of this end point was performed with the use of multiple imputation, followed by logistic regression. The combined estimate of the proportion of patients was obtained by calculation of the average of all the imputed proportions of patients meeting the level of interest.

§ The P value has not been adjusted for multiple testing and is provided for descriptive purposes only.

¶ The percentage change in levels of lipoprotein(a) and triglycerides was analyzed with the use of multiple imputation, followed by robust regression. A combined estimate for adjusted mean (±SE) is shown.



Etude LONG TERM, principaux effets indésirables :

Table 3. Adverse Events of Interest and Laboratory Values: Safety Analysis.*			
Event	Alirocumab (N = 1550)	Placebo (N = 788)	P Value†
Summary of adverse events — no. of patients (%)			
Any adverse event	1255 (81.0)	650 (82.5)	0.40
Serious adverse event	290 (18.7)	154 (19.5)	0.66
Adverse event leading to study-drug discontinuation	111 (7.2)	46 (5.8)	0.26
Adverse event leading to death	8 (0.5)	10 (1.3)	0.08
Cardiovascular adverse events of interest — no. of patients (%)			
Death from coronary heart disease, including death from unknown cause	4 (0.3)	7 (0.9)	0.26
Nonfatal myocardial infarction	14 (0.9)	18 (2.3)	0.01
Fatal or nonfatal ischemic stroke	9 (0.6)	2 (0.3)	0.35
Unstable angina requiring hospitalization	0	1 (0.1)	0.34
Congestive heart failure requiring hospitalization	9 (0.6)	3 (0.4)	0.76
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	48 (3.1)	24 (3.0)	1
Positively adjudicated cardiovascular events, including all cardiovascular adverse events listed above	72 (4.6)	40 (5.1)	0.68
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)	0.02
Other adverse events of interest			
General allergic reaction — no. of patients (%)	156 (10.1)	75 (9.5)	0.71
Local injection-site reaction — no. of patients (%)	91 (5.9)	33 (4.2)	0.10
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)	0.006
Neurologic event — no. of patients (%)§	65 (4.2)	35 (4.4)	0.83
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)	0.17
Amnesia	5 (0.3)	0	0.17
Memory impairment	4 (0.3)	1 (0.1)	0.67
Confusional state	4 (0.3)	1 (0.1)	0.67
Ophthalmologic event — no. of patients (%)	45 (2.9)	15 (1.9)	0.65
Hemolytic anemia — no. of patients	0	0	NC
Diabetes in patients with no history of diabetes — no. of patients/total no. (%)**	18/994 (1.8)	10/509 (2.0)	0.84
Worsening of diabetes in patients with history of diabetes — no. of patients/total no. (%)**	72/556 (12.9)	38/279 (13.6)	0.83
Laboratory values of interest — no. of patients/total no. (%)			
Alanine aminotransferase >3× ULN	28/1533 (1.8)	16/779 (2.1)	0.75
Aspartate aminotransferase >3× ULN	22/1533 (1.4)	18/779 (2.3)	0.13
Creatine kinase >3× ULN	56/1507 (3.7)	38/771 (4.9)	0.18

* Adverse events were defined as those that developed, worsened, or became serious after the first injection and up to 10 weeks after the last injection. NC denotes not calculated, and ULN upper limit of the normal range.

† P values were calculated with the use of Fisher's exact test and have not been adjusted for multiple testing. They are provided for descriptive purposes only.

‡ The post hoc analysis was not specified in the study protocol. It included the following cardiovascular event categories, which also comprise the end point in the Study to Evaluate the Effect of Alirocumab on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Experienced an Acute Coronary Syndrome (ODYSSEY OUTCOMES): death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, and unstable angina requiring hospitalization.⁸ "Unstable angina requiring hospitalization" is limited to the unstable angina events with definite evidence of progression of the ischemic condition (strict criteria). Congestive heart failure requiring hospitalization and ischemia-driven coronary revascularization procedure were not included in the post hoc analysis.

§ The selection of preferred terms is based on a standardized *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) query including "demyelination" (broad and narrow terms), "peripheral neuropathy" (broad and narrow terms), and "Guillain-Barré syndrome" (broad and narrow terms), excluding the preferred terms "acute respiratory distress syndrome," "asthenia," "respiratory arrest," and "respiratory failure."

¶ Neurocognitive events were selected with the use of a custom MedDRA query that was based on the following five High-Level Group Terms: "delirium (including confusion)," "cognitive and attention disorders and disturbances," "dementia and amnesic conditions," "disturbances in thinking and perception," and "mental impairment disorders." See also Table S6 in the Supplementary Appendix.

|| The selection of preferred terms is based on a standardized MedDRA query that included "optic nerve disorders" (broad and narrow terms), "retinal disorders" (narrow term), and "corneal disorders" (narrow term).

** The selection of preferred terms is based on the custom MedDRA query "diabetes," which includes the High-Level Group Term "diabetes complications," the High-Level Term "diabetes mellitus," and the High-Level Term "carbohydrate tolerance analyses (including diabetes)" (excluding the preferred terms "blood glucose decreased" and "hyperglycemia"). A full list of preferred terms is provided in the Supplementary Appendix.

Annexe VI ^[73] : COMBO I

Etude COMBO I, caractéristiques des patients :

Table I. Baseline characteristics (all randomized patients)

All patients on maximally tolerated statin ± other LLT	Alirocumab	Placebo	P
	(n = 209)	(n = 107)	vs placebo
Age, y, mean (SD)	63.0 (9.5)	63.0 (8.8)	.77
Male, n (%)	131 (62.7)	77 (72.0)	.11
Race, n (%)			.61
White	170 (81.3)	88 (82.2)	
Black or African American	34 (16.3)	17 (15.9)	
Ethnicity, n (%)			.44
Hispanic/Latino	25 (12.0)	9 (8.4)	
BMI, kg/m ² , mean (SD)	32.62 (6.30)	32.03 (7.07)	.23
Any CV history/risk factors, n (%)	206 (98.6)	106 (99.1)	.88
CHD history, n (%)	164 (78.5)	83 (77.6)	.97
CHD risk equivalents, n (%) [*]	85 (40.7)	51 (47.7)	.28
Type 2 diabetes, n (%)	94 (45.0)	42 (39.3)	.39
Lipid medication, n (%)			1.00
Any statin	208 (99.5)	107 (100)	
High-dose statin use at screening [†]	129 (61.7)	69 (64.5)	.71
Other LLT use	80 (38.3)	53 (49.5)	.07
Ezetimibe use	15 (7.2)	11 (10.3)	.46
Lipid parameters, mg/dL, mean (SD)			.42
LDL-C (calculated) [‡]	100.2 (29.5)	106.0 (35.3)	
Median (Q1:Q3)	98.0 (81.0:114.0)	97.0 (86.0:120.0)	
Minimum:maximum	33:240	61:256	
LDL-C (measured) [‡]	94.8 (29.3)	100.2 (34.4)	.41
Non-HDL-C	130.0 (34.0)	133.4 (39.8)	.72
Apo B	90.8 (21.4)	91.4 (24.1)	.98
Lp(a) [§]	31.0 (8.0:81.0)	38.0 (10.0:70.0)	.70
Fasting TGs [§]	130.0 (92.0:189.0)	123.0 (95.0:177.0)	.57
HDL-C	48.3 (14.4)	48.8 (12.7)	.46

Abbreviations: BMI, Body mass index; Apo, apolipoprotein; Lp(a), lipoprotein (a); TGs, triglycerides.
^{*} Coronary heart disease risk equivalents were defined as ischemic stroke, peripheral artery disease, moderate chronic kidney disease, or diabetes (only if ≥2 risk factors present).
[†] High-dose statin: atorvastatin, 40 to 80 mg or rosuvastatin, 20 to 40 mg or simvastatin, 80 mg daily.
[‡] Low-density lipoprotein cholesterol was calculated using the Friedewald formula and also measured by β quantification. The collection of measured LDL-C was not planned in the initial protocol and was added in an amendment. Therefore, measured LDL-C values are available for fewer patients compared with calculated LDL-C values. At baseline, LDL-C was measured for 138 alirocumab and 70 placebo patients.
[§] Median (Q1:Q3).

Etude COMBO 1, efficacité :

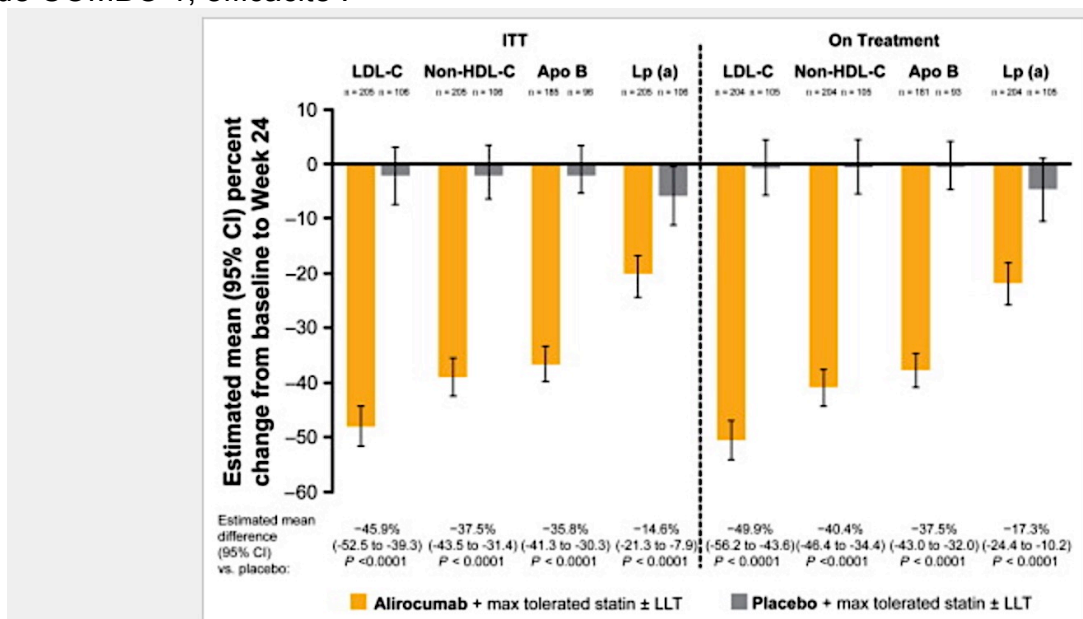


Figure 2

End point analysis: percent reduction in LDL-C and other lipid parameters from baseline to week 24.

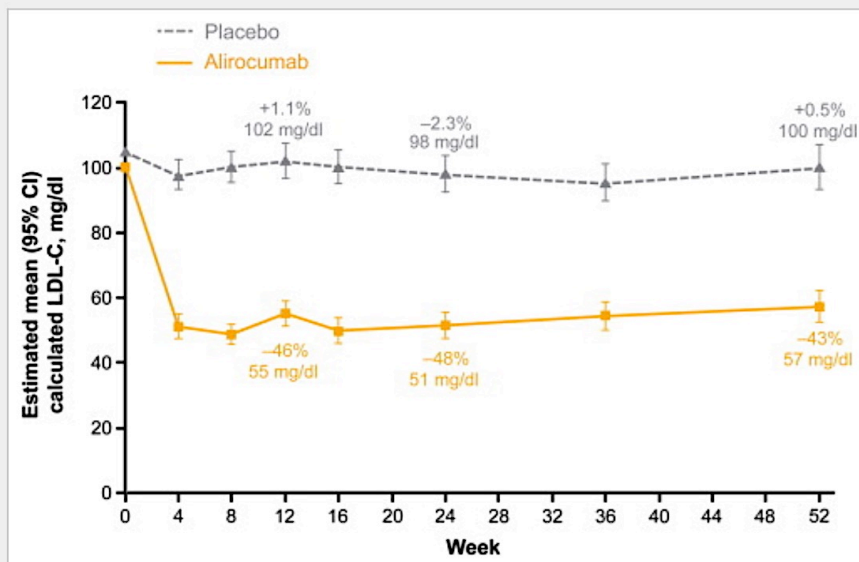


Figure 3

Achieved calculated LDL-C levels over time with alirocumab and placebo on background maximally tolerated statin with or without other LLT (ITT analysis).

Baselines are described using mean; all other time points are estimated mean (95% CI). Values above and below data points indicate estimated mean percent change from baseline and estimated mean achieved LDL-C levels.

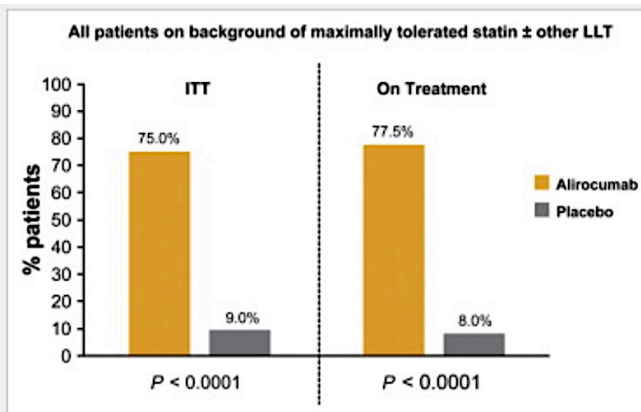


Figure 5

Proportion of patients reaching LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L) at week 24.

Multiple imputation method is used to address missing values in the ITT and modified ITT populations. Combined estimate for proportion of patients is obtained by averaging out all the imputed proportions of patients reaching the level of interest.

The *P* value is statistically significant according to the fixed hierarchical approach used to ensure a strong control of the overall type I error rate at the 0.05 level.

Etude COMBO I, efficacité/dosage :

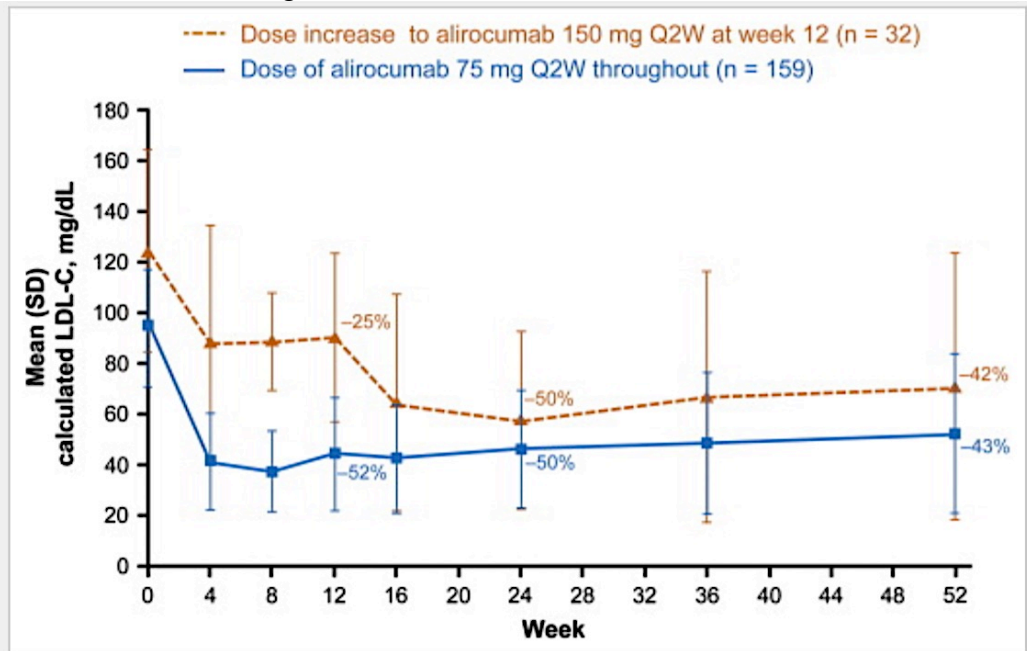


Figure 4

Low-density lipoprotein cholesterol percent reduction in patients with and without alirocumab dose increase.

Etude COMBO I, efficacité/classes démographiques :

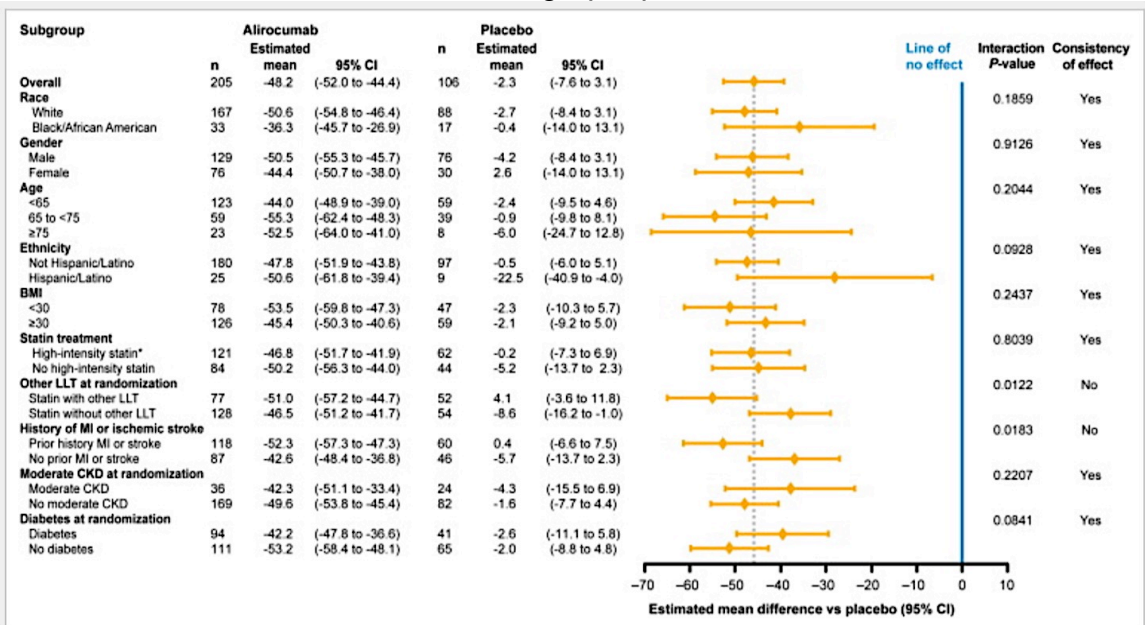


Figure 6

Differences versus placebo for percent change from baseline in calculated LDL-C at week 24 by demographic characteristics and subgroup analysis (ITT population).

All patients on background of maximally tolerated statin ± other LLT.

Etude COMBO I, principaux effets indésirables :

Table III. Adverse events and safety laboratory values (safety population)

n (%) of patients	Alirocumab	Placebo
All patients on maximally tolerated statin ± other LLT	(n = 207)	(n = 107)
TEAEs	157 (75.8)	81 (75.7)
Treatment-emergent SAEs	26 (12.6)	14 (13.1)
TEAE leading to death	2 (1.0)	3 (2.8)
TEAEs leading to discontinuation	13 (6.3)	8 (7.5)
TEAEs by preferred term occurring in ≥5% of patients in either group		
Upper respiratory tract infection	16 (7.7)	11 (10.3)
Arthralgia	8 (3.9)	8 (7.5)
Nasopharyngitis	15 (7.2)	5 (4.7)
Urinary tract infection	13 (6.3)	4 (3.7)
Dizziness	11 (5.3)	6 (5.6)
Noncardiac chest pain	2 (1.0)	7 (6.5)
Sinusitis	11 (5.3)	4 (3.7)
Injection site reaction	11 (5.3)	3 (2.8)
Safety terms of interest [†]		
Local injection site reactions	11 (5.3)	3 (2.8)
Potential general allergic reaction events	18 (8.7)	7 (6.5)
Neurologic events	5 (2.4)	2 (1.9)
Neurocognitive disorders	0 (0)	1 (0.9)
CV TEAEs confirmed by adjudication		
Any patients with treatment-emergent CV events confirmed by adjudication [†]	6 (2.9)	3 (2.8)
CHD death (including undetermined cause)	1 (0.5)	1 (0.9)
Nonfatal myocardial infarction	1 (0.5)	1 (0.9)
Fatal and nonfatal ischemic stroke (including stroke not otherwise specified)	2 (1.0)	0
Unstable angina requiring hospitalization	0	0
Congestive heart failure requiring hospitalization	0	1 (0.9)
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	3 (1.4)	1 (0.9)

Abbreviations: SAEs, Serious AEs.

*Neurocognitive events were selected using a company Medical Dictionary for Regulatory Activities query based on the following 5 high-level group terms: *delirium* (including confusion), *cognitive and attention disorders and disturbances*, *dementia and amnesic conditions*, *disturbances in thinking and perception*, and *mental impairment disorders*.

†One patient in the placebo group and 1 patient in the alirocumab group each experienced 2 events that were positively adjudicated: nonfatal myocardial infarction and ischemia-driven coronary revascularization procedure.

Annexe VII ^[74] : ESCAPE

Etude ESCAPE, caractéristiques des patients :

Table 1 Baseline characteristics (randomized patients)^a

Characteristic	Alirocumab (n = 41)	Placebo (n = 21)
Age (years), mean ± SD	59.5 ± 9.2	57.0 ± 10.5
Men, n (%)	26 (63.4)	10 (47.6)
Race, n (%) ^b		
White	39 (95.1)	21 (100)
Black or African American	2 (4.9)	0
Body mass index (kg/m ²), mean ± SD	30.5 ± 5.0	30.3 ± 6.2
Country, n (%)		
Germany	20 (48.8)	10 (47.6)
United States	21 (51.2)	11 (52.4)
Previous PCI or CABG, n (%)	35 (85.4)	14 (66.7)
Time from hypercholesterolaemia diagnosis (years), mean ± SD	13.3 ± 12.9	15.2 ± 14.0
Frequency of apheresis, n (%)		
Weekly	18 (43.9)	9 (42.9)
Every 2 weeks	23 (56.1)	12 (57.1)
Time from first known apheresis treatment (years), median (IQR)	4.5 (0.5, 32.9)	5.3 (0.5, 27.3)
Background lipid-modifying therapy at randomization, n (%)		
Any statin	19 (46.3)	13 (61.9)
High-intensity statin ^c	13 (31.7)	12 (57.1)
Any LLT ^d other than statins (with or without statin)	26 (63.4)	16 (76.2)
LDL-C at baseline, mean ± SD or median (IQR) (mmol/L) [mg/dL]		
LDL-C (measured formula)	4.5 ± 1.3 [174.0 ± 51.4]	5.0 ± 1.7 [195.0 ± 66.9]
Range	1.4–6.8 [56–265]	2.3–8.1 [90–313]
Median (IQR)	4.6 (3.3:5.7)[176.0 (129.0:219.0)]	4.7 (3.6:6.2)[180.0 (140.0:240.0)]
LDL-C (Friedewald formula) (mmol/L) [mg/dL]	4.5 ± 1.4 [175.1 ± 54.6]	5.0 ± 1.8 [191.6 ± 68.9]
Range	1.4–7.1 [53–275]	2.1–8.2 [81–316]

CABG, coronary artery bypass graft; IQR, interquartile range; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT lipid-lowering therapy; PCI, percutaneous coronary intervention; SD, standard deviation.

^aThere were no clinically or statistically significant between-group differences.

^bSelf-reported.

^c40–80 mg/day atorvastatin or 20–40 mg/day rosuvastatin.

^dColesevelam hydrochloride, colestipol, ezetimibe, fish oil, nicotinic acid, omega 3 fatty acids or omega-3-acid ethyl ester.

Etude ESCAPE, efficacité :

Table 2 Primary study endpoint and key secondary endpoint

	Alirocumab (n = 41)	Placebo (n = 21)	Alirocumab vs. placebo Hodges–Lehmann estimate of median treatment difference (95% Moses distribution-free CI)	P value
Primary endpoint: Standardized rate of apheresis treatments over 12 weeks (from weeks 7 to 18), ^a median (minimum, maximum), %	0 (0, 100)	83 (42, 100)	0.75 (0.67–0.83)	<0.0001
Key secondary endpoint: Standardized rate of apheresis treatments during week 15 to week 18, ^a median (minimum, maximum), %	0 (0, 0)	100 (50, 100)	0.50 (0.50–1.00)	<0.0001

CI, confidence interval; Q2W, every 2 weeks.

^aThe standardized rate of apheresis treatments was analysed through the rate of treatments received during the 12-week period (week 7 to week 18), divided by the number of planned treatments (6 for Q2W and 12 for weekly). One patient on a Q2W schedule was misstratified at the time of randomization; on the basis of the ITT approach, the data for this patient were included in the weekly group.

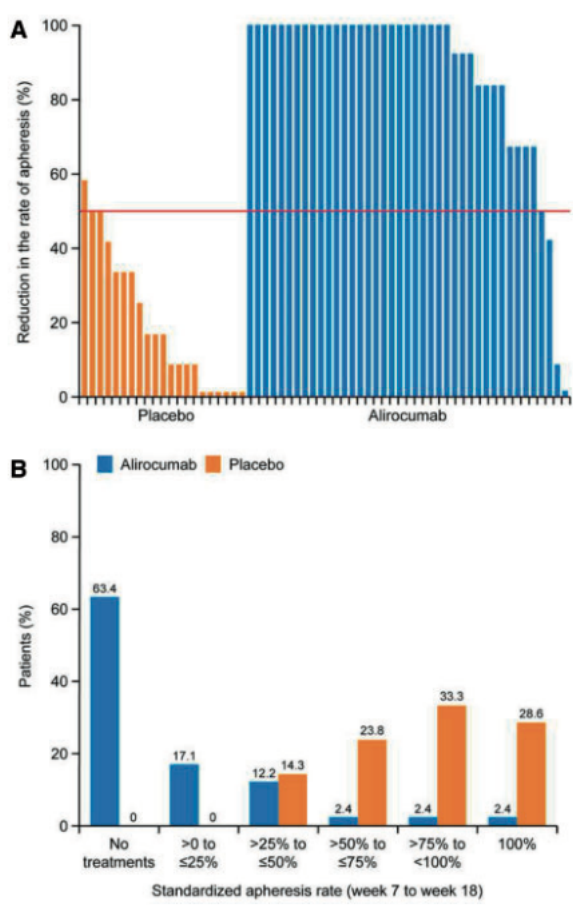


Figure 1 (A) Individual patients' reductions in standardized rate of apheresis treatments from week 7 to week 18; (B) Standardized rate of apheresis treatments from week 7 to week 18 (intent-to-treat) by randomized treatment. Two patients (one in each randomized treatment group) terminated study treatments before week 6, and their standardized apheresis rates were imputed as 1 (i.e. 100%).

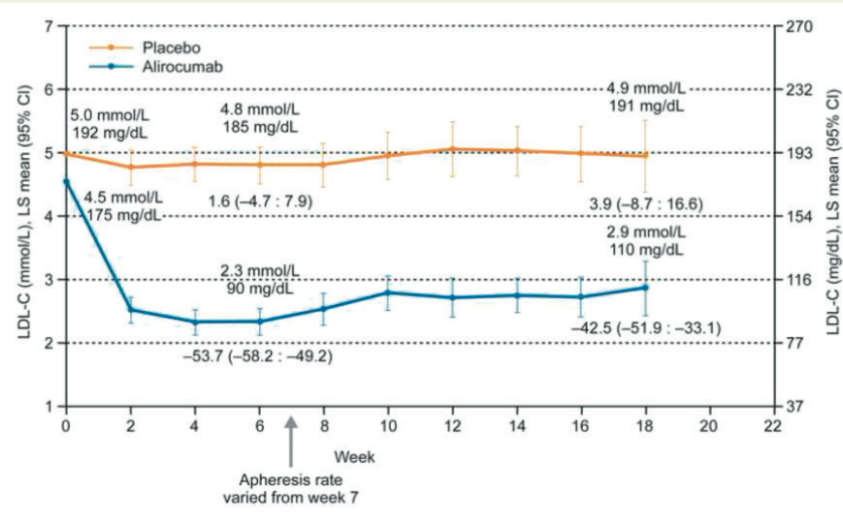


Figure 2 Pre-apheresis low-density lipoprotein cholesterol values (mean, with 95% CI) achieved at 2-weekly time-points (intent-to-treat analysis). The arrow indicates the time from which apheresis treatments could be avoided, when a ≥ 30% reduction in low-density lipoprotein cholesterol was achieved vs. baseline (pre-apheresis). Values above the lines indicate LS mean low-density lipoprotein cholesterol values. Values below week 6 and week 18 data points indicate LS mean (95% CI) per cent change from baseline.

Etude ESCAPE, principaux effets indésirables :

Table 3 TEAEs^a and laboratory parameters (safety population) at 18 weeks

	Alirocumab (n = 41)	Placebo (n = 21)
Any TEAE, n (%)	31 (75.6)	16 (76.2)
Treatment-emergent serious adverse event, n (%)	4 (9.8)	2 (9.5)
TEAE leading to death, n (%)	0	0
TEAE leading to treatment discontinuation, n (%)	2 (4.9)	1 (4.8)
TEAEs by system organ class occurring in $\geq 2\%$ of patients in either group, n (%)		
General disorders and administration site conditions	13 (31.7)	4 (19.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (31.7)	4 (19.0)
Infections and infestations	12 (29.3)	8 (38.1)
Gastrointestinal disorders	10 (24.4)	3 (14.3)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (19.5)	3 (14.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (19.5)	2 (9.5)
Nervous system disorders	7 (17.1)	1 (4.8)
Laboratory investigations ^b	5 (12.2)	3 (14.3)
Cardiac disorders	4 (9.8)	3 (14.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (9.8)	1 (4.8)
Blood and lymphatic system disorders	2 (4.9)	1 (4.8)
Metabolism and nutrition disorders	2 (4.9)	1 (4.8)
Psychiatric disorders	2 (4.9)	1 (4.8)
Vascular disorders	1 (2.4)	2 (9.5)
Immune system disorders	1 (2.4)	0
Ear and labyrinth disorders	1 (2.4)	0
Reproductive system and breast disorders	1 (2.4)	0
Eye disorders	0	1 (4.8)
TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of patients in either group or TEAEs of interest, n (%)		
Fatigue	6 (14.6)	2 (9.5)
Nasopharyngitis	4 (9.8)	2 (9.5)
Diarrhoea	4 (9.8)	0
Myalgia	4 (9.8)	1 (4.8)
Upper respiratory tract infection	3 (7.3)	4 (19.0)
Headache	3 (7.3)	1 (4.8)
Arthralgia	3 (7.3)	2 (9.5)
Nausea	2 (4.9)	3 (14.3)
Pruritus	2 (4.9)	1 (4.8)
Back pain	2 (4.9)	2 (9.5)
Injection site reaction	1 (2.4)	0
Palpitations	0	2 (9.5)

Continued

Table 3 Continued

	Alirocumab (n = 41)	Placebo (n = 21)
Laboratory parameters, n (%)		
Alanine aminotransferase $> 3 \times$ ULN	0	0
Creatine kinase $> 3 \times$ ULN	3 (7.3)	0

TEAE, treatment-emergent adverse event; ULN, upper limit of normal.

^aTEAEs are adverse events that developed or worsened or became serious during the TEAE period.

^bAlanine aminotransferase increased, liver function test abnormal, blood creatine phosphokinase increased.

Annexe VIII ^[75] : COMBO II

Etude COMBO II, caractéristiques des patients :

Table 1

Baseline characteristics (all randomized patients)^a

Characteristic	Alirocumab ^b (n = 479)	Ezetimibe ^c (n = 241)
Age (years)	61.7 ± 9.4	61.3 ± 9.2
Men	360 (75.2)	170 (70.5)
Race ^d		
White	404 (84.3)	206 (85.5)
Black or African American	21 (4.4)	7 (2.9)
Other ^e	54 (11.3)	28 (11.6)
Body mass index (kg/m ²)	30.0 ± 5.4	30.3 ± 5.1
Cardiovascular history and risk factors		
Any cardiovascular history/risk factor(s)	477 (99.6)	241 (100)
Coronary heart disease	437 (91.2)	212 (88.0)
Acute myocardial infarction	277 (57.8)	139 (57.7)
Silent myocardial infarction	11 (2.3)	4 (1.7)
Unstable angina	106 (22.1)	46 (19.1)
Coronary revascularization procedure	330 (68.9)	165 (68.5)
Other clinically significant CHD	184 (38.4)	82 (34.0)
CHD associated with ≥1 comorbidity (among hypertension, diabetes or moderate CKD) and/or associated with other CVD (ischaemic stroke, peripheral artery disease)	366 (76.4)	178 (73.9)
Coronary heart disease risk-equivalent	151 (31.5)	72 (29.9)
Ischaemic stroke	40 (8.4)	20 (8.3)

Baseline characteristics (all randomized patients)^a

Ischaemic stroke	40 (8.4)	20 (8.3)
Peripheral artery disease	24 (5.0)	11 (4.6)
Moderate CKD	61 (12.7)	23 (9.5)
Diabetes mellitus plus ≥2 additional risk factors	59 (12.3)	31 (12.9)
≥2 CHD risk-equivalents or 1 CHD risk-equivalent associated with hypertension or diabetes	141 (29.4)	67 (27.8)
Diabetes mellitus type 1	2 (0.4)	0
Diabetes mellitus type 2	145 (30.3)	76 (31.5)
Laboratory values		
HbA _{1c} (%)	6.05 ± 0.75	6.07 ± 0.77
Lipid parameters		
LDL-C (Friedewald formula) (mmol/L)	2.8 ± 0.9	2.7 ± 0.9
Range	0.6–7.9	1.0–6.3
Apolipoprotein B (g/L)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
Total cholesterol (mmol/L)	4.8 ± 1.1	4.8 ± 1.1
Non-HDL-C (mmol/L)	3.6 ± 1.0	3.5 ± 1.0
Lipoprotein a (mmol/L)	1.0 (0.3, 2.5)	0.8 (0.3, 2.0)
Triglycerides (fasted) (mmol/L)	1.5 (1.1, 2.2)	1.6 (1.2, 2.3)
HDL-C (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.4
C-reactive protein (nmol/L)	34.1 ± 74.1	34.6 ± 51.1
Statin therapy at randomization	478 (99.8)	241 (100)
Taking high-intensity statin ^f	320 (66.8)	160 (66.4)

Statin therapy at randomization	478 (99.8)	241 (100)
Taking high-intensity statin ^f	320 (66.8)	160 (66.4)
Atorvastatin	237 (49.5)	118 (49.0)
Rosuvastatin	137 (28.6)	75 (31.1)
Simvastatin	105 (21.9)	49 (20.3)

Data are mean \pm SD, *n* (%), or median (interquartile range) unless otherwise stated. To convert cholesterol measurements to mg/dL, divide by 0.02586; and to convert triglycerides measurements to mg/dL, divide by 0.01129.

CHD, coronary heart disease; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; HbA_{1c}, glycated haemoglobin A_{1c}; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; Q2W, every 2 weeks.

^aThere were no clinically or statistically significant between-group differences.

^bAlirocumab 75 mg SC Q2W with a dose increase to 150 mg Q2W at Week 12 if Week 8 LDL-C was ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL).

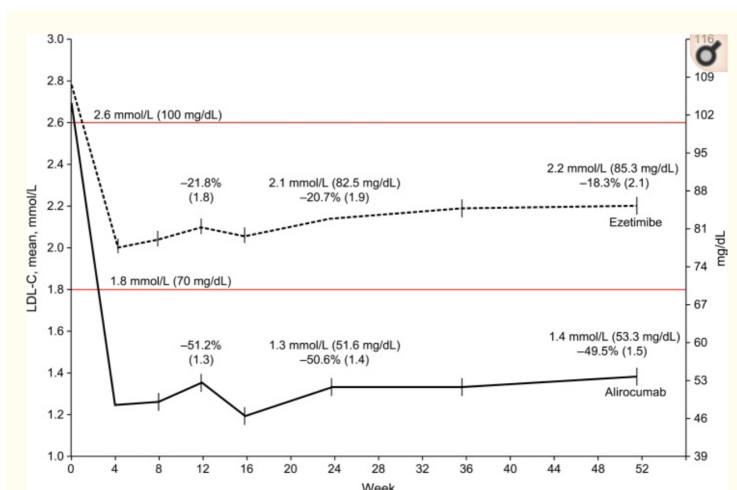
^c10 mg/day oral ezetimibe.

^dRace was self-reported.

^eAsian, American Indian, Alaska Native, Other.

^fHigh-intensity statin defined as 40–80 mg/day atorvastatin or 20–40 mg/day rosuvastatin.

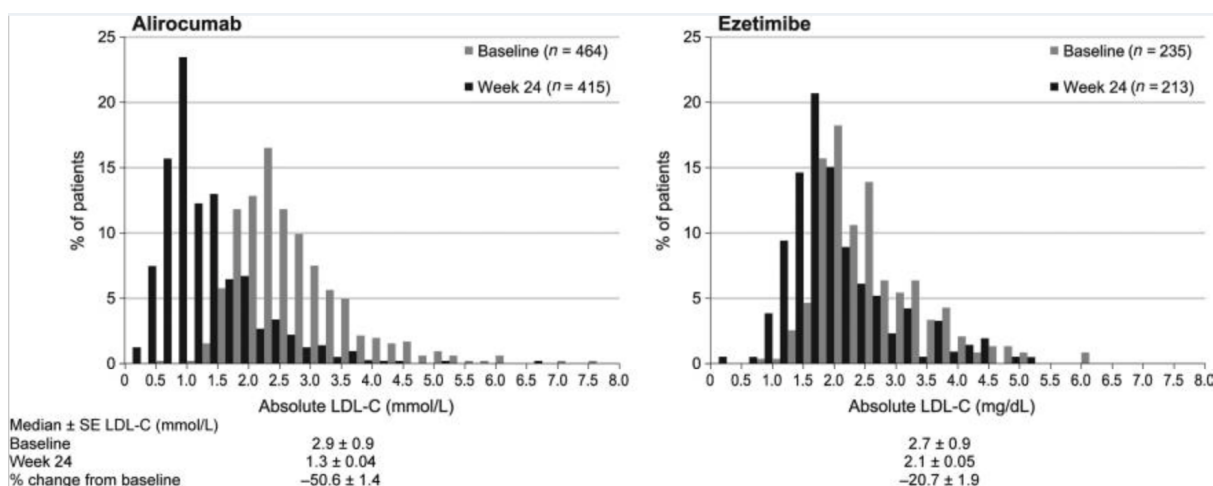
Etude COMBO II, efficacité :



[Open in a separate window](#)

Figure 3

LDL-C values achieved vs. study time-points (ITT analysis). Percentages above Weeks 12 and 24 data points indicate LS mean (SE) percent change from baseline. Values above Weeks 24 and 52 indicate achieved LDL-C.



Etude COMBO II, principaux effets indésirables :

Table 3

TEAEs^a and laboratory parameters (safety population) at 52 weeks

All patients on maximally tolerated statin therapy ^b	Alirocumab ^c (n = 479)	Ezetimibe ^d (n = 241)
Any TEAE	341 (71.2)	162 (67.2)
Treatment-emergent SAE	90 (18.8)	43 (17.8)
TEAE leading to death ^e	2 (0.4)	4 (1.7)
TEAE leading to treatment discontinuation	36 (7.5)	13 (5.4)
TEAEs occurring in ≥5% of patients in either group or TEAEs of interest		
Accidental overdose ^f	30 (6.3)	16 (6.6)
Upper respiratory tract infection	31 (6.5)	14 (5.8)
Dizziness	23 (4.8)	13 (5.4)
Myalgia	21 (4.4)	12 (5.0)
Injection-site reaction	12 (2.5)	2 (0.8)
Neurocognitive disorder	4 (0.8)	3 (1.2)
Adjudicated cardiovascular events	23 (4.8)	9 (3.7)
CHD death (including undetermined cause)	2 (0.4)	2 (0.8)
Non-fatal myocardial infarction	12 (2.5)	3 (1.2)
Fatal/non-fatal ischaemic stroke (including stroke not otherwise specified)	1 (0.2)	1 (0.4)
Unstable angina requiring hospitalization	1 (0.2)	0
Congestive heart failure requiring hospitalization	1 (0.2)	1 (0.4)
Ischaemia-driven coronary revascularization procedure	16 (3.3)	4 (1.7)
Laboratory parameters		
Alanine aminotransferase >3 × ULN	8/470 (1.7)	1/240 (0.4)
Creatine kinase >3 × ULN	13/467 (2.8)	6/236 (2.5)

Annexe IX ^[76] : OPTION I

Etude OPTION I, caractéristiques des patients :

Table 1. Baseline Characteristics (All Randomized Patients)

	Entry Statin: Atorvastatin 20 mg (n = 169)			Entry Statin: Atorvastatin 40 mg (n = 186)			
	Alirocumab 75/150 mg Q2W + ATV 20 mg (n = 57)	EZE 10 mg + ATV 20 mg (n = 55)	ATV 40 mg (n = 57)	Alirocumab 75/150 mg Q2W + ATV 40 mg (n = 47)	EZE 10 mg + ATV 40 mg (n = 47)	ATV 80 mg (n = 47)	RSV 40 mg (n = 45)
Age, y, mean ± SD	62.2 ± 10.0	65.7 ± 9.0	63.0 ± 9.9	64.2 ± 10.4 ^a	63.9 ± 10.3 ^a	63.2 ± 10.9 ^a	57.5 ± 10.0 ^a
Male, n, %	33 (57.9)	31 (56.4)	35 (61.4)	31 (66.0)	36 (76.6)	33 (70.2)	32 (71.1)
Race, white n, %	48 (84.2)	48 (87.3)	50 (87.7)	43 (91.5)	43 (91.5)	41 (87.2)	33 (73.3)
BMI, kg/m ² , mean ± SD	32.2 ± 7.7	31.6 ± 6.0	31.4 ± 6.8	29.8 ± 5.4	30.8 ± 5.9	30.2 ± 6.0	30.8 ± 6.9
CHD history, n, %	22 (38.6)	28 (50.9)	29 (50.9)	33 (70.2)	35 (74.5)	31 (66.0)	22 (48.9)
CHD risk equivalent, n, % ^b	16 (28.1)	16 (29.1)	19 (33.3)	10 (21.3)	15 (31.9)	16 (34.0)	8 (17.8)
Hypertension, n, %	44 (77.2)	45 (81.8)	46 (80.7)	36 (76.6)	37 (78.7)	37 (78.7)	33 (73.3)
Type 2 diabetes, n, %	33 (57.9)	29 (52.7)	31 (54.4)	25 (53.2)	16 (34.0)	25 (53.2)	18 (40.0)
Baseline calculated LDL-C, mean ± SD, mg/dL	103.9 ± 34.9	100.4 ± 29.5	100.3 ± 29.8	116.4 ± 37.4	98.9 ± 29.2	108.6 ± 37.5	109.8 ± 39.0

Abbreviations: ATV, atorvastatin; BMI, body mass index; EZE, ezetimibe; RSV, rosuvastatin.

^a*P* = .0065 for comparison of mean age between groups in the atorvastatin 40 mg entry regimen. No statistical differences (*P* > .05) were observed for comparisons of all other baseline characteristics.

^bCHD risk equivalents were defined as ischemic stroke, peripheral artery disease, moderate chronic kidney disease, diabetes (only if two or more risk factors were present).

Etude OPTION I, efficacité :

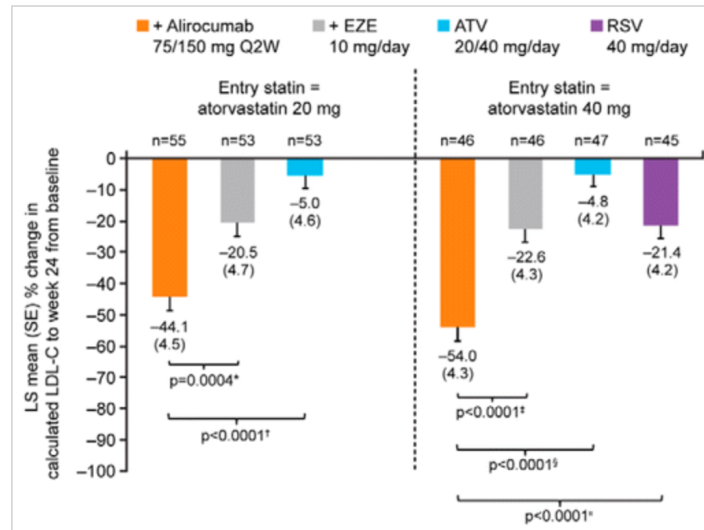


Figure 1. Primary endpoint.

LS mean (SE) percentage change from baseline in calculated LDL-C to week 24 (ITT analysis). LS mean (SE) percentage difference in calculated LDL-C vs comparator agents at week 24: *, -23.6 (6.6); †, -39.1 (6.4); ‡, -31.4 (6.1); §, -49.2 (6.1); ||, -32.6 (6.0). LS means, SE, and *P* value taken from mixed-model with repeated-measures analysis. ATV, atorvastatin; EZE, ezetimibe; LS, least squares; RSV, rosuvastatin.

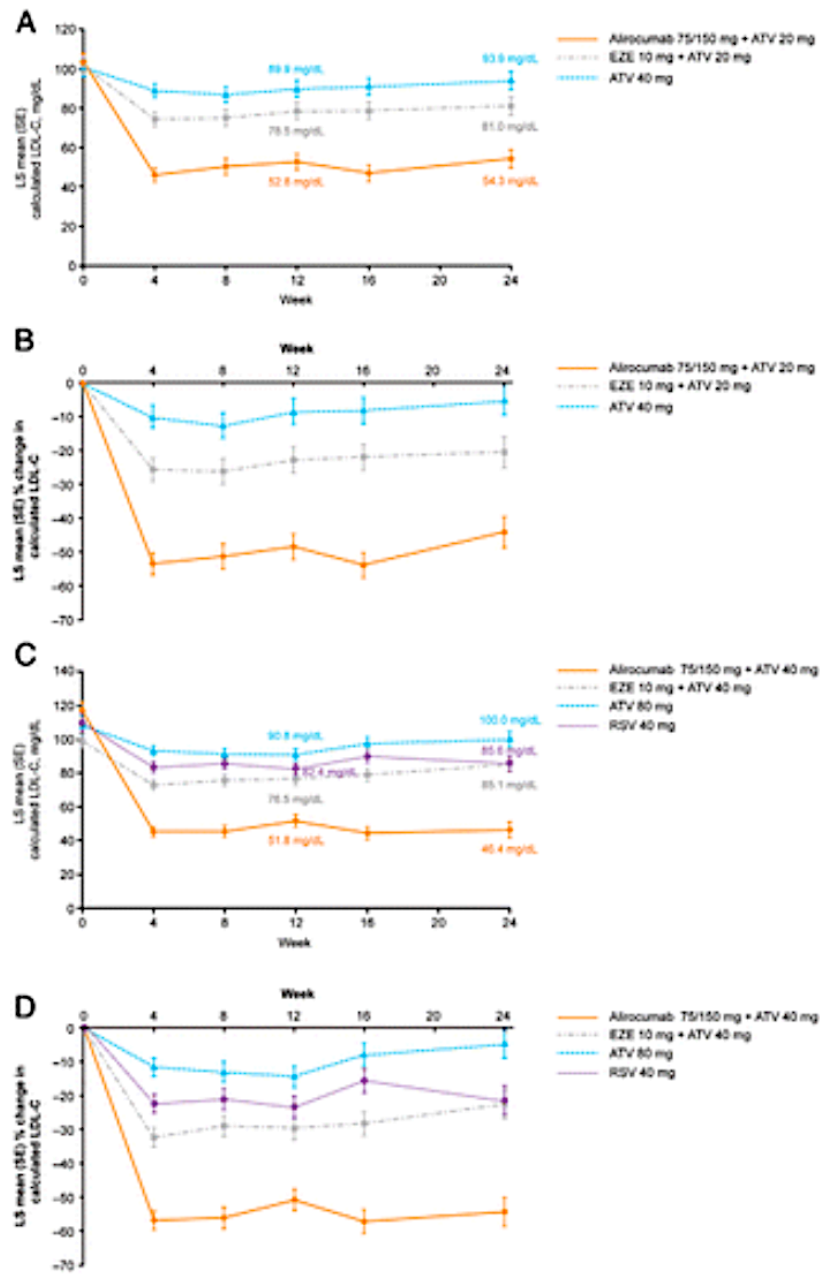


Figure 2. Absolute levels and percentage change from baseline in calculated LDL-C over time for patients entering on atorvastatin 20 mg (A and B) and atorvastatin 40 mg (C and D) (ITT analysis).

Actual mean LDL-C values are shown for data points at weeks 12 and 24 in panels A and C. ATV, atorvastatin; EZE, ezetimibe; LS, least squares; RSV, rosuvastatin.

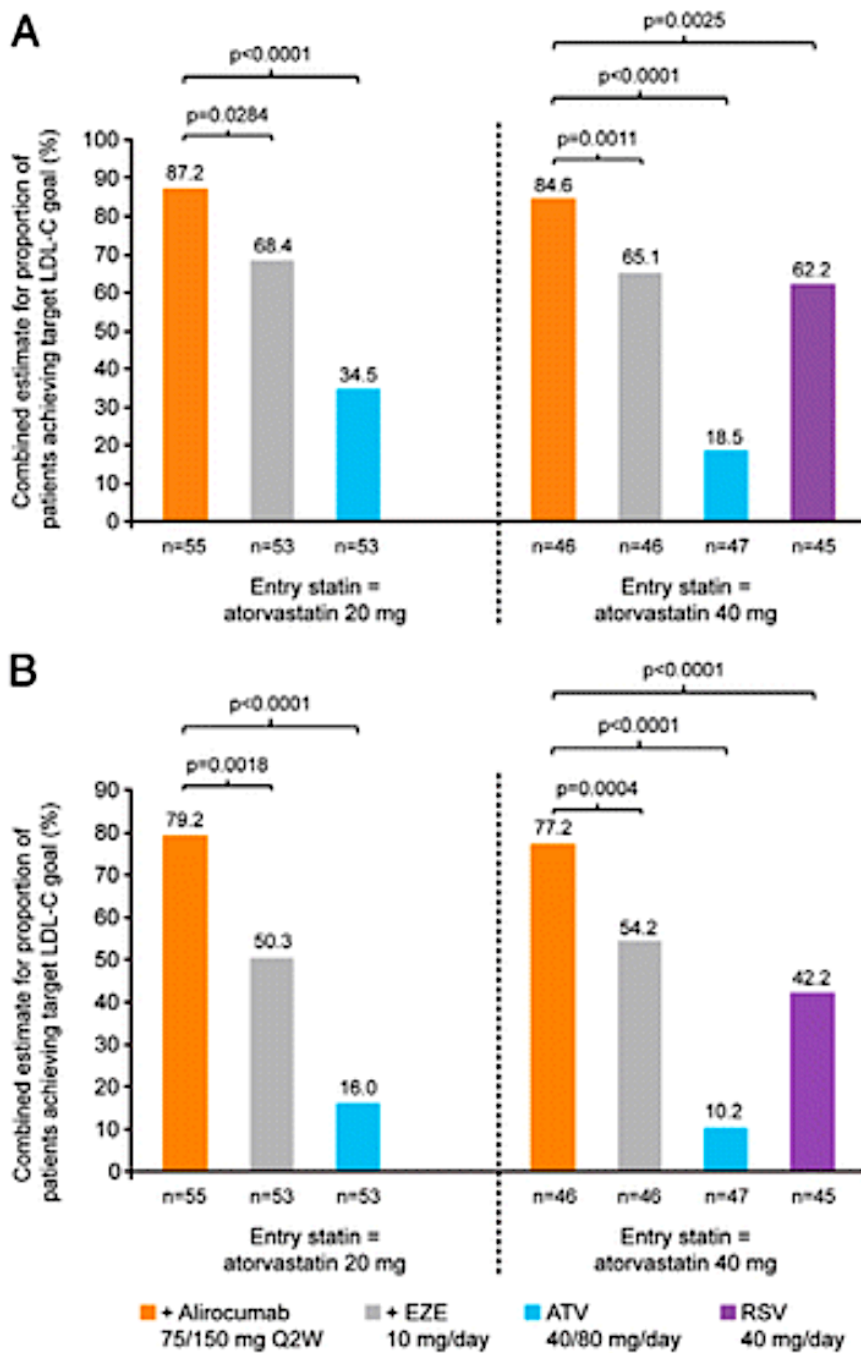


Figure 3. Proportion of patients achieving LDL-C goals at week 24: LDL-C less than 70 mg/dL (very high CVD risk) or less than 100 mg/dL (high CVD risk) (A) or less than 70 mg/dL (regardless of risk) (calculated LDL-C; ITT analysis) (B).

Multiple-imputation approach was followed by a stratified exact conditional logistic regression stratified by randomization factor, with treatment group as the main effect and baseline LDL-C as a covariate. ATV, atorvastatin; EZE, ezetimibe; RSV, rosuvastatin.

Table 2. Percentage Change From Baseline in Key Secondary Lipid End Points (ITT Analysis)

LS Mean (SE) Change From Baseline, %	Entry Statin: ATV 20 mg			Entry Statin: ATV 40 mg			
	Alirocumab 75/150 mg Q2W + ATV 20 mg (n = 55)	EZE 10 mg + ATV 20 mg (n = 53)	ATV 40 mg (n = 53)	Alirocumab 75/150 mg Q2W + ATV 40 mg (n = 46)	EZE 10 mg + ATV 40 mg (n = 46)	ATV 80 mg (n = 47)	RSV 40 mg (n = 45)
Calculated LDL-C, week 12	-48.4 (3.8)	-22.6 (3.9)	-8.5 (3.9)	-50.5 (3.2)	-29.7 (3.2)	-14.5 (3.2)	-23.3 (3.2)
Difference, alirocumab vs comparator		-25.8 (5.4) ^a	-39.8 (5.4) ^a		-20.9 (4.6) ^a	-36.0 (4.5) ^a	-27.3 (4.6) ^a
Apo B, week 24	-33.7 (3.4)	-10.1 (3.6)	-4.4 (3.5)	-41.9 (3.4)	-14.3 (3.3)	-3.5 (3.3)	-10.9 (3.2)
Difference, alirocumab vs comparator		-23.6 (4.9) ^a	-29.3 (4.9) ^a		-27.6 (4.8) ^a	-38.4 (4.8) ^a	-30.9 (4.7) ^a
Non-HDL-C, week 24	-36.7 (3.9)	-15.1 (4.0)	-6.3 (3.9)	-47.6 (3.7)	-21.0 (3.7)	-6.5 (3.6)	-17.4 (3.6)
Difference, alirocumab vs comparator		-21.6 (5.6) ^b	-30.4 (5.5) ^a		-26.6 (5.3) ^a	-41.1 (5.2) ^a	-30.2 (5.2) ^a
Lp(a), week 24	-23.6 (4.0)	-10.6 (4.4)	-20.2 (4.0)	-30.8 (4.1)	0.2 (3.9)	-9.7 (4.1)	-4.9 (3.7)
Difference, alirocumab vs comparator		-13.0 (6.0)	-3.4 (5.7)		-31.0 (5.7) ^a	-21.1 (5.9) ^b	-25.9 (5.5) ^a
Fasting triglycerides, week 24	-12.0 (3.7)	-3.3 (4.1)	-6.7 (3.7)	-19.1 (4.1)	-13.9 (4.1)	-7.3 (4.1)	-0.5 (4.0)
Difference, alirocumab vs comparator		-8.6 (5.4)	-5.3 (5.2)		-5.2 (5.7)	-11.8 (5.8)	-18.7 (5.7) ^b
HDL-C, week 24	4.8 (2.0)	-0.1 (2.1)	1.9 (2.0)	7.7 (2.7)	2.0 (2.7)	4.7 (2.7)	5.7 (2.7)
Difference, alirocumab vs comparator		4.9 (2.9)	2.9 (2.9)		5.6 (3.8)	2.9 (3.8)	2.0 (3.8)

Abbreviations: Apo, apolipoprotein; ATV, atorvastatin; EZE, ezetimibe; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; RSV, rosuvastatin.

LS means, SE, and *P* value were taken from a mixed-model with repeated measures analysis with hierarchical procedure to control for type I error except for Lp(a) and triglycerides, which were analyzed using multiple imputation approach to account for missing values, followed by robust regression model with the end point of interest as the response variable and the treatment group and corresponding baseline values as effects. The proportion of patients achieving LDL-C goals was analyzed using a multiple imputation approach followed by a logistic regression.

Etude OPTION I, principaux effets indésirables :

Table 3. Safety Analysis (Pooled Data Across Atorvastatin 20 mg and 40 mg Entry Regimens)

Patients, %, n	Pooled Alirocumab (n = 104)	Pooled EZE (n = 101)	Pooled Double ATV or RSV Switch (n = 149)	P Value
TEAEs ^a	65.4 (68)	64.4 (65)	63.8 (95)	.9796
Treatment-emergent SAEs	3.8 (4)	6.9 (7)	5.4 (8)	.6036
TEAE leading to death	0	2.0 (2)	0	.0808
TEAEs leading to discontinuation	6.7 (7)	4.0 (4)	5.4 (8)	.6950
TEAEs in 5% or more of patients in any group				
Back pain	6.7 (7)	3.0 (3)	4.0 (6)	.4409
Nasopharyngitis	4.8 (5)	3.0 (3)	5.4 (8)	.7254
Upper respiratory tract infection	4.8 (5)	8.9 (9)	4.7 (7)	.3479
Hypertension	4.8 (5)	5.9 (6)	0.7 (1)	.315
Urinary tract infection	2.9 (3)	7.9 (8)	5.4 (8)	.2690
Diarrhea	1.9 (2)	3.0 (3)	5.4 (8)	.3726
Nausea	1.0 (1)	4.0 (4)	7.4 (11)	.0390
AEs of interest				
Potential allergic event ^b	1.9 (2)	5.0 (5)	4.0 (6)	.4858
Injection-site reactions	2.9 (3)	3.0 (3)	2.0 (3)	.8354
Neurological events ^c	2.9 (3)	1.0 (1)	2.0 (3)	.6485
Adjudicated CV events	1.0 (1)	1.0 (1)	0	.3347
ALT greater than 3 × ULN, %, n/N	0 (0/101)	0 (0/99)	0.7 (1/147) ^d	1.000
Creatine kinase greater than 3 × ULN, %, n/N ^e	3.0 (3/100)	1.0 (1/98)	5.4 (8/147)	.1859

Abbreviations: ATV, atorvastatin; EZE, ezetimibe; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; RSV, rosuvastatin; SAE, serious AE; ULN, upper limit of normal.

^aTEAE period is the time from first dose to the last dose + 70 days.

^bSelection of preferred terms based on standardized MedDRA queries: hypersensitivity (broad + narrow) excluding the following preferred terms: infusion site dermatitis, infusion site hypersensitivity, infusion site rash, infusion site urticaria, injection site dermatitis, injection site hypersensitivity, injection site rash, injection site urticaria, and injection site vasculitis.

^cSelection of preferred terms is based on standardized MedDRA queries: demyelination (broad + narrow), peripheral neuropathy (broad + narrow), and Guillain-Barre syndrome (broad + narrow) excluding the following preferred terms: acute respiratory distress syndrome, asthenia, respiratory arrest, and respiratory failure.

^dBilirubin levels were not elevated (defined as >2 × ULN) in the patient with ALT >3 × ULN).

^eNo patients had creatine kinase greater than 5 × or greater than 10 × the ULN.

Annexe X [77] : OPTION II

Etude OPTION II, caractéristiques des patients :

Table 1
Baseline characteristics (all randomized patients).

	Entry statin 10 mg RSV (n = 145)			Entry statin 20 mg RSV (n = 160)		
	ALI + 10 mg RSV (n = 49)	EZE + 10 mg RSV (n = 48)	RSV 20 mg (n = 48)	ALI + 20 mg RSV (n = 54)	EZE + 20 mg RSV (n = 53)	RSV 40 mg (n = 53)
Age, years mean (SD)	62.2 (11.1)	60.4 (10.4)	61.5 (11.1)	57.9 (8.9)	63.1 (10.2)	60.6 (10.1)
Male, n (%)	31 (63.3)	26 (54.2)	33 (68.8)	28 (51.9)	31 (58.5)	38 (71.7)
Race, n (%)						
White	45 (91.8)	42 (87.5)	37 (77.1)	42 (77.8)	46 (86.8)	44 (83.0)
Black or African-American	2 (4.1)	6 (12.5)	6 (12.5)	6 (11.1)	2 (3.8)	5 (9.4)
Ethnicity, Hispanic/Latino, n (%)	7 (14.3)	6 (12.5)	6 (12.5)	5 (9.3)	7 (13.2)	10 (18.9)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	31.8 (7.7)	32.1 (7.3)	32.0 (6.2)	30.2 (6.0)	30.2 (5.4)	31.5 (6.7)
HeFH, n (%)	8 (16.3)	6 (12.5)	4 (8.3)	6 (11.1)	8 (15.1)	9 (17.0)
CHD history, n (%)	23 (46.9)	29 (60.4)	25 (52.1)	32 (59.3)	32 (60.4)	36 (67.9)
CHD risk equivalent, n (%) ^a	16 (32.7)	12 (25.0)	15 (31.3)	11 (20.4)	11 (20.8)	14 (26.4)
Hypertension, n (%)	36 (73.5)	33 (68.8)	34 (70.8)	40 (74.1)	36 (67.9)	42 (79.2)
Type II diabetes, n (%)	19 (38.8)	23 (47.9)	28 (58.3)	18 (33.3)	21 (39.6)	17 (32.1)
Use of LLT other than statins, n (%)	11 (22.4)	8 (16.7)	11 (22.9)	11 (20.4)	13 (24.5)	9 (17.0)
Baseline lipid parameters, mg/dL, mmol/L or g/L						
LDL-C (calculated)						
Mean (SD)	107.3 (26.4)	102.4 (41.9)	105.9 (36.0)	118.3 (32.2)	119.0 (48.0)	112.9 (43.3)
Mean (SD)	2.780 (0.684)	2.653 (1.085)	2.743 (0.933)	3.065 (0.834)	3.082 (1.243)	2.924 (1.122)
LDL-C (measured)						
Mean (SD)	106.0 (29.1)	94.7 (33.6)	100.2 (37.1)	114.1 (30.0)	115.2 (48.4)	108.6 (43.3)
Mean (SD)	2.745 (0.753)	2.453 (0.870)	2.594 (0.960)	2.955 (0.777)	2.984 (1.254)	2.813 (1.120)
Non-HDL-C, mean (SD)	138.0 (37.5)	131.7 (48.8)	136.9 (41.7)	145.8 (36.6)	149.0 (49.7)	143.6 (44.4)
Mean (SD)	3.575 (0.971)	3.411 (1.263)	3.546 (1.079)	3.777 (0.949)	3.859 (1.288)	3.720 (1.151)
Apo B, mean (SD)	93.4 (22.6)	89.0 (25.9)	92.7 (25.2)	97.8 (20.4)	100.8 (25.9)	96.7 (23.6)
Mean (SD)	0.934 (0.226)	0.890 (0.259)	0.927 (0.252)	0.978 (0.204)	1.008 (0.259)	0.967 (0.236)
Lp(a), median (Q1:Q3)	22.0 (8.0:74.0)	38.5 (14.0:106.0)	26.0 (8.0:48.0)	49.5 (16.0:105.0)	35.5 (15.0:76.0)	28.0 (6.0:70.0)
Median (Q1:Q3)	0.22 (0.080:0.740)	0.385 (0.140:1.060)	0.260 (0.080:0.480)	0.495 (0.160:1.050)	0.355 (0.150:0.760)	0.280 (0.060:0.700)
Fasting TGs, median (Q1:Q3)	116.0 (86.0:199.0)	127.0 (95.0:163.5)	130.5 (90.5:203.0)	116.0 (91.0:179.0)	143.0 (93.0:192.0)	143.0 (108.0:190.0)
Median (Q1:Q3)	1.311 (0.972:2.249)	1.435 (1.074:1.848)	1.475 (1.023:2.294)	1.311 (1.028:2.023)	1.616 (1.051:2.170)	1.616 (1.220:2.147)
HDL-C, mean (SD)	49.4 (12.7)	51.0 (13.0)	48.5 (14.2)	51.8 (11.0)	52.2 (13.7)	46.9 (13.6)
Mean (SD)	1.281 (0.329)	1.322 (0.336)	1.257 (0.369)	1.342 (0.284)	1.352 (0.355)	1.216 (0.353)

ALI, alirocumab; Apo, apolipoprotein; BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; EZE, ezetimibe; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy; Lp(a), lipoprotein(a); RSV, rosuvastatin; SD, standard deviation; TGs, triglycerides.

^a CHD risk equivalents were defined as ischemic stroke, peripheral artery disease, moderate chronic kidney disease, or diabetes (only if two or more risk factors present).

Etude OPTION II, efficacité :

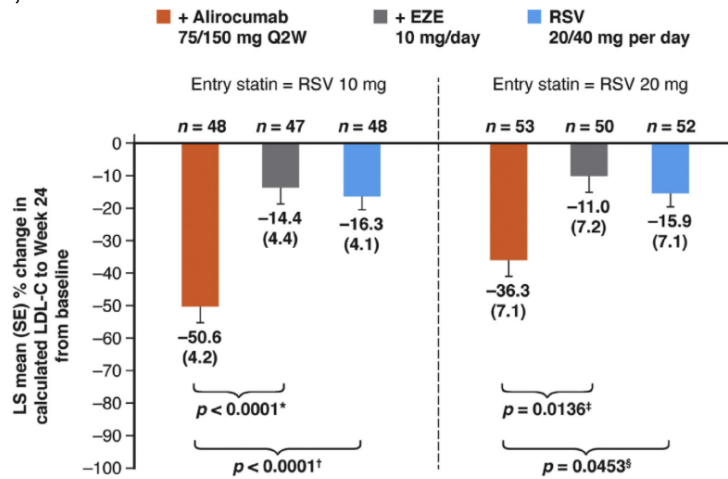


Fig. 1. Percent change in calculated LDL-C from baseline to Week 24 (ITT analysis). EZE, ezetimibe; ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; RSV, rosuvastatin; SE, standard error. *p*-values achieved statistical significance at the 0.0125 level; nominal *p*-values are provided for descriptive purposes only. LS mean (SE) % difference in calculated LDL-C versus comparator agents at Week 24: * -36.1 (6.1); † -34.2 (5.9); ‡ -25.3 (10.1); § -20.3 (10.1). LS means, SE, and *p*-value taken from mixed-model with repeated measures analysis.

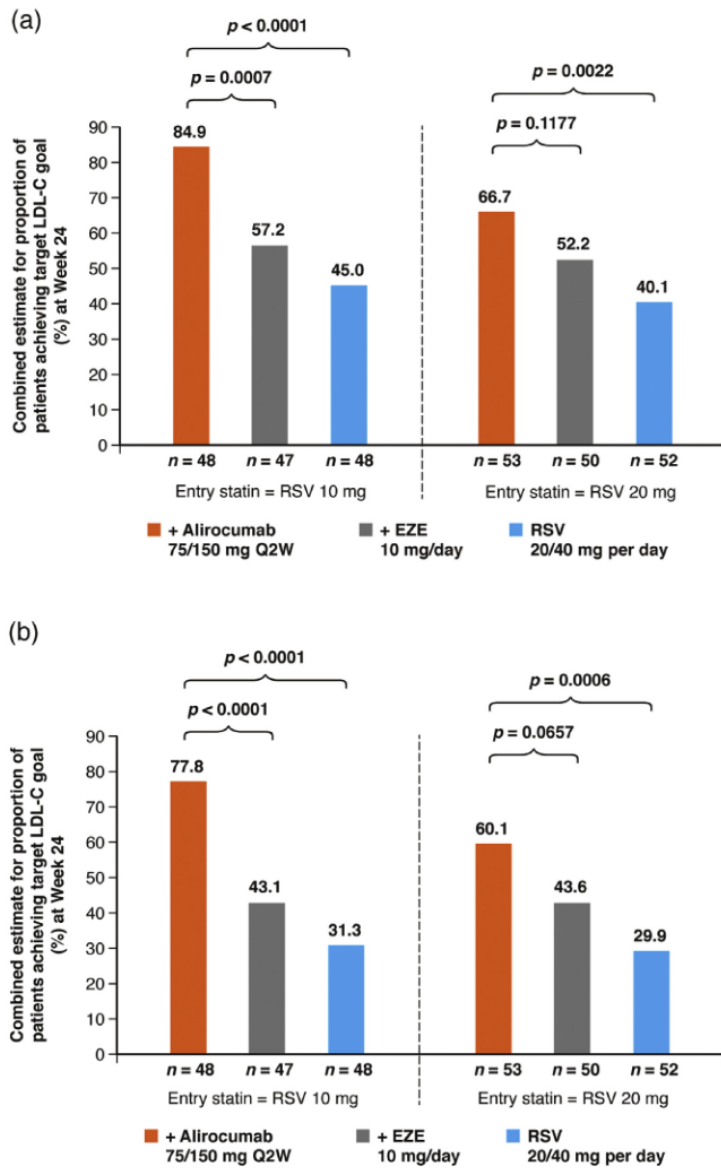


Fig. 2. Proportion of patients achieving LDL-C goals at Week 24: (a) LDL-C <70 mg/dL (very-high CV risk) or <100 mg/dL (high CV risk); (b) LDL-C <70 mg/dL (regardless of CV risk). CV, cardiovascular; EZE, ezetimibe; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, every 2 weeks; RSV, rosuvastatin. LDL-C goals: very-high risk, <70 mg/dL (1.8 mmol/L), high-risk: <100 mg/dL (2.6 mmol/L). *p*-values are for pairwise comparisons between alirocumab and comparator groups within each baseline regimen. Differences were significant for the baseline rosuvastatin 10 mg regimen according to the hierarchical testing procedure, with a significance threshold of 0.0125 to account for 4 primary pairwise comparisons. The primary comparisons for the baseline rosuvastatin 20 mg regimen were significant versus the rosuvastatin 40 mg treatment group but not versus add-on ezetimibe and *p*-values are shown for descriptive purposes only.

Table 2

Percent change from baseline in key secondary lipid endpoints (ITT analysis).

LS mean (SE) change from baseline, %	Entry statin RSV 10 mg			Entry statin RSV 20 mg		
	ALI + RSV 10 mg (n = 48)	EZE + RSV 10 mg (n = 47)	RSV 20 mg (n = 48)	ALI + RSV 20 mg (n = 53)	EZE + RSV 20 mg (n = 50)	RSV 40 mg (n = 52)
Calculated LDL-C Week 12	-49.6 (4.1)	-17.4 (4.2)	-17.1 (4.1)	-32.3 (5.2)	-19.3 (5.4)	-22.1 (5.3)
Difference ALI vs comparator	-	-32.2 (5.8)	-32.5 (5.8)	-	-12.9 (7.5)	-10.2 (7.4)
p-value	-	<0.0001*	<0.0001*	-	0.0861	0.1747
Non-HDL-C Week 24	-42.7 (3.5)	-13.4 (3.7)	-11.3 (3.4)	-31.4 (5.2)	-12.9 (5.2)	-11.2 (5.1)
Difference ALI vs comparator	-	-29.3 (5.1)	-31.4 (4.9)	-	-18.4 (7.3)	-20.1 (7.3)
p-value	-	<0.0001*	<0.0001*	-	0.0133	0.0063
Apo B Week 24	-36.5 (3.1)	-9.7 (3.1)	-7.3 (3.0)	-28.3 (4.3)	-11.2 (4.3)	-9.8 (4.1)
Difference ALI vs comparator	-	-26.8 (4.4)	-29.2 (4.3)	-	-17.1 (6.1)	-18.5 (6.0)
p-value	-	<0.0001*	<0.0001*	-	0.0057	0.0024
Lp(a), Week 24	-27.9 (4.1)	-4.3 (4.5)	-4.0 (4.3)	-22.7 (5.1)	-5.8 (4.6)	-5.2 (4.8)
Difference ALI vs comparator	-	-23.6 (6.2)	-23.9 (5.9)	-	-16.9 (6.8)	-17.5 (7.0)
p-value	-	0.0001*	<0.0001*	-	0.0131	0.0123
Fasting TG Week 24	-11.2 (4.6)	-8.3 (4.8)	-1.8 (4.5)	-8.7 (4.5)	-11.1 (4.3)	-9.9 (4.1)
Difference ALI vs comparator	-	-2.9 (6.6)	-9.3 (6.4)	-	2.4 (6.2)	1.2 (6.1)
p-value	-	0.6639	0.1454	-	0.7039	0.8459
HDL-C Week 24	9.1 (2.4)	4.0 (2.5)	1.7 (2.4)	7.2 (2.3)	-1.8 (2.3)	1.5 (2.3)
Difference ALI vs comparator	-	5.1 (3.5)	7.4 (3.4)	-	9.0 (3.3)	5.7 (3.3)
p-value	-	0.1491	0.0311	-	0.0072	0.0866

ALI, alirocumab; Apo, apolipoprotein; EZE, ezetimibe; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein (a); LS, least squares; RSV, rosuvastatin; SD, standard deviation; SE, standard error; TG, triglycerides.

LS means, SE, and p-value taken from a mixed-model with repeated measures analysis with hierarchical procedure to control for type I error except for Lp(a) and TG, which were analyzed using multiple imputation approach to account for missing values, followed by robust regression model with the endpoint of interest as the response variable and the treatment group and corresponding baseline values as effects.

p-values are for alirocumab versus comparator.

*p-values with an asterisk were formally tested based on the predefined hierarchical sequence and achieved statistical significance at the 0.0125 level; nominal p-values are provided for descriptive purposes only.

Etude OPTION II, principaux effets indésirables :

Table 3

Safety analysis (safety population pooled across statin entry regimens).

% (n) of patients	Pooled ALI 75/150 (n = 103)	Pooled EZE (n = 101)	Pooled double RSV (n = 101)
Any TEAEs	56.3 (58)	53.5 (54)	67.3 (68)
Treatment-emergent SAEs	5.8 (6)	7.9 (8)	7.9 (8)
TEAE leading to death	0	1.0 (1)	0
TEAEs leading to discontinuation	4.9 (5)	7.9 (8)	5.0 (5)
Most frequently reported TEAEs by preferred term (≥5% of patients in any group)			
Nasopharyngitis	3.9 (4)	5.0 (5)	6.9 (7)
Upper respiratory tract infections	5.8 (6)	4.0 (4)	8.9 (9)
Dizziness	2.9 (3)	2.0 (2)	5.0 (5)
Pain in extremity	1.9 (2)	3.0 (3)	7.9 (8)
Safety events of special interest			
Allergic events ^a	8.7 (9)	2.0 (2)	6.9 (7)
Injection-site reactions	3.9 (4)	0	2.0 (2)
Adjudicated CV events ^b	0	1.0 (1)	1.0 (1)
Hemolytic anemia	0	0	0
Neurocognitive disorders ^c	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Neurologic disorders ^d	1.9 (2)	3.0 (3)	2.0 (2)
Ophthalmologic events ^e	0	0	0
Laboratory values			
ALT >3 × ULN, % (n/N)	1.0 (1/101)	0/99	0/100
Creatine kinase >3 × ULN, % (n/N)	0/98	3.1 (3/97)	2 (2/100)

ALI, alirocumab; ALT, alanine aminotransferase; CV, cardiovascular; EZE, ezetimibe; RSV, rosuvastatin; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event; ULN, upper limit of normal.

^a The selection of preferred terms is based on Standardized MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries: "hypersensitivity" (broad + narrow) excluding the following preferred terms: "infusion-site dermatitis", "infusion-site hypersensitivity", "infusion-site rash", "injection-site rash", "injection-site urticaria", and "injection-site vasculitis".

^b Adjudicated CV events include all CV adverse events positively adjudicated. The adjudication categories are the following: CHD death, non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal ischemic stroke, unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure requiring hospitalization, and ischemia-driven revascularization procedure (percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft).

^c The selection of preferred terms is based on a Custom MedDRA Query that was based on the following five High-Level Group Terms: "deliria (including confusion)," "cognitive and attention disorders and disturbances," "dementia and amnesic conditions," "disturbances in thinking and perception," and "mental impairment disorders."

^d The selection of preferred terms is based on Standardized MedDRA Queries: "demyelination" (broad + narrow), "peripheral neuropathy" (broad + narrow) and "Guillain-Barre syndrome" (broad + narrow) excluding the following preferred terms ("acute respiratory distress syndrome", "asthenia", "respiratory arrest", and "respiratory failure").

^e The selection of preferred terms is based on Standardized MedDRA Queries: "optic nerve disorders" (broad + narrow), "retinal disorders" (narrow), and "corneal disorders" (narrow).

Annexe XI ^[78] : ALTERNATIVE

Etude ALTERNATIVE, caractéristiques des patients :

Characteristic	Alirocumab [†] (n = 126)	Ezetimibe [‡] (n = 125)	Atorvastatin [§] (n = 63)
Age, mean (SD), y	64.1 (9.0)	62.8 (10.1)	63.4 (8.9)
Male gender, n (%)	70 (55.6)	67 (53.6)	35 (55.6)
Race, n (%)			
White	117 (92.9)	116 (92.8)	62 (98.4)
Black or African American	5 (4.0)	7 (5.6)	0
Other	4 (3.2)	2 (1.6)	1 (1.6)
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	29.6 (6.6)	28.4 (4.9)	29.7 (5.4)
HbA _{1c} , mean (SD), %	5.86 (0.66)	5.73 (0.55)	5.87 (0.72)
Creatine kinase, mean (SD), ULN	0.7 (0.5)	0.7 (0.4)	0.8 (0.6)
Current smoker, n (%)	11 (8.7)	5 (4.0)	5 (7.9)
Selected medical history, n (%)			
Abdominal aortic aneurysm	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (4.8)
Acute myocardial infarction	21 (16.7)	15 (12.0)	7 (11.1)
Carotid artery occlusion >50% without symptoms	10 (7.9)	6 (4.8)	6 (9.5)
Carotid endarterectomy or carotid artery stent procedure	6 (4.8)	3 (2.4)	2 (3.2)
Chronic kidney disease (eGFR 30–<60 mL/min/1.73 m ²)	6 (4.8)	8 (6.4)	2 (3.2)
Coronary heart disease	64 (50.8)	54 (43.2)	28 (44.4)
Diabetes mellitus (type 2)	36 (28.6)	24 (19.2)	15 (23.8)
Hypertension	85 (67.5)	77 (61.6)	35 (55.6)
Ischemic stroke	4 (3.2)	5 (4.0)	5 (7.9)
Transient ischemic attack	9 (7.1)	7 (5.6)	4 (6.3)
Peripheral artery disease	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (4.8)
Renal artery stenosis or renal artery stent procedure	0	2 (1.6)	0
Cardiovascular risk level			
Moderate [¶]	19 (15.1)	14 (11.2)	10 (15.9)
High [¶]	29 (23.0)	47 (37.6)	13 (20.6)
Very high ^{**}	73 (57.9)	62 (49.6)	35 (55.6)
Lipid parameters, mean (SD) or median (quartile 1, quartile 3)			
LDL-C (Friedewald formula), mg/dL	191.1 (72.7)	193.5 (70.9)	187.3 (59.5)
Range (min:max)	91:577	81:427	86:382
LDL-C (beta-quantification method), mg/dL	179.4 (71.3)	188.1 (72.7)	181.8 (60.9)
Min:max	99:584	87:443	76:370
Apolipoprotein B, g/L	141.7 (39.5)	138.2 (37.4)	139.1 (34.7)
Total cholesterol, mg/dL	278.9 (79.5)	280.5 (83.3)	274.9 (63.2)
Non-HDL-C, mg/dL	230.0 (80.4)	229.8 (82.7)	223.8 (64.8)
Lipoprotein(a), mg/dL	18.0 (8.0, 47.0)	14.0 (7.0, 43.0)	12.0 (6.0, 50.0)
Triglycerides (fasting), mg/dL	164.0 (114.0, 233.0)	140.0 (95.0, 218.0)	158.0 (119.0, 246.0)
HDL-C, mg/dL	48.9 (15.3)	50.7 (14.1)	51.1 (12.5)
Apolipoprotein A1, mg/dL	149.4 (25.0)	150.0 (24.2)	154.2 (24.8)
LMT (other than statin) at randomization, n (%)	47 (37.3)	55 (44.0)	34 (54.0)
LMT (other than nutraceutical) at randomization, n (%)	41 (32.5)	48 (38.4)	31 (49.2)
Nutraceutical	7 (5.6)	17 (13.6)	6 (9.5)
LMT (other than statins) during double-blind treatment period, n (%)	49 (38.9)	56 (45.2)	36 (57.1)
Bile acid sequestrant	4 (3.2)	13 (10.5)	5 (7.9)
Fenofibrate	5 (4.0)	3 (2.4)	6 (9.5)
Nicotinic acid	8 (6.3)	12 (9.7)	7 (11.1)
Omega-3 fatty acids (excluding nutraceuticals; ≥1000 mg/d)	3 (2.4)	5 (4.0)	4 (6.3)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LMT, lipid-modifying treatment; SD, standard deviation; ULN, upper limit of normal.

To convert cholesterol measurements to mmol/L, multiply by 0.02586; to convert triglycerides measurements to mmol/L, multiply by 0.01129.

*All between-group comparisons were *P* > .05.

[†]Alirocumab 75 mg subcutaneous every 2 weeks (Q2W) with a dose increase to 150 mg Q2W at week 12 depending on week 8 LDL-C values.

[‡]10 mg/d oral ezetimibe.

[§]20 mg/d oral atorvastatin (statin rechallenge arm).

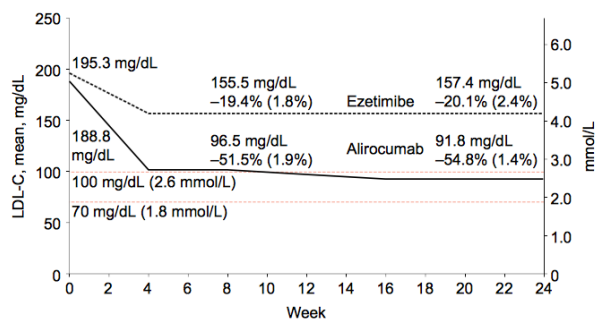
^{||}Race was self-reported.

[¶]10-y fatal cardiovascular risk Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) between ≥1% and <5%.

^{**}10-y fatal cardiovascular risk SCORE ≥ 5%; moderate chronic kidney disease; diabetes mellitus without target organ damage; or familial hypercholesterolemia.

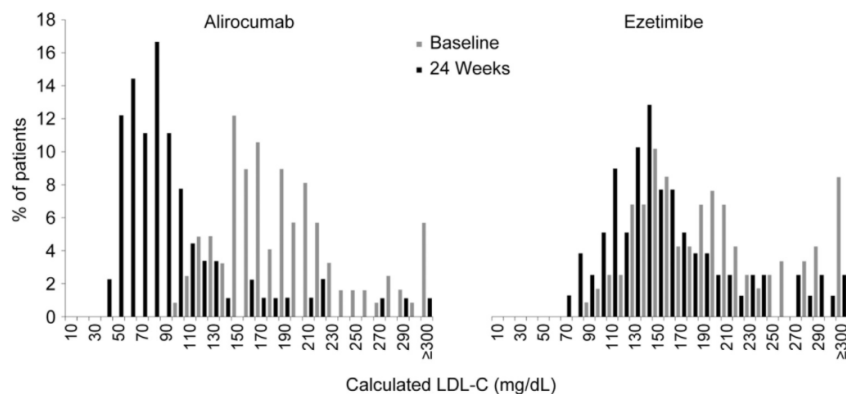
^{**}Documented history of coronary heart disease, ischemic stroke, peripheral artery disease, transient ischemic attack, abdominal aortic aneurysm, or carotid artery occlusion >50% without symptoms; carotid endarterectomy or carotid artery stent procedure; renal artery stenosis or renal artery stent procedure; or diabetes mellitus with target organ damage.

Etude ALTERNATIVE, efficacité :



No. Pts.	Baseline	Week 12	Week 24
Alirocumab	123	109	90
Ezetimibe	118	95	78

Figure 2 LDL-C concentrations vs study time points (on-treatment analysis using raw data). Values at week 12 and week 24 data points indicate achieved LDL-C concentration and LS mean (SE) percent change from baseline. In a post-hoc ITT analysis, the mean (SD) change in LDL-C concentration in the atorvastatin arm was -31.9% (25.1%) at week 24. ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; Pts, patients; SD, standard deviation; SE, standard error.



Mean (SD) LDL-C, mg/dL	Alirocumab	Ezetimibe
Baseline	n = 123	n = 118
Week 24	188.8 (67.4) n = 90	195.3 (72.0) n = 78
% change from baseline	-54.8 (13.7)	-20.1 (21.3)

Figure 3 Distribution by 10-mg/dL increments of LDL-C concentration at baseline and week 24 in patients on alirocumab (left panel) or ezetimibe (right panel; modified ITT population using raw data). Comparison between week 24 and baseline is descriptive and exploratory, as 24-week data were not available for all patients. ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SD, standard deviation; SE, standard error.

Table 2 Percent change from baseline in LDL-C and in selected key secondary lipid parameters in prespecified hierarchical testing order

End point	Alirocumab*	Ezetimibe†	Alirocumab* vs ezetimibe†		
			LS mean difference (SE), %	95% CI	P value
Primary end point: LDL-C (baseline-wk 24, ITT)	n = 126	n = 122			
Baseline LDL-C, mean (SD), mg/dL	191.1 (72.7)	194.2 (71.2)	—	—	—
LS mean (SE) change from baseline, %	-45.0 (2.2)	-14.6 (2.2)	-30.4 (3.1)	-36.6 to -24.2	<.0001
First key secondary end point: LDL-C (baseline to wk 24, on treatment)	n = 123	n = 118			
Baseline LDL-C, mean (SD), mg/dL	188.8 (67.4)	195.3 (72.0)	—	—	—
Min:max	91:577	81:427	—	—	—
LS mean (SE) change from baseline, %	-52.2 (2.0)	-17.1 (2.0)	-35.1 (2.8)	-40.7 to -29.5	<.0001
Key secondary lipid parameters, mean (SE)	n = 126	n = 122			
LDL-C (baseline-wk 12, ITT)	-47.0 (1.9)	-15.6 (2.0)	-31.5 (2.7)	-36.9 to -26.1	<.0001
Apolipoprotein B (baseline-wk 24, ITT)	-36.3 (1.7)	-11.2 (1.7)	-25.1 (2.4)	-29.8 to -20.4	<.0001
Apolipoprotein B (baseline-wk 24, on-treatment)	-42.6 (1.3)	-14.4 (1.4)	-28.2 (1.9)	-32.1 to -24.4	<.0001
Non-HDL-C (baseline-wk 24, ITT)	-40.2 (1.7)	-14.6 (1.7)	-25.6 (2.4)	-30.4 to -20.8	<.0001
Non-HDL-C (baseline-wk 24, on treatment)	-46.9 (1.4)	-17.1 (1.5)	-29.8 (2.0)	-33.9 to -25.8	<.0001
Total cholesterol (baseline-wk 24, ITT)	-31.8 (1.4)	-10.9 (1.4)	-20.8 (1.9)	-24.7 to -17.0	<.0001
Lipoprotein(a) (baseline-wk 24, ITT)	-25.9 (2.4)	-7.3 (2.5)	-18.7 (3.5)	25.5 to -11.8	<.0001
HDL-C (baseline-wk 24, ITT)‡	7.7 (1.7)	6.8 (1.7)	0.9 (2.4)	-3.8 to 5.6	.70
Fasting triglycerides (baseline-wk 24, ITT)	-9.3 (2.7)	-3.6 (2.8)	-5.7 (3.9)	-13.3 to 1.9	.14
Apolipoprotein A1 (baseline-wk 24, ITT)	4.8 (1.2)	2.9 (1.2)	1.9 (1.7)	-1.5 to 5.3	.28

CI, confidence interval; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; SD, standard deviation; SE, standard error.

*Alirocumab 75 mg subcutaneous every 2 weeks (Q2W) with a dose increase to 150 mg Q2W at week 12 depending on week 8 LDL-C values.

†10 mg/d oral ezetimibe.

‡Hierarchical testing terminated at the end point of HDL-C (baseline-week 24, ITT), and this statistical comparison and all subsequent ones were not considered statistically significant.

Etude ALTERNATIVE, principaux effets indésirables :

Table 3 Treatment-emergent AEs* and laboratory parameters (safety population) at 24 weeks

AE category or laboratory parameter	Alirocumab† (n = 126)	Ezetimibe‡ (n = 124)	Atorvastatin§ (n = 63)
Any AE, n (%)	104 (82.5)	100 (80.6)	54 (85.7)
Serious AE,¶ n (%)	12 (9.5)	10 (8.1)	7 (11.1)
AE leading to death, n (%)	0	0	0
AE leading to treatment discontinuation, n (%)	23 (18.3)	31 (25.0)	16 (25.4)
Skeletal muscle-related AE,¶ n (%)	41 (32.5)	51 (41.1)	29 (46.0)
Skeletal muscle-related AE¶ leading to treatment discontinuation, n (%)	20 (15.9)	25 (20.2)	14 (22.2)
Musculoskeletal events occurring in ≥5% of patients in any group, n (%)			
Myalgia	31 (24.6)	29 (23.4)	17 (27.0)
Arthralgia	7 (5.6)	9 (7.3)	5 (7.9)
Back pain	5 (4.0)	7 (5.6)	5 (7.9)
Muscle spasms	5 (4.0)	9 (7.3)	7 (11.1)
Muscular weakness	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (6.3)
Injection-site reaction	6 (4.8)	6 (4.8)	1 (1.6)
Adjudicated cardiovascular events,¶ n (%)	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (1.6)
Nonfatal myocardial infarction	1 (0.8)	0	0
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.6)
Laboratory parameters, n/N (%)			
Alanine aminotransferase >3 × ULN	0	0	0
Creatine kinase >3 × ULN	3/126 (2.4)	2/123 (1.6)	3/62 (4.8)

AE, adverse event; ULN, upper limit of normal.

*Treatment-emergent AEs are AEs that developed, worsened, or became serious during the AE period (defined as the time from the first dose of double-blind study treatment to the last injection plus 70 days [10 weeks], as residual effect of alirocumab was expected until 10 weeks after last injection).

†Alirocumab 75 mg subcutaneous every 2 weeks (Q2W) with a dose increase to 150 mg Q2W at week 12 depending on week 8 low-density lipoprotein cholesterol values.

‡10 mg/d oral ezetimibe.

§20 mg/d oral atorvastatin (statin rechallenge arm).

¶AE resulting in death, is life threatening, requiring hospitalization, resulting in significant disability or incapacity, resulting in a congenital anomaly or birth defect, or is an important medical event.

¶Predefined category including myalgia, muscle spasms, muscular weakness, musculoskeletal stiffness, and muscle fatigue.

#Including coronary heart disease death, nonfatal myocardial infarction, fatal/nonfatal ischemic stroke, unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure requiring hospitalization, and ischemia-driven coronary revascularization.

Annexe XII ^[79] : MONO

Etude MONO, caractéristique des patients :

Table 1
Baseline characteristics (all randomized patients).

Characteristic (mean [SD] unless otherwise stated)	Alirocumab 75 mg Q2W (N = 52)	Ezetimibe 10 mg (N = 51)
Age, years	60.8 (4.6)	59.6 (5.3)
Male gender, n (%)	28 (53.8)	27 (52.9)
Race, n (%)		
White	46 (88.5)	47 (92.2)
Black or African American	6 (11.5)	4 (7.8)
BMI, kg/m ²	30.1 (5.9)	28.4 (6.7)
HbA1c, %	5.7 (0.5)	5.6 (0.4)
Fasting blood glucose, mg/dL	101.4 (14.3)	97.4 (9.0)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (5.8)	1 (2.0)
10-Year risk of fatal CVD (SCORE), %	2.97 (1.29)	2.68 (1.14)
Lipid parameters, mg/dL		
LDL-C	141.1 (27.1)	138.3 (24.5)
Range (min:max)	77:207	73:186
Apolipoprotein B	104.3 (18.4)	104.3 (19.1)
Total cholesterol	221.7 (33.7)	223.9 (30.2)
Non-HDL-C	167.4 (30.3)	164.0 (29.7)
Lipoprotein (a), median (IQR)	13.0 (4.0:39.0)	16.0 (6.0:34.0)
Triglycerides, median (IQR)	119.0 (89.0:153.0)	117.0 (87.0:154.0)
HDL-C	54.3 (16.1)	59.9 (19.2)
Apolipoprotein A-1	153.1 (29.2)	163.8 (33.4)

There were no clinical or statistically significant between-group differences. To convert glucose measurements to mmol/L, multiply by 0.0555; to convert cholesterol measurements to mmol/L, multiply by 0.02586; and to convert triglycerides measurements to mmol/L, multiply by 0.01129. BMI = body mass index; CVD = cardiovascular disease; HbA1c = glycated hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; IQR = interquartile range; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Q2W = every 2 weeks; SCORE = systemic coronary risk estimation; and SD = standard deviation.

Etude MONO, efficacité :

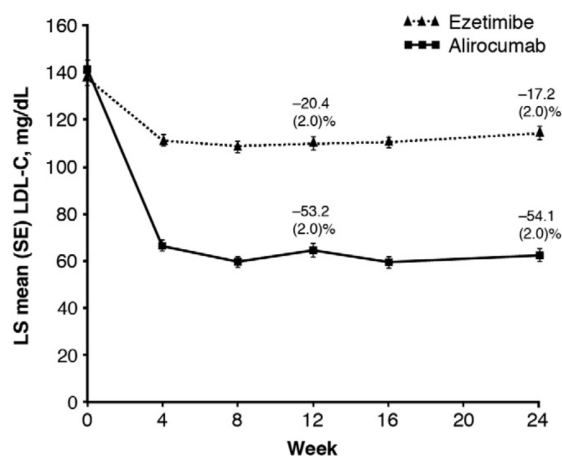


Fig 3. LDL-C levels (mg/dL) versus study time point (on-treatment analysis). Values above week 12 and week 24 data points indicate LS mean (SE) % change from baseline. LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares; SE = standard error.

Table 2
Percent change in LDL-C from baseline to week 24 (ITT and on-treatment analysis).

LDL-C	Alirocumab 75 mg Q2W	Ezetimibe 10 mg	Alirocumab versus ezetimibe		
			LS mean difference (SE) %	95% CI	p-Value
ITT	N = 52	N = 51			
LS mean (SE) change from baseline (%)	-47.2 (3.0)	-15.6 (3.1)	-31.6 (4.3)	-40.2 to -23.0	<0.0001 ^a
On-treatment ^b	N = 51	N = 50			
Baseline LDL-C, mean (SD), mg/dL	141.1 (27.4)	137.5 (24.1)			
Min:max	77:207	73:186			
LS mean (SE) change from baseline (%)	-54.1 (2.0)	-17.2 (2.0)	-36.9 (2.9)	-42.7 to -31.2	<0.0001 ^c

CI = confidence intervals; ITT = intent-to-treat; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; and SE = standard error.

^a Statistically significant according to the fixed hierarchical approach used to control overall type-I error rate.

^b Includes all patients in the ITT population with at least one calculated LDL-C value at one planned time point between the first dose of study treatment and up to 21 days after last injection or 3 days after last capsule intake, whichever came first.

^c p-Value is shown for descriptive purposes only.

Table 3

Percent change from baseline in secondary lipid parameters (ITT and on-treatment analysis).

LS mean (SE) % change from baseline to week 24	Alirocumab 75 mg Q2W	Ezetimibe 10 mg	Alirocumab versus ezetimibe		
			LS mean difference (SE) %	95% CI	p-Value
ITT					
Apo B	N = 52 -36.7 (2.3)	N = 51 -11.0 (2.4)	-25.8 (3.3)	-32.3 to -19.2	<0.0001 ^a
Non-HDL-C	-40.6 (2.8)	-15.1 (2.9)	-25.5 (4.1)	-33.5 to -17.4	<0.0001 ^a
Total cholesterol	-29.6 (2.1)	-10.9 (2.2)	-18.7 (3.0)	-24.7 to -12.7	<0.0001 ^a
Lp(a) ^b	-16.7 (3.7)	-12.3 (3.8)	-4.4 (5.3)	-14.8 to 5.9	0.4013
TGs ^b	-11.9 (4.2)	-10.8 (4.3)	-1.2 (5.9)	-12.7 to 10.3	0.8433 ^c
HDL-C	6.0 (1.9)	1.6 (1.9)	4.4 (2.7)	-1.0 to 9.8	0.1116 ^c
Apo A-1	4.7 (1.6)	-0.6 (1.6)	5.3 (2.2)	0.9 to 9.8	0.0196 ^c
On-treatment					
Apo B	N = 51 -40.8 (1.9)	N = 50 -11.5 (1.9)	-29.2 (2.6)	-34.4 to -24.0	<0.0001 ^d
Non-HDL-C	-47.1 (1.9)	-16.6 (1.9)	-30.5 (2.7)	-35.9 to -25.1	<0.0001 ^d
Total cholesterol	-34.2 (1.6)	-12.0 (1.6)	-22.2 (2.3)	-26.7 to -17.7	<0.0001 ^d
Lp(a) ^b	-17.7 (4.1)	-12.3 (4.0)	-5.4 (5.7)	-16.6 to 5.9	0.3506 ^d
TGs ^b	-14.7 (4.4)	-12.7 (4.2)	-1.9 (6.0)	-13.7 to 9.8	0.7452 ^d
HDL-C	8.0 (1.9)	1.7 (1.9)	6.2 (2.7)	0.8 to 11.6	0.0241 ^d
Apo A-1	5.3 (1.6)	-0.7 (1.6)	6.1 (2.3)	1.6 to 10.6	0.0084 ^d

Apo = apolipoprotein; CI = confidence intervals; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; ITT = intention-to-treat; Lp(a) = lipoprotein (a); LS = least squares; Q2W = every 2 weeks; SE = standard error; and TGs = triglycerides.

^a Statistically significant according to the fixed hierarchical approach used to control overall type-I error rate.

^b Combined estimate for adjusted mean (SE) percent changes are shown for Lp(a) and TGs.

^c As the difference in Lp(a) at week 24 was not significant for alicumab versus ezetimibe, no further significance testing was performed as per the fixed hierarchical approach. p-Values for TGs, HDL-C and Apo A-1 are shown for descriptive purposes only.

^d p-Values are shown for descriptive purposes only.

Etude MONO, principaux effets indésirables :

Table 4

TEAEs and laboratory parameters (safety population).

AE category or laboratory parameter, n (%)	Alirocumab 75 mg Q2W (n = 52)	Ezetimibe 10 mg (n = 51)
Patients with any TEAE	36 (69.2)	40 (78.4)
Patients with any treatment emergent SAE	1 (1.9)	1 (2.0)
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to treatment discontinuation	5 (9.6)	4 (7.8)
TEAEs occurring in ≥5% of patients in either group		
Nasopharyngitis	12 (23.1)	8 (15.7)
Diarrhea	6 (11.5)	2 (3.9)
Influenza	6 (11.5)	3 (5.9)
Arthralgia	3 (5.8)	2 (3.9)
Headaches	3 (5.8)	2 (3.9)
Nausea	3 (5.8)	3 (5.9)
Upper respiratory tract infection	2 (3.8)	5 (9.8)
Back pain ^a	1 (1.9)	3 (5.9)
Dizziness	1 (1.9)	3 (5.9)
Urinary tract infection	0	3 (5.9)
Patients with TEAEs of interest		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (15.4)	11 (21.6)
Muscle disorders	2 (3.8)	2 (3.9)
Myalgia	2 (3.8)	1 (2.0)
Muscle spasms	0	1 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC	2 (3.8)	5 (9.8)
Musculoskeletal pain	1 (1.9)	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions	5 (9.6)	5 (9.8)
Injection site reaction	1 (1.9)	2 (3.9)
Laboratory parameters n/N (%)		
Alanine aminotransferase (ALT)		
≥3× ULN (if baseline ALT < ULN) or ≥2× the baseline value (if baseline ALT ≥ ULN)	0/52	0/51
>3× ULN	0/52	0/51
Aspartate aminotransferase		
>3× ULN	0/52	0/51
Glucose		
≤70 mg/dL (3.9 mmol/L) and <LLN	0/52	0/50
≥126 mg/dL (7 mmol/L) (fasted)	6/51 (11.8) ^b	1/50 (2.0) ^b
Albumin		
≤25 g/L	0/51	0/50
Creatine kinase		
>3× ULN	0/51	1/50 (2.0)
>10× ULN	0/51	1/50 (2.0)

TEAEs are AEs that developed or worsened or became serious during the TEAE period (defined as the time from the first dose of double-blind study treatment to the last injection plus 70 days [10 weeks], as residual effect of alicumab was expected until 10 weeks after last injection). AE = adverse event; LLN = lower limit of normal; NEC = not elsewhere classified; Q2W = every 2 weeks; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; and ULN = upper limit of normal.

^a Back pain was also counted as a TEAE of special interest (musculoskeletal and connective tissue disorders NEC).

^b The six alicumab patients and the one ezetimibe patient with blood glucose ≥126 mg/dL (7 mmol/L) had abnormal fasting glucose at screening or baseline (and three of the six alicumab patients were identified as having diabetes mellitus at screening); in these patients, no pattern was observed in changes of blood glucose over time (See Supplementary Table 6).

Annexe XIII ^[80] : OUTCOMES

Etude OUTCOMES, caractéristiques de l'étude :

Table I. Inclusion and principal exclusion criteria

Inclusion criteria:

- Hospitalization for ACS, defined by symptoms of myocardial ischemia with an unstable pattern, occurring at rest or with minimal exertion, within 72 h of an unscheduled hospital admission due to presumed or proven obstructive coronary disease and at least one of the following:
 - Elevated cardiac biomarkers
 - Resting ECG changes consistent with ischemia or infarction, plus additional evidence of obstructive coronary disease from regional wall motion or perfusion abnormality, $\geq 70\%$ epicardial coronary stenosis by angiography, or need for coronary revascularization procedure.
- Lipid levels inadequately controlled by atorvastatin 40-80 mg or rosuvastatin 20-40 mg daily or maximum tolerated dose of one of these agents, defined by at least one of the following:
 - LDL-C ≥ 70 mg/dL
 - Non-HDL-C ≥ 100 mg/dL
 - Apolipoprotein B ≥ 80 mg/dL

Principal exclusion criteria:

- Age < 40 y
 - Qualifying index ACS event < 4 or > 52 wk before randomization
 - Not on stable lipid-modifying therapy for ≥ 2 wk before randomization
 - Uncontrolled hypertension (> 180 mm Hg systolic and/or > 110 mm Hg diastolic at randomization visit)
 - New York Heart Association class III or IV congestive heart failure persisting despite treatment or LVEF $< 25\%$ if measured
 - History of hemorrhagic stroke
 - Fasting triglycerides > 400 mg/dL (4.52 mmol/L) at qualifying laboratory visit
 - Recurrent ACS event within 2 wk prior to randomization visit
 - Coronary revascularization procedure performed within 2 wk prior to randomization visit or planned after randomization
 - Liver transaminases > 3 times upper limit of normal; laboratory evidence of current hepatitis B or C infection; creatine kinase > 3 times upper limit of normal; estimated glomerular filtration rate < 30 mL/(min 1.73 m²); positive urine or serum pregnancy test
 - Use of fibrates other than fenofibrate or fenofibric acid
-

Figure 1

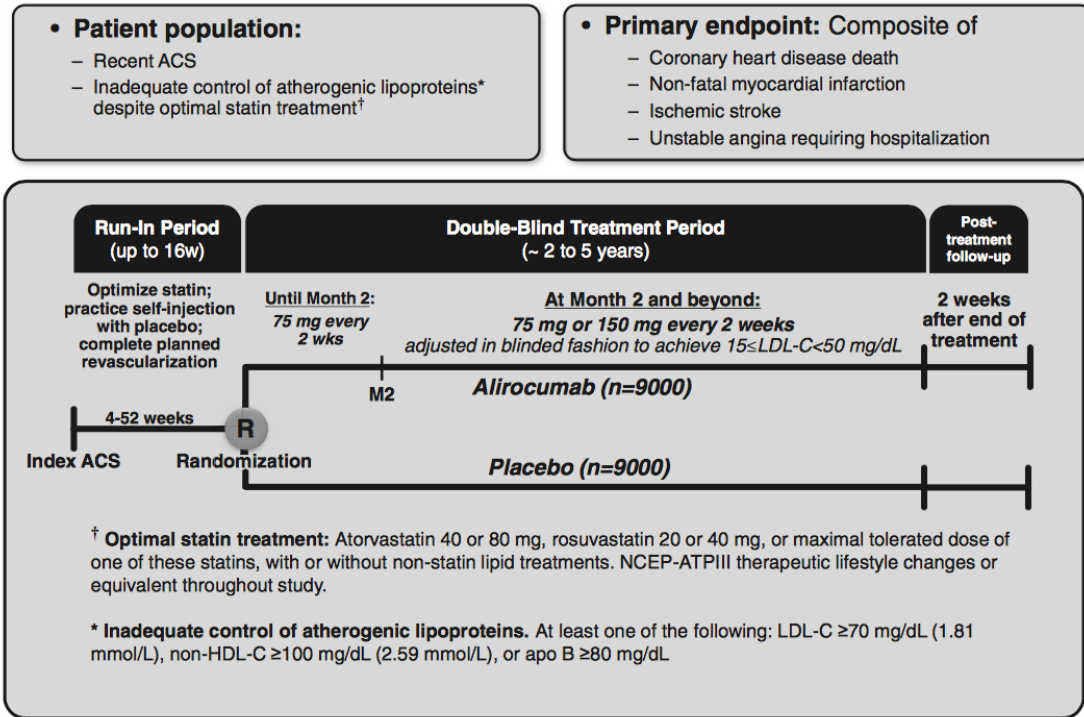
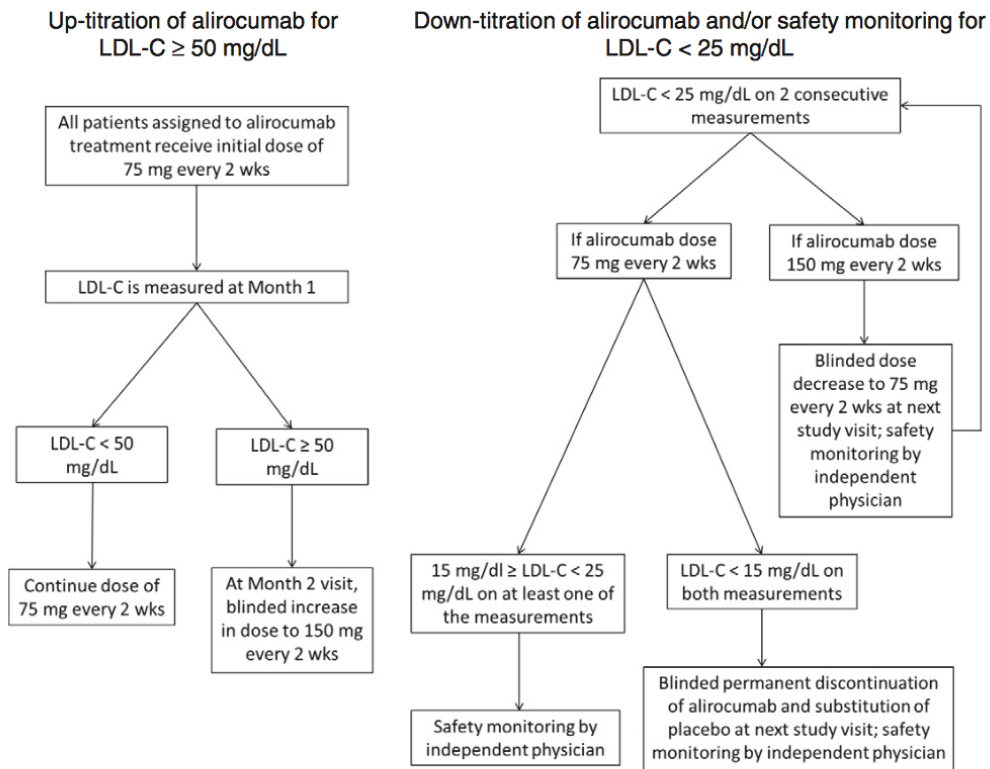


Figure 2



Blinded dose titration algorithms for alirocumab.

Annexe XIV [59] :

Tableau 2 : Variation moyenne en pourcentage, par rapport à l'initiation, des taux de LDL-C et des autres lipides/lipoprotéines dans les études contrôlées versus placebo et les études contrôlées versus ézétimibe – Schéma posologique 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines

Variation moyenne en pourcentage, par rapport à l'initiation, dans les études contrôlées versus placebo (patients traités par statine)								
	Étude LONG TERM (N = 2 310)		FHI et FHII (N = 732)		High FH (N = 106)		COMBO I (N = 311)	
	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Nombre de patients	780	1530	244	488	35	71	106	205
Taux moyen de LDL-C en g/L (mmol/L) à l'initiation	1,22 (3,16)	1,23 (3,18)	1,41 (3,65)	1,41 (3,66)	2,01 (5,21)	1,96 (5,10)	1,05 (2,71)	1,00 (2,60)
Semaine 12								
LDL-C (ITT) ^a	+1,5%	-63,3%	+5,4%	-43,6%	-6,6%	-46,9%	+1,1%	-46,3%
LDL-C (per protocole) ^b	+1,4%	-64,2%	+5,3%	-44,0%	-6,6%	-46,9%	+1,7%	-47,6%
Semaine 24								
LDL-C (ITT) ^a	+0,8%	-61,0 ^c %	+7,1%	-48,8 ^d %	-6,6%	-45,7 ^e %	-2,3%	-48,2 ^f %
LDL-C (per protocole) ^b	+0,7%	-62,8%	+6,8%	-49,3%	-6,6%	-45,5%	-0,8%	-50,7%
non HDL-C	+0,7%	-51,6%	+7,4%	-42,8%	-6,2%	-41,9%	-1,6%	-39,1%
Apo B	+1,2%	-52,8%	+1,9%	-41,7%	-8,7%	-39,0%	-0,9%	-36,7%
CT	-0,3%	-37,8%	+5,5%	-31,2%	-4,8%	-33,2%	-2,9%	-27,9%
Lp(a)	-3,7%	-29,3%	-8,5%	-26,9%	-8,7%	-23,5%	-5,9%	-20,5%
TG	+1,8%	-15,6%	+4,3%	-9,8%	-1,9%	-10,5%	-5,4%	-6,0%
HDL-C	-0,6%	+4,0%	+0,2%	+7,8%	+3,9%	+7,5%	-3,8%	+3,5%
Apo A-1	+1,2%	+4,0%	-0,4%	+4,2%	+2,0%	+5,6%	-2,5%	+3,3%

Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'initiation dans les études contrôlées versus ézétimibe						
	Avec traitement par statine		Sans traitement par statine			
	COMBO II (N = 77)		ALTERNATIVE (N = 248)		MONO (N = 103)	
	Ézétimibe	Alirocumab	Ézétimibe	Alirocumab	Ézétimibe	Alirocumab
Nombre de patients	240	467	122	126	51	52
LDL-C initial en g/L (mmol/L)	1,05 (2,71)	1,08 (2,81)	1,94 (5,03)	1,91 (5,0)	1,38 (3,58)	1,41 (3,65)
Semaine 12						
LDL-C (ITT) ^a	-21,8%	-51,2%	-15,6%	-47,0%	-19,6%	-48,1%
LDL-C (per protocole) ^b	-22,7%	-52,4%	-18,0%	-51,2%	-20,4%	-53,2%
Semaine 24						
LDL-C (ITT) ^a	-20,7%	-50,6 ^g %	-14,6%	-45,0 ^h %	-15,6%	-47,2 ⁱ %

13

LDL-C (per protocole) ^b	-21,8%	-52,4%	-17,1%	-52,2%	-17,2%	-54,1%
non HDL-C	-19,2%	-42,1%	-14,6%	-40,2%	-15,1%	-40,6%
Apo B	-18,3%	-40,7%	-11,2%	-36,3%	-11,0%	-36,7%
CT	-14,6%	-29,3%	-10,9%	-31,8%	-10,9%	-29,6%
Lp(a)	-6,1%	-27,8%	-7,3%	-25,9%	-12,3%	-16,7%
TG	-12,8%	-13,0%	-3,6%	-9,3%	-10,8%	-11,9%
HDL-C	+0,5%	+8,6%	+6,8%	+7,7%	+1,6%	+6,0%
Apo A-1	-1,3%	+5,0%	+2,9%	+4,8%	-0,6%	+4,7%

^a Analyse ITT – population en intention de traiter, comprend toutes les données relatives aux taux de lipides tout au long de l'étude, indépendamment de l'observance au traitement à l'étude.

^b Analyse per protocole – analyse restreinte à la période durant laquelle les patients ont réellement reçu le traitement.

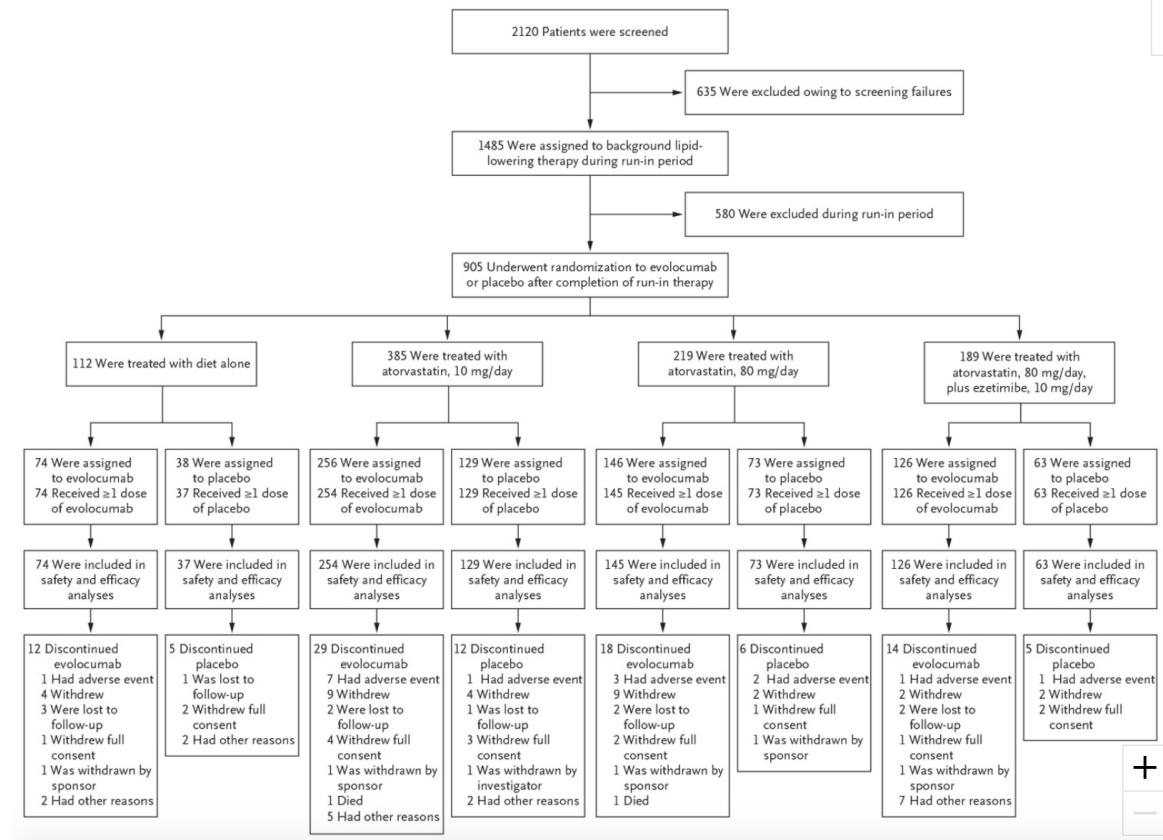
La réduction en pourcentage du taux de LDL-C à la semaine 24 correspond à une réduction moyenne absolue de :

^c-0,74 g/L (-1,92 mmol/L) ; ^d-0,71 g/L (-1,84 mmol/L) ; ^e-0,91 g/L (-2,35 mmol/L) ; ^f-0,50 g/L (-1,30 mmol/L) ;

^g-0,55 g/L (-1,44 mmol/L) ; ^h-0,84 g/L (-2,18 mmol/L) ; ⁱ-0,67 g/L (-1,73 mmol/L)

Annexe XV [82] : DESCARTES

Etude DESCARTES, caractéristiques de l'étude :



Etude DESCARTES, caractéristiques des patients :

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline, According to Background Lipid-Lowering Therapy before Randomization.*

Characteristic	Diet Alone		Diet plus 10 mg of Atorvastatin		Diet plus 80 mg of Atorvastatin		Diet plus 80 mg of Atorvastatin plus 10 mg of Ezetimibe		All Patients	
	Placebo (N=37)	Evolocumab (N=74)	Placebo (N=129)	Evolocumab (N=254)	Placebo (N=73)	Evolocumab (N=145)	Placebo (N=63)	Evolocumab (N=126)	Placebo (N=302)	Evolocumab (N=599)
Age — yr	53.5±12.4	50.7±10.6	57.0±10.6	57.2±10.3	58.4±8.7	57.8±9.4	55.9±9.0	54.2±11.5	56.7±10.1	55.9±10.8
Male sex — no. (%)	15 (40.5)	35 (47.3)	59 (45.7)	109 (42.9)	33 (45.2)	76 (52.4)	33 (52.4)	70 (55.6)	140 (46.4)	290 (48.4)
Body-mass index†	29.4±6.3	31.1±8.1	30.2±6.4	29.6±6.0	31.6±5.9	30.3±5.7	30.2±4.5	29.6±5.0	30.5±5.9	29.9±6.1
Race — no. (%)‡										
White	25 (67.6)	50 (67.6)	112 (86.8)	217 (85.4)	65 (89.0)	123 (84.8)	46 (73.0)	86 (68.3)	248 (82.1)	476 (79.5)
Asian	5 (13.5)	11 (14.9)	6 (4.7)	15 (5.9)	1 (1.4)	5 (3.4)	4 (6.3)	10 (7.9)	16 (5.3)	41 (6.8)
Black	7 (18.9)	11 (14.9)	8 (6.2)	18 (7.1)	5 (6.8)	12 (8.3)	3 (4.8)	12 (9.5)	23 (7.6)	53 (8.8)
Other	0	2 (2.7)	3 (2.3)	4 (1.6)	2 (2.7)	5 (3.4)	10 (15.9)	18 (14.3)	15 (5.0)	29 (4.8)
ATP-III risk category — no. (%)										
High	2 (5.4)	4 (5.4)	13 (10.1)	28 (11.0)	23 (31.5)	44 (30.3)	41 (65.1)	80 (63.5)	79 (26.2)	156 (26.0)
Moderately high	4 (10.8)	10 (13.5)	15 (11.6)	27 (10.6)	7 (9.6)	12 (8.3)	3 (4.8)	7 (5.6)	29 (9.6)	56 (9.3)
Moderate	16 (43.2)	25 (33.8)	46 (35.7)	92 (36.2)	24 (32.9)	62 (42.8)	11 (17.5)	24 (19.0)	97 (32.1)	203 (33.9)
Low	15 (40.5)	35 (47.3)	55 (42.6)	107 (42.1)	19 (26.0)	27 (18.6)	8 (12.7)	15 (11.9)	97 (32.1)	184 (30.7)
Coronary artery disease — no. (%)	0	2 (2.7)	2 (1.6)	8 (3.1)	11 (15.1)	23 (15.9)	29 (46.0)	61 (48.4)	42 (13.9)	94 (15.7)
Type 2 diabetes — no. (%)	2 (5.4)	1 (1.4)	10 (7.8)	17 (6.7)	14 (19.2)	19 (13.1)	16 (25.4)	25 (19.8)	42 (13.9)	62 (10.4)
Cardiovascular risk factors — no. (%)										
Current smoker	4 (10.8)	15 (20.3)	16 (12.4)	29 (11.4)	11 (15.1)	20 (13.8)	17 (27.0)	23 (18.3)	48 (15.9)	87 (14.5)
Hypertension	19 (51.4)	28 (37.8)	51 (39.5)	109 (42.9)	41 (56.2)	84 (57.9)	38 (60.3)	68 (54.0)	149 (49.3)	289 (48.2)
Family history of premature coronary artery disease	4 (10.8)	11 (14.9)	21 (16.3)	35 (13.8)	15 (20.5)	33 (22.8)	26 (41.3)	63 (50.0)	66 (21.9)	142 (23.7)
≥2 risk factors	10 (27.0)	23 (31.1)	40 (31.0)	62 (24.4)	35 (47.9)	66 (45.5)	43 (68.3)	73 (57.9)	128 (42.4)	224 (37.4)

* Plus-minus values are means ±SD. There was no significant between-group difference, within each background therapy or overall, in any of the baseline characteristics. ATP-III denotes Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program.

† Body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data on body-mass index were missing for one patient each in the diet-alone group and the group receiving 10 mg of atorvastatin and for two patients in the group receiving atorvastatin plus ezetimibe.

‡ Race was self-reported.

Etude DESCARTES, efficacité :

Table 2. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels at Baseline and at Week 52, According to Background Lipid-Lowering Therapy before Randomization.*

Variable	Diet Alone		Diet plus 10 mg of Atorvastatin		Diet plus 80 mg of Atorvastatin		Diet plus 80 mg of Atorvastatin plus 10 mg of Ezetimibe		All Patients	
	Placebo (N=37)	Evolocumab (N=74)	Placebo (N=129)	Evolocumab (N=254)	Placebo (N=73)	Evolocumab (N=145)	Placebo (N=63)	Evolocumab (N=126)	Placebo (N=302)	Evolocumab (N=599)
Mean (±SD) LDL cholesterol at baseline — mg/dl	112.3±15.9	111.6±15.2	98.4±14.5	101.3±15.1	96.2±13.3	94.6±12.9	119.8±32.4	116.8±35.3	104.0±21.6	104.2±22.1
No. of patients evaluated at week 52†	31	67	113	233	66	130	54	112	264	542
Least-squares mean (±SE) percent change from baseline in LDL cholesterol at week 52	4.2±3.5	-51.5±2.4	6.9±2.2	-54.7±1.5	10.1±4.3	-46.7±3.1	1.7±4.3	-46.8±3.0	6.8±1.8	-50.1±1.2
Least-squares mean (±SE) percent change from baseline in LDL cholesterol vs. placebo at week 52		-55.7±4.2		-61.6±2.6		-56.8±5.3		-48.5±5.2		-57.0±2.1
Mean (±SE) LDL cholesterol at week 52 — mg/dl	117.3±4.3	53.5±2.7	103.9±2.3	44.7±1.5	104.6±3.7	49.6±3.1	115.0±5.6	63.9±4.1	107.9±1.9	50.9±1.4
Patients with LDL cholesterol <70 mg/dl at week 52 — no. (%)	1 (3.2)	56 (83.6)	6 (5.3)	210 (90.1)	4 (6.1)	105 (80.8)	6 (11.1)	75 (67.0)	17 (6.4)	446 (82.3)

* Cholesterol was measured by means of ultracentrifugation. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

† Included are patients within each background therapy in whom LDL cholesterol was measured at baseline and at week 52.

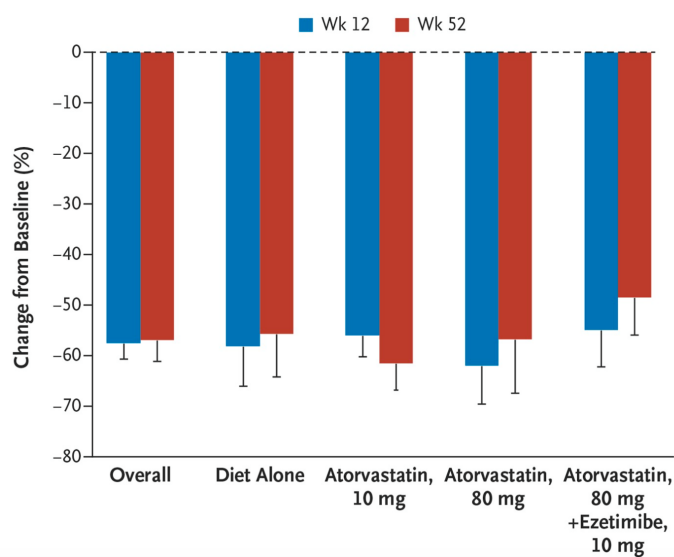


Figure 2. Percent Reduction from Baseline in Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels in the Evolocumab Group, as Compared with the Placebo Group, at Weeks 12 and 52, According to Background Lipid-Lowering Therapy.

Values are means with lower 95% confidence limits (as indicated by T bars) in the active-treatment groups after taking into account the values in the placebo group. LDL cholesterol was measured by means of ultracentrifugation separation.

Etude DESCARTES, principaux effets indésirables :

Table 3. Adverse Events Occurring during Treatment and Laboratory Results.

Event	Placebo (N=302)	Evolocumab (N=599)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Patients with adverse event		
Any	224 (74.2)	448 (74.8)
Serious	13 (4.3)	33 (5.5)
Leading to discontinuation of a study drug	3 (1.0)	13 (2.2)
Adjudicated atherosclerotic event	2 (0.7)	6 (1.0)
Death*	0	2 (0.3)
Common adverse events†		
Nasopharyngitis	29 (9.6)	63 (10.5)
Upper respiratory tract infection	19 (6.3)	56 (9.3)
Influenza	19 (6.3)	45 (7.5)
Back pain	17 (5.6)	37 (6.2)
Bronchitis	14 (4.6)	27 (4.5)
Urinary tract infection	11 (3.6)	27 (4.5)
Cough	11 (3.6)	27 (4.5)
Arthralgia	14 (4.6)	25 (4.2)
Sinusitis	9 (3.0)	25 (4.2)
Headache	11 (3.6)	24 (4.0)
Myalgia	9 (3.0)	24 (4.0)
Dizziness	8 (2.6)	22 (3.7)
Nausea	10 (3.3)	20 (3.3)
Musculoskeletal pain	9 (3.0)	20 (3.3)
Hypertension	7 (2.3)	19 (3.2)
Diarrhea	8 (2.6)	18 (3.0)
Gastroenteritis	6 (2.0)	18 (3.0)
Injection-site erythema	6 (2.0)	16 (2.7)
Oropharyngeal pain	4 (1.3)	15 (2.5)
Muscle strain	10 (3.3)	14 (2.3)
Muscle spasm	8 (2.6)	14 (2.3)
Pain in extremity	13 (4.3)	13 (2.2)
Fatigue	9 (3.0)	13 (2.2)
Upper abdominal pain	2 (0.7)	13 (2.2)
Osteoarthritis	5 (1.7)	12 (2.0)
Vomiting	5 (1.7)	11 (1.8)
Viral upper respiratory tract infection	3 (1.0)	11 (1.8)
Dyspepsia	2 (0.7)	11 (1.8)
Rash	1 (0.3)	11 (1.8)
Nasal congestion	7 (2.3)	10 (1.7)
Cystitis	4 (1.3)	10 (1.7)
Tendonitis	3 (1.0)	10 (1.7)
Anxiety	2 (0.7)	10 (1.7)
Seasonal allergy	4 (1.3)	9 (1.5)
Neck pain	3 (1.0)	9 (1.5)
Insomnia	3 (1.0)	9 (1.5)
Pharyngitis	2 (0.7)	9 (1.5)
Arthropod bite	1 (0.3)	9 (1.5)
Gastroesophageal reflux disease	8 (2.6)	8 (1.3)
Contusion	5 (1.7)	8 (1.3)
Injection-site pain	4 (1.3)	8 (1.3)
Noncardiac chest pain	0	8 (1.3)
Injection-site bruising	6 (2.0)	7 (1.2)
Musculoskeletal chest pain	3 (1.0)	7 (1.2)
Abdominal pain	2 (0.7)	7 (1.2)
Palpitations	1 (0.3)	7 (1.2)
Anemia	0	7 (1.2)
Nephrolithiasis	0	7 (1.2)
Laceration	5 (1.7)	6 (1.0)
Gastritis	4 (1.3)	6 (1.0)
Migraine	3 (1.0)	6 (1.0)
Eczema	3 (1.0)	6 (1.0)
Angina pectoris	2 (0.7)	6 (1.0)
Ventricular extrasystoles	2 (0.7)	6 (1.0)
Constipation	2 (0.7)	6 (1.0)
Injection-site swelling	2 (0.7)	6 (1.0)
Pyrexia	1 (0.3)	6 (1.0)
Procedural pain	1 (0.3)	6 (1.0)
Vertigo	5 (1.7)	5 (0.8)
Asthma	4 (1.3)	5 (0.8)
Ligament pain	3 (1.0)	5 (0.8)
Arthritis	3 (1.0)	5 (0.8)
Fall	5 (1.7)	3 (0.5)
Pruritus	5 (1.7)	2 (0.3)
Foot fracture	5 (1.7)	1 (0.2)
Elevated alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase‡		
>3x ULN	3 (1.0)	5 (0.8)
>5x ULN	1 (0.3)	3 (0.5)
Elevated creatine kinase‡		
>5x ULN	1 (0.3)	7 (1.2)
>10x ULN	1 (0.3)	3 (0.5)
Potential injection-site reaction§		
	15 (5.0)	34 (5.7)

* The two deaths were from cardiac failure and myocardial infarction and are included as adjudicated atherosclerotic events.

† Listed are the preferred terms reported for at least 1% patients in either study group. For measures of glycemia, the mean (\pm SE) change from baseline for fasting glucose at week 52 was 1.3 \pm 0.7 mg per deciliter (0.07 \pm 0.04 mmol per liter) for evolocumab and 0.4 \pm 0.9 mg per deciliter (0.02 \pm 0.05 mmol per liter) for placebo. The mean change from baseline for glycated hemoglobin at week 52 was 0.02 \pm 0.02 percentage points for evolocumab and 0.00 \pm 0.03 percentage points for placebo.

‡ The elevated values relative to the upper limit of the normal range (ULN) were those that were recorded at any visit after baseline.

§ Potential events were identified by means of a broad-search strategy, in which event categories were defined with the use of preferred terms from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) and either standard MedDRA queries or internal groupings.

Annexe XVI ^[83] : RUTHERFORD-2

Etude RUTHERFORD-2, caractéristiques de l'étude :

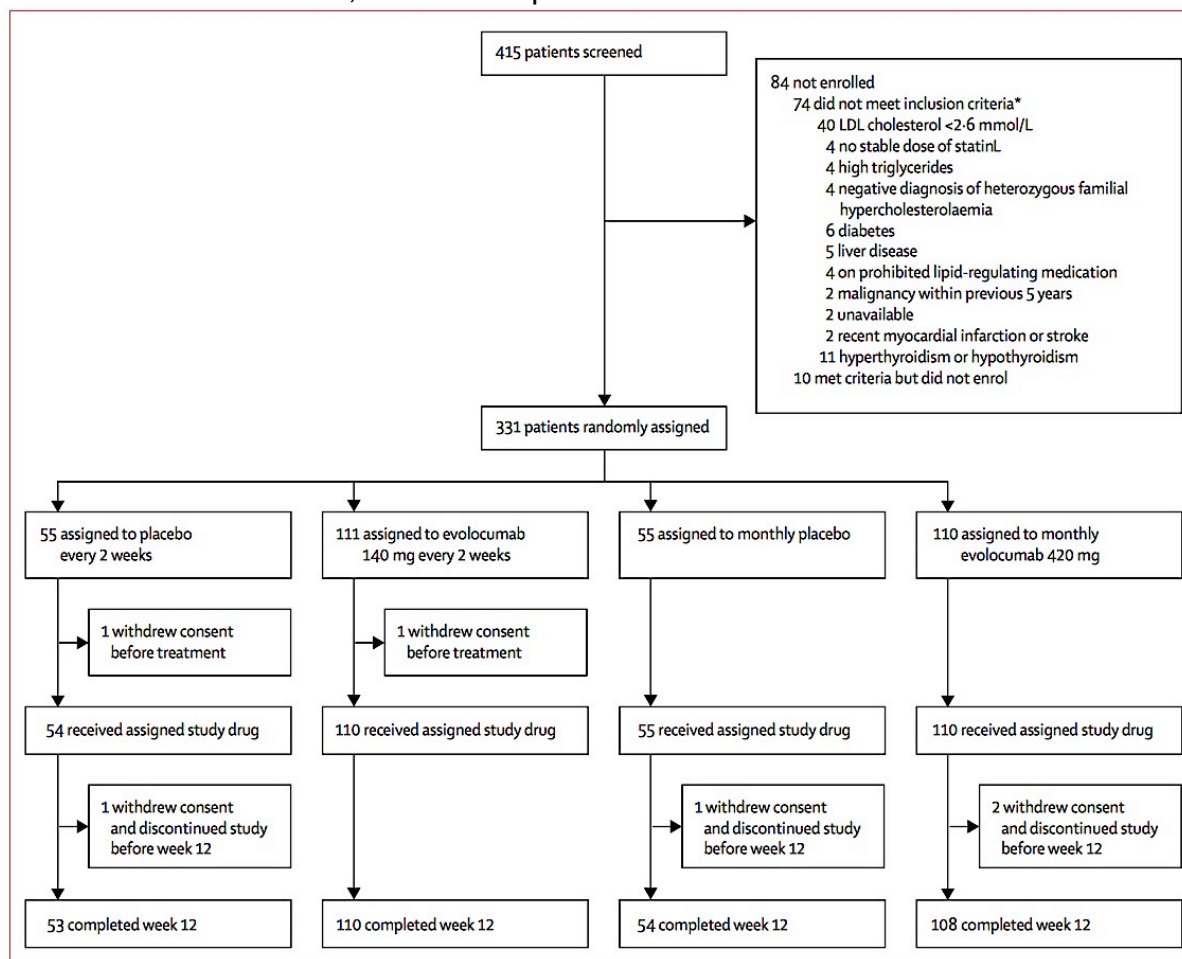


Figure 1: Trial profile

*Participants could be excluded at screening for several reasons.

Etude RUTHERFORD-2, caractéristiques des patients :

	Placebo every 2 weeks (n=54)	Evolocumab 140 mg every 2 weeks (n=110)	Placebo monthly (n=55)	Evolocumab 420 mg monthly (n=110)
Age (years)	51.1 (14.2)	52.6 (12.3)	46.8 (12.1)	51.9 (12.0)
Female sex	25 (46%)	44 (40%)	24 (44%)	46 (42%)
Coronary artery disease	16 (30%)	38 (35%)	10 (18%)	39 (35%)
LDL cholesterol at baseline (mmol/L)*	3.9 (0.9)	4.2 (1.3)	3.9 (1.1)	4.0 (1.1)
LDL cholesterol at screening				
<4.1 mmol/L	35 (65%)	70 (64%)	35 (64%)	70 (64%)
≥4.1 mmol/L	19 (35%)	40 (36%)	20 (36%)	40 (36%)
Other lipid parameters				
Apolipoprotein B (g/L)	1.1 (0.3)	1.2 (0.3)	1.1 (0.2)	1.1 (0.3)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.4 (0.4)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)	1.3 (0.4)
Apolipoprotein A1 (g/L)	1.5 (0.3)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	1.4 (0.3)
Triglycerides (mmol/L)	1.1 (0.8-1.6)	1.3 (1.0-1.8)	1.2 (0.9-1.7)	1.3 (1.0-1.8)
Lipoprotein(a) (nmol/L)	44.0 (24.0-105.0)	77.5 (29.0-205.5)	87.0 (36.0-219.0)	61.0 (17.0-194.0)
hsCRP (nmol/L)	6.5 (3.8-14.1)	8.8 (5.0-18.2)	11.1 (5.0-21.0)	9.9 (5.8-21.7)
Unbound PCSK9 (nmol/L)	6.0 (1.7)	6.4 (2.0)	6.1 (2.0)	6.1 (1.9)

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein. PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Established by the Friedewald formula with reflexive testing through preparative ultracentrifugation when calculated LDL cholesterol was ≤1.0 mmol/L or triglyceride concentrations were ≥4.5 mmol/L.

Table 1: Baseline characteristics

Etude RUTHERFORD-2, efficacité :

	Every-2-weeks dosing groups				Monthly dosing groups			
	Placebo every 2 weeks (n=54)	Evolocumab 140 mg every 2 weeks (n=110)	Treatment difference (95% CI)	p value	Placebo monthly (n=55)	Evolocumab 420 mg monthly (n=110)	Treatment difference (95% CI)	p value
LDL cholesterol* (primary endpoint)								
Week 12 change from baseline (%)	-2.0% (-6.9 to 2.9)	-61.3% (-64.7 to -57.8)	-59.2% (-65.1 to -53.4)	<0.0001	5.5% (-0.9 to 12.0)	-55.7% (-60.2 to -51.3)	-61.3% (-69.0 to -53.6)	<0.0001
Change from baseline (mmol/L)	-0.2 (-0.4 to 0.0)	-2.6 (-2.8 to -2.5)	-2.4 (-2.7 to -2.1)	<0.0001	0.1 (-0.2 to 0.4)	-2.3 (-2.4 to -2.1)	-2.4 (-2.7 to -2.0)	<0.0001
Absolute value (mmol/L)	3.8 (0.2)	1.7 (0.1)	NA	..	4.1 (0.2)	1.8 (0.1)	NA	..
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	-1.1% (-5.8 to 3.7)	-61.2% (-64.6 to -57.9)	-60.2% (-65.8 to -54.5)	<0.0001	2.3% (-2.5 to 7.1)	-63.3% (-66.6 to -59.9)	-65.6% (-71.3 to -59.8)	<0.0001
Apolipoprotein B								
Week 12 change from baseline (%)	-0.7% (-5.2 to 3.9)	-49.8% (-53.0 to -46.5)	-49.1% (-54.6 to -43.6)	<0.0001	4.6% (-0.7 to 9.9)	-44.8% (-48.4 to -41.2)	-49.4% (-55.7 to -43.1)	<0.0001
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	-0.2% (-4.3 to 4.0)	-49.6% (-52.5 to -46.7)	-49.4% (-54.3 to -44.5)	<0.0001	2.2% (-1.7 to 6.1)	-52.8% (-55.4 to -50.1)	-55.0% (-59.6 to -50.4)	<0.0001
HDL cholesterol								
Week 12 change from baseline (%)	-1.2% (-4.9 to 2.6)	8.1% (5.4 to 10.7)	9.2% (4.7 to 13.7)	<0.0001	-3.7% (-8.4 to 0.9)	5.4% (2.1 to 8.6)	9.1% (3.5 to 14.7)	0.0016
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	-0.5% (-3.8 to 2.9)	7.9% (5.6 to 10.3)	8.4% (4.4 to 12.4)	<0.0001	-2.9% (-6.5 to 0.8)	6.6% (4.1 to 9.2)	9.5% (5.1 to 13.9)	<0.0001
Apolipoprotein A1†								
Week 12 change from baseline (%)	-1.4% (-5.3 to 2.4)	7.3% (4.5 to 10.0)	8.7% (4.1 to 13.2)	0.0012	1.8% (-2.8 to 6.4)	5.7% (2.6 to 8.8)	3.9% (-1.6 to 9.4)	0.0335
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	-0.3% (-4.2 to 3.5)	7.1% (4.4 to 9.8)	7.4% (2.9 to 12.0)	0.0015	1.6% (-2.1 to 5.3)	6.5% (4.0 to 9.0)	4.9% (0.6 to 9.2)	0.0271
Triglycerides								
Week 12 change from baseline (%)	3.5% (-3.4 to 10.4)	-16.1% (-21.0 to -11.2)	-19.6% (-27.9 to -11.3)	<0.0001	6.4% (-1.8 to 14.6)	-5.1% (-10.7 to 0.5)	-11.6% (-21.4 to -1.7)	0.0214
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	9.1% (3.1 to 15.1)	-13.3% (-17.5 to -9.0)	-22.4% (-29.5 to -15.2)	<0.0001	7.5% (1.1 to 13.9)	-9.3% (-13.7 to -4.8)	-16.7% (-24.4 to -9.1)	<0.0001
Lipoprotein(a)								
Week 12 change from baseline (%)	8.7% (2.2 to 15.1)	-22.9% (-27.5 to -18.3)	-31.6% (-39.3 to -23.9)	<0.0001	6.7% (0.5 to 12.9)	-21.6% (-25.8 to -17.3)	-28.2% (-35.6 to -20.9)	<0.0001
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	7.3% (1.5 to 13.2)	-24.0% (-28.2 to -19.9)	-31.4% (-38.3 to -24.4)	<0.0001	5.4% (-0.5 to 11.2)	-25.7% (-29.7 to -21.6)	-31.0% (-37.9 to -24.1)	<0.0001
Non-HDL cholesterol								
Week 12 change from baseline (%)	-1.4% (-6.1 to 3.3)	-56.2% (-59.6 to -52.8)	-54.8% (-60.5 to -49.1)	<0.0001	5.3% (-0.5 to 11.1)	-49.7% (-53.7 to -45.6)	-55.0% (-62.0 to -48.0)	<0.0001
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	0.2% (-4.3 to 4.7)	-55.8% (-59.0 to -52.6)	-56.0% (-61.4 to -50.6)	<0.0001	2.7% (-1.6 to 7.1)	-57.3% (-60.4 to -54.2)	-60.0% (-65.2 to -54.8)	<0.0001
Ratio of total cholesterol:HDL cholesterol								
Week 12 change from baseline (%)	0.1% (-4.2 to 4.5)	-46.0% (-49.0 to -42.9)	-46.1% (-51.3 to -40.9)	<0.0001	7.1% (0.9 to 13.3)	-38.3% (-42.6 to -34.1)	-45.4% (-52.9 to -38.0)	<0.0001
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	0.9% (-3.2 to 4.9)	-45.7% (-48.6 to -42.9)	-46.6% (-51.4 to -41.8)	<0.0001	-4.1% (-0.1 to 8.4)	-45.0% (-48.0 to -42.1)	-49.2% (-54.2 to -44.1)	<0.0001
Ratio of apolipoprotein B:apolipoprotein A1								
Week 12 change from baseline (%)	1.5% (-3.4 to 6.5)	-52.7% (-56.2 to -49.3)	-54.3% (-60.2 to -48.4)	<0.0001	4.2% (-3.0 to 11.5)	-45.3% (-50.1 to -40.5)	-49.6% (-58.1 to -41.0)	<0.0001
Mean of weeks 10 and 12 change from baseline (%)	0.8% (-3.6 to 5.1)	-52.4% (-55.5 to -49.3)	-53.2% (-58.4 to -48.0)	<0.0001	1.7% (-3.0 to 6.3)	-53.9% (-57.1 to -50.7)	-55.6% (-61.1 to -50.1)	<0.0001
hsCRP‡								
Week 12 change from baseline (%), median (IQR)	9.2% (-19.4 to 35.8)	-7.1% (-28.0 to 39.4)	NA	..	1.4% (-42.5 to 43.8)	4.3% (-30.1 to 73.2)	NA	..
Week 12 change from baseline (nmol/L), median (IQR)	0.29 (-1.24 to 2.67)	-0.48 (-2.76 to 2.29)	NA	..	0.05 (-7.00 to 2.38)	0.29 (-3.62 to 5.81)	NA	..

	Every-2-weeks dosing groups				Monthly dosing groups			
	Placebo every 2 weeks (n=54)	Evolocumab 140 mg every 2 weeks (n=110)	Treatment difference (95% CI)	p value	Placebo monthly (n=55)	Evolocumab 420 mg monthly (n=110)	Treatment difference (95% CI)	p value
(Continued from previous page)								
Unbound PCSK9‡								
Week 12 change from baseline (%), mean (SE)	1.7% (3.8)	-47.3% (3.0)	NA	..	2.6% (5.2)	-13.5% (4.2)	NA	..
Week 12 change from baseline (nmol/L), mean (SE)	-0.1 (0.2)	-2.9 (0.2)	NA	..	-0.0 (0.3)	-1.0 (0.2)	NA	..
Data are least-squares mean (95% CI) unless otherwise indicated. NA=not available. hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein. PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Established by the Friedewald formula with reflexive testing through preparative ultracentrifugation when calculated LDL cholesterol was ≤ 1.0 mmol/L or triglyceride concentrations were ≥ 4.5 mmol/L, adjusted for multiplicity. †Apolipoprotein A1 was not part of multiplicity testing hierarchy. ‡Unadjusted estimates and standard error; p values are versus placebo in the same dosing interval. Analysis was done using a repeated measures model that included terms for treatment group, stratification factors (screening LDL cholesterol < 4.1 or ≥ 4.1 mmol/L and baseline ezetimibe use), scheduled visit, and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates.								
Table 2: Lipid efficacy outcomes at week 12 and at the mean of weeks 10 and 12								

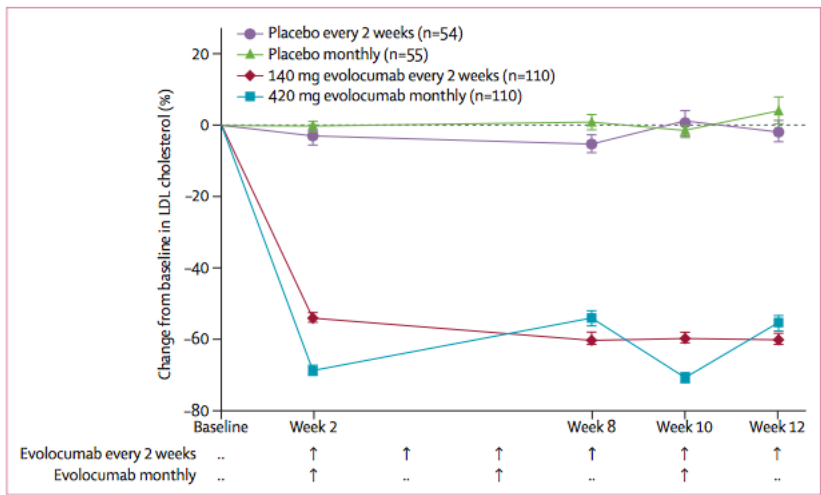


Figure 2: Mean percentage change from baseline in LDL cholesterol in the four groups
 The arrows underneath the graph represent timepoints of evolocumab administration. Error bars are standard errors. The percentage change in LDL cholesterol was ascertained by the Friedewald formula, with reflexive testing through preparative ultracentrifugation when calculated LDL cholesterol was 1.0 mmol/L or lower or triglyceride concentrations were 4.5 mmol/L or higher.

Etude RUTHERFORD-2, principaux effets indésirables :

	Placebo every 2 weeks (n=54)	Evolocumab 140 mg every 2 weeks (n=110)	Placebo monthly (n=55)	Evolocumab 420 mg monthly (n=110)
Adverse events				
Any	23 (43%)	61 (55%)	30 (55%)	63 (57%)
Serious*	2 (4%)	3 (3%)	3 (5%)	4 (4%)
Deaths	0	0	0	0
Leading to treatment discontinuation	0	0	0	0
Most common adverse events in patients given evolocumab				
Nasopharyngitis	2 (4%)	8 (7%)	3 (5%)	11 (10%)
Headache	1 (2%)	4 (4%)	3 (5%)	5 (5%)
Contusion	0	5 (5%)	1 (2%)	4 (4%)
Back pain	0	2 (2%)	1 (2%)	6 (5%)
Nausea	0	5 (5%)	1 (2%)	3 (3%)
Positively adjudicated cardiovascular events	0	2 (2%)	0	1 (1%)
Potential injection-site adverse events†	2 (4%)	5 (5%)	2 (4%)	8 (7%)
Neurocognitive adverse events‡	0	0	0	0
Muscle-related adverse events	0	8 (7%)	1 (2%)	2 (2%)
Laboratory results				
ALT or AST >3×ULN (any post-baseline value)	0	0	0	0
Creatine kinase >5×ULN (any post-baseline value)	0	0	2 (4%)	0
Development of anti-evolocumab antibodies				
Binding antibodies	NA	0	NA	0
Neutralising antibodies	NA	0	NA	0

ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. ULN=upper limit of normal. NA=not applicable. *Defined as an adverse event that was fatal, life-threatening, required admission to hospital or prolonged stay in hospital, or caused persistent or significant disability or incapacity or a congenital anomaly or birth defect. †Reported using high-level term grouping, which includes injection-site rash, inflammation, pruritus, reaction, and urticaria. ‡Defined using the Medical Dictionary for Regulatory Activities high-level group terms delirium (including confusion), cognitive and attention disorders and disturbances, dementia and amnesic disorders, disturbances in thinking and perception, and mental impairment disorders.

Table 3: Adverse events and laboratory results

Annexe XVII ^[84] : TESLA

Etude TESLA, caractéristiques de l'étude :

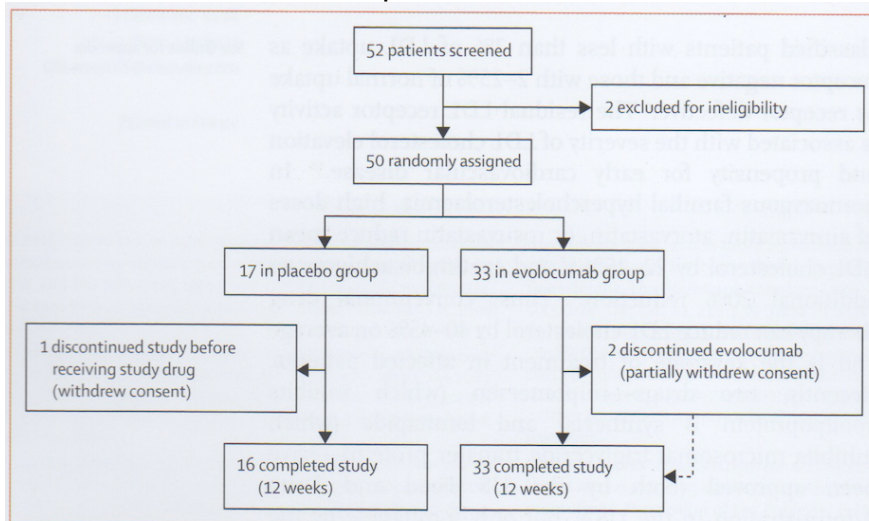


Figure 1: Trial profile

Etude TESLA, caractéristiques des patients :

	Placebo group (n=16)	Evolocumab group (n=33)	All patients (n=49)
Age (years)	32 (14)	30 (12)	31 (13)
Age range (years)	14–57	13–51	13–57
Female sex	8 (50%)	16 (48%)	24 (49%)
Ethnicity*			
White	15 (94%)	29 (88%)	44 (90%)
Asian	1 (6%)	1 (3%)	2 (4%)
Clinically evident coronary artery disease	6 (38%)	15 (46%)	21 (43%)
Previous coronary artery bypass surgery	4 (25%)	8 (24%)	12 (25%)
Aortic valve replacement	3 (19%)	4 (12%)	7 (14%)
Lipid parameters			
LDL cholesterol, ultracentrifugation (mmol/L)	8.7 (3.8)	9.2 (3.5)	9.0 (3.5)
LDL cholesterol, calculated (mmol/L)	8.7 (3.7)	9.2 (3.5)	9.0 (3.6)
Apolipoprotein B (g/L)	2.1 (0.8)	2.1 (0.7)	2.1 (0.7)
Lipoprotein(a) (nmol/L)	128 (80–201)	76 (26–145)	101 (31–146)
Apolipoprotein A1 (g/L)	1.1 (0.4)	1.1 (0.2)	1.1 (0.3)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.0 (0.4)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)
Triglycerides (mmol/L)	1.3 (0.7)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)
Free PCSK9 (nmol/L)	9.4 (2.5)	8.9 (2.9)	9.0 (2.7)
Lipid-lowering therapy			
Statin	16 (100%)	33 (100%)	49 (100%)
Atorvastatin	10 (63%)	22 (67%)	32 (65%)
Atorvastatin ≥40 mg/day	10 (63%)	21 (64%)	31 (63%)
Rosuvastatin	6 (38%)	11 (33%)	17 (35%)
Rosuvastatin ≥20 mg/day	5 (31%)	10 (30%)	15 (31%)
Ezetimibe	15 (94%)	30 (91%)	45 (92%)
Genotype			
LDL receptor mutations	14 (88%)	31 (94%)	45 (92%)
True homozygous	7 (44%)	15 (45%)	22 (45%)
Compound heterozygous	7 (44%)	16 (48%)	23 (47%)
Heterozygous	0	1 (3%)	1 (2%)
Apolipoprotein B	2 (13%)	0	2 (4%)
Autosomal recessive hypercholesterolaemia	0	1 (3%)	1 (2%)

Data are mean (SD), range, n (%), or median (IQR). PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Ethnicity was self-reported and some patients did not answer this question.

Table 1: Baseline characteristics

Etude TESLA, efficacité :

	Placebo group (n=16)	Evocolumab group (n=33)	Treatment difference (95% CI)	p value
LDL cholesterol				
Ultracentrifugation (% change from baseline)				
Week 12 (primary endpoint)	7.9% (-2.7 to 18.5)	-23.1% (-30.7 to -15.4)	-30.9% (-43.9 to -18.0)	<0.0001*
Mean of weeks 6 and 12	4.2% (-5.0 to 13.4)	-25.6% (-32.2 to -19.0)	-29.8% (-40.9 to -18.6)	<0.0001*
Calculated (% change from baseline)				
Week 12	9.0% (-1.5 to 19.6)	-23.1% (-30.8 to -15.4)	-32.1% (-45.1 to -19.2)	<0.0001
Mean of weeks 6 and 12	5.8% (-3.5 to 15.1)	-25.2% (-31.9 to -18.5)	-31.0% (-42.3 to -19.7)	<0.0001
Ultracentrifugation absolute values (mmol/L; change from baseline)				
Week 12	0.5 (-0.5 to 1.6)	-1.9 (-2.6 to -1.1)	-2.4 (-3.7 to -1.1)	0.0004
Mean of weeks 6 and 12	0.2 (-0.7 to 1.1)	-2.1 (-2.7 to -1.5)	-2.3 (-3.3 to -1.2)	<0.0001
Calculated absolute values (mmol/L; change from baseline)				
Week 12	0.6 (-0.4 to 1.6)	-1.9 (-2.6 to -1.1)	-2.5 (-3.7 to -1.2)	0.0002
Mean of weeks 6 and 12	0.3 (-0.6 to 1.2)	-2.0 (-2.6 to -1.4)	-2.3 (-3.4 to -1.2)	<0.0001
Other lipids (% change from baseline)				
Apolipoprotein B				
Week 12	4.0% (-5.6 to 13.5)	-19.2% (-26.1 to -12.2)	-23.1% (-34.8 to -11.5)	0.0007*
Mean of weeks 6 and 12	2.7% (-6.3 to 11.6)	-20.2% (-26.6 to -13.8)	-22.9% (-33.7 to -12.1)	0.0004*
Lipoprotein(a)				
Week 12	2.4% (-8.6 to 13.5)	-9.4% (-17.6 to -1.2)	-11.8% (-25.5 to 1.8)	0.09*
Mean of weeks 6 and 12	-1.4% (-11.1 to 8.2)	-12.7% (-19.8 to -5.6)	-11.3% (-23.1 to 0.6)	0.09*
HDL cholesterol				
Week 12	4.1% (-3.5 to 11.7)	4.0% (-1.6 to 9.5)	-0.1% (-9.4 to 9.2)	0.98
Mean of weeks 6 and 12	6.1% (0.7 to 11.5)	7.4% (3.4 to 11.3)	1.3% (-5.4 to 7.9)	0.70
Triglycerides				
Week 12	-1.7% (-14.1 to 10.6)	-1.4% (-10.6 to 7.8)	0.3% (-14.9 to 15.6)	0.97
Mean of weeks 6 and 12	1.0% (-9.9 to 11.8)	-2.3% (-10.2 to 5.6)	-3.3% (-16.5 to 10.0)	0.62
Other parameters				
PCSK9 (% change from baseline)				
Week 12	10.6% (-5.1 to 26.2)	-29.1% (-40.6 to -17.7)	-39.7% (-59.0 to -20.4)	0.0002
Mean of weeks 6 and 12	8.9% (-1.2 to 19.0)	-59.8% (-67.2 to -52.4)	-68.7% (-81.1 to -56.3)	<0.0001
hsCRP (nmol/L)				
Change from baseline at week 12	-0.95 (-4.76 to 0.95)	-0.19 (-3.81 to 2.86)	8.57 (-11.43 to 29.52)	NA

Data are least-squares mean (95% CI) except for hsCRP data, which are median (IQR). Least-squares mean is from the repeated measures model, which includes treatment group, stratification factor, scheduled visit, and interaction of treatment with scheduled visits as covariates for all endpoints. PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein. NA=not applicable.*Multiplicity adjustments following the Hochberg procedure were used to control for overall significance at the 0.05 level of significance for the primary and secondary endpoints.

Table 2: Efficacy outcomes

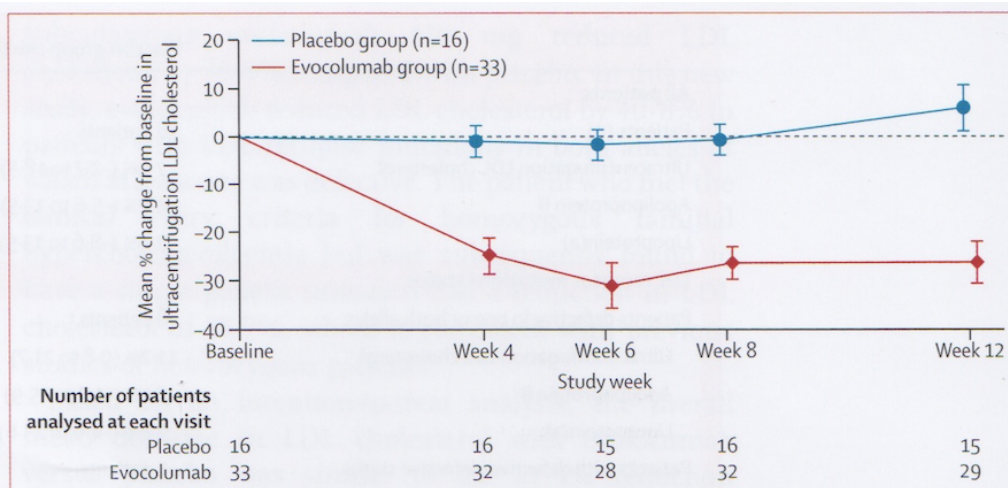


Figure 2: Mean percentage change in ultracentrifugation LDL cholesterol concentration from baseline to week 12

Vertical lines represent standard error around the mean. The plot is based on observed values and no imputation was used for missing values. Number of patients represents those analysed for this endpoint at each visit.

	Placebo group (n=16)	Evolocumab group (n=33)	Treatment difference (95% CI)	p value*
All patients				
Patients (n)	16 patients	33 patients		
Ultracentrifugation LDL cholesterol	7.9% (-2.7 to 18.5)	-23.1% (-30.7 to -15.4)	-30.9% (-43.9 to -18.0)	<0.0001
Apolipoprotein B	4.0% (-5.6 to 13.5)	-19.2% (-26.1 to -12.2)	-23.1% (-34.8 to -11.5)	0.0002
Lipoprotein(a)	2.4% (-8.6 to 13.5)	-9.4% (-17.6 to -1.2)	-11.8% (-25.5 to 1.8)	0.09
LDL receptor mutations status				
Patients defective in one or both alleles				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	11.2% (0.8 to 21.7)	-29.6% (-36.5 to -22.7)	-40.8% (-53.4 to -28.3)	<0.0001
Apolipoprotein B	7.1% (-1.7 to 15.9)	-26.2% (-32.0 to -20.4)	-33.3% (-43.8 to -22.8)	<0.0001
Lipoprotein(a)	9.8% (-4.0 to 23.6)	-15.3% (-24.6 to -6.1)	-25.1% (-41.7 to -8.6)	0.0045
Patients with defective/defective status				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	15.1% (-1.2 to 31.3)	-31.8% (-44.9 to -18.8)	-46.9% (-68.0 to -25.7)	0.0006
Apolipoprotein B	8.9% (-4.4 to 22.2)	-29.5% (-40.2 to -18.8)	-38.4% (-55.7 to -21.0)	0.0006
Lipoprotein(a)	9.8% (-9.3 to 28.9)	-10.0% (-25.4 to 5.3)	-19.8% (-44.8 to 5.1)	0.11
Patients with defective/negative status				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	3.5% (-10.6 to 17.5)	-21.0% (-30.7 to -11.2)	-24.5% (-41.6 to -7.3)	0.0128
Apolipoprotein B	4.8% (-3.2 to 12.9)	-17.6% (-23.1 to -12.1)	-22.4% (-32.1 to -12.6)	0.0013
Lipoprotein(a)	9.1% (7.1)†	-14.7% (7.7)†	-23.8%†	NC†
Patients with unclassified mutation status‡				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	3.8% (-20.7 to 28.3)	-17.9% (-36.0 to 0.3)	-21.7% (-50.6 to 7.3)	0.13
Apolipoprotein B	-0.2% (-21.3 to 20.9)	-16.4% (-32.3 to -0.6)	-16.2% (-41.5 to 9.0)	0.19
Lipoprotein(a)	-2.0% (-21.7 to 17.8)	-5.4% (-21.7 to 10.8)	-3.5% (-27.7 to 20.8)	0.77
Patients with negative/negative mutation status				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	..	10.3%
Apolipoprotein B	..	9.3%
Lipoprotein(a)	..	38.0%
Patients with LDL receptor heterozygous status				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	..	-55.7%
Apolipoprotein B	..	-50.2%
Lipoprotein(a)	..	-58.3%
Other gene mutations				
Patients with apolipoprotein B mutation				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	-10.8% and 13.1%
Apolipoprotein B	-2.3% and 0.8%
Lipoprotein(a)	-22.3% and -9.1%
Patients with autosomal recessive hypercholesterolaemia				
Ultracentrifugation LDL cholesterol	..	3.5%
Apolipoprotein B	..	11.5%
Lipoprotein(a)	..	13%

Data are least-squares mean (95% CI) for groups with sufficient data; otherwise data are actual value at week 12 or as specified. Least-squares mean is from the repeated measures model, which includes treatment group, stratification factors, scheduled visit, and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates. NC=not calculated. * Multiplicity adjustments following the Hochberg procedure were used to control for overall significance at the 0.05 level of significance for the primary and secondary endpoints. †Mean (SE)—treatment difference and p value were not calculated through the repeated measures model because of insufficient patient numbers. ‡Function of one or both LDL receptor mutations is unknown (includes six patients from the group with LDL receptor defective mutation in one or both alleles).

Table 3: Percentage change from baseline at week 12 in lipid parameters according to receptor mutation status

Etude TESLA, principaux effets indésirables :

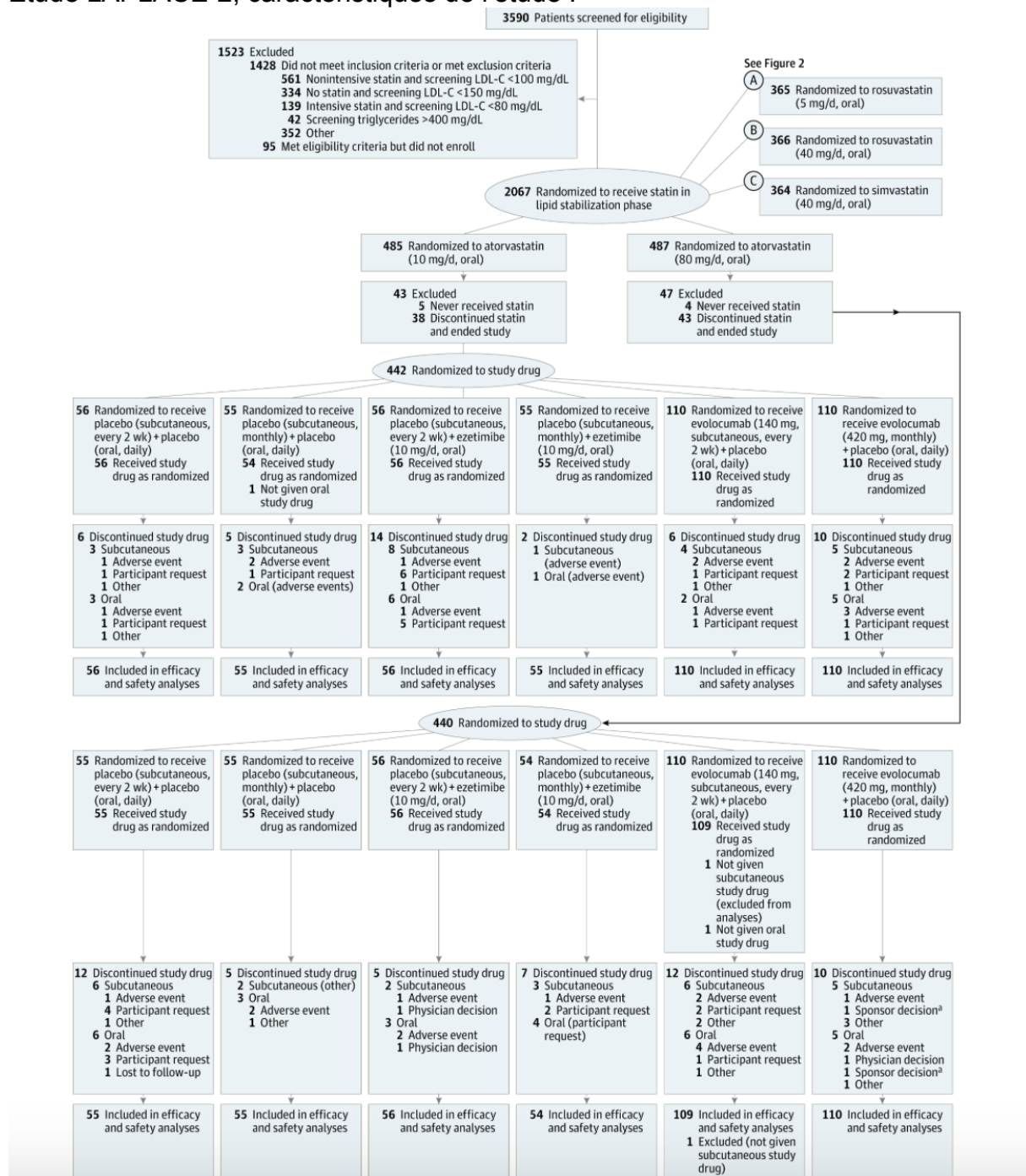
	Placebo group (n=16)	Evolocumab group (n=33)
Treatment-emergent adverse events		
Any	10 (63%)	12 (36%)
Serious	0	0
Leading to discontinuation of study drug	0	0
Deaths	0	0
Frequent treatment-emergent adverse events*		
Upper respiratory tract infection	1 (6%)	3 (9%)
Influenza	0	3 (9%)
Gastroenteritis	0	2 (6%)
Nasopharyngitis	0	2 (6%)
Nausea	2 (13%)	0
Musculoskeletal pain	0	1 (3%)
Potential injection-site reactions†	1 (6%)	0
Neurocognitive events‡	0	0
Abnormal laboratory tests		
Creatine kinase >5 × ULN	1 (6%)	1 (3%)
Creatine kinase >10 × ULN	0	1 (3%)
ALT or AST >3 × ULN	1 (6%)	2 (6%)
Antibodies		
Binding	0	0§
Neutralising	0	0

ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. ULN=upper limit of normal. *Reported in at least one patient in either or both treatment groups. †Searched with use of high-level term grouping, which includes injection-site rash, inflammation, pruritus, reaction, or urticaria. ‡Searched with use of high-level grouping, which includes deliria (including confusion), cognitive and attention disorders and disturbances, dementia and amnesic disorders, disturbances in thinking and perception, and mental impairment disorders. §Excludes one patient who had a positive binding antibody test at baseline and negative antibody testing at all other study assessments.

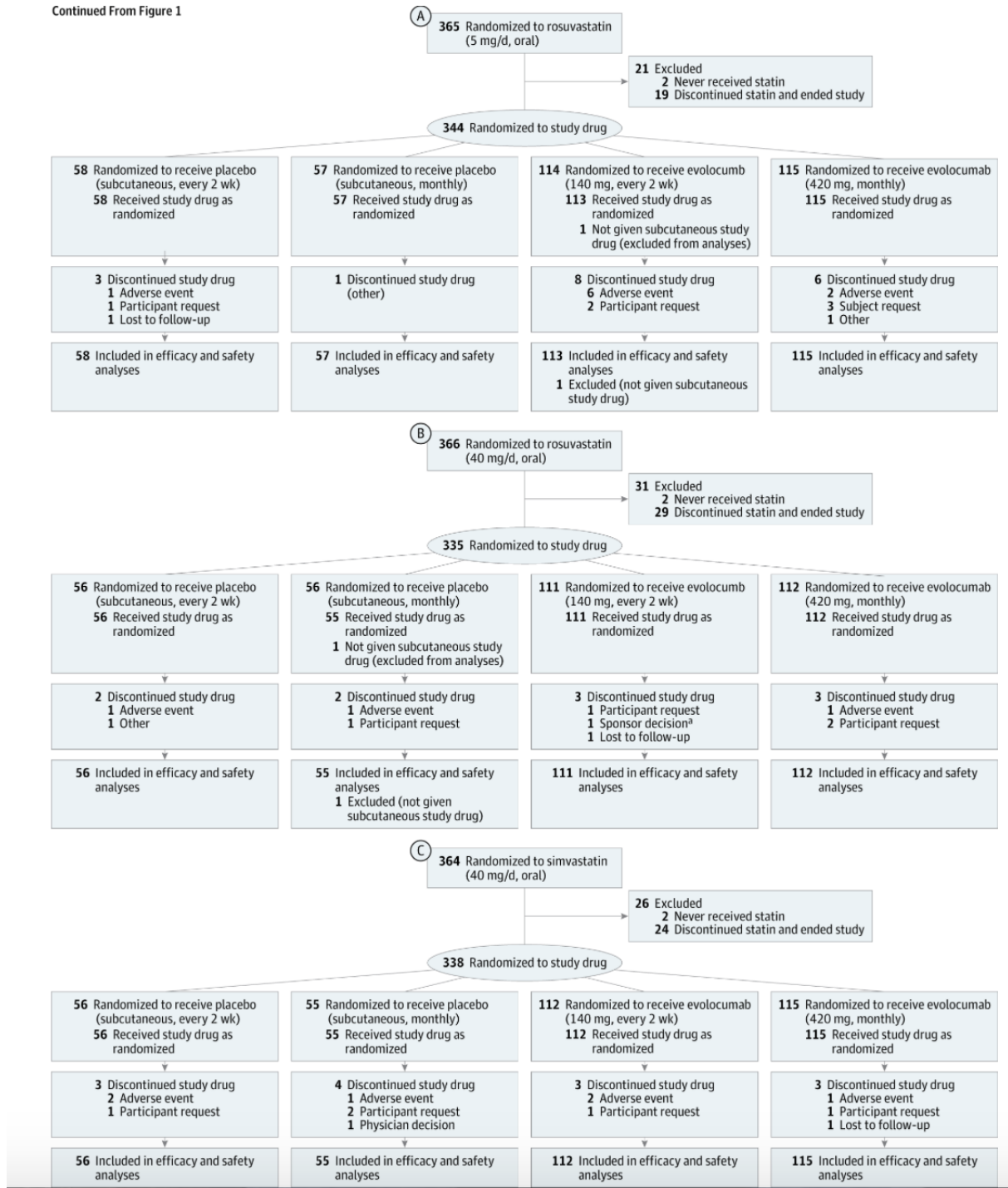
Table 4: Adverse events

Annexe XVIII ^[85] : LAPLACE-2

Etude LAPLACE-2, caractéristiques de l'étude :



Continued From Figure 1



Etude LAPLACE-2, caractéristiques des patients :

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	Overall		
	Placebo (n = 558)	Ezetimibe (n = 221)	Evolocumab (n = 1117)
Age, mean (SD), y	59.9 (10.2)	60.8 (9.3)	59.6 (9.9)
Women, No. (%)	267 (47.8)	109 (49.3)	492 (44.0)
Race, No. (%)			
White	531 (95.1)	204 (92.3)	1047 (93.7)
Black or African American	16 (2.9)	10 (4.5)	49 (4.4)
Other ^a	11 (2.0)	7 (3.2)	21 (1.9)
Cardiac risk factors, No. (%)			
Coronary artery disease	123 (22.0)	38 (17.2)	266 (23.8)
Peripheral arterial disease or cerebrovascular disease	55 (9.9)	19 (8.6)	124 (11.1)
Type 2 diabetes mellitus	74 (13.3)	44 (19.9)	175 (15.7)
Baseline lipid parameters, mean (SD), mg/dL ^b			
LDL-C	107.7 (40.2)	109.4 (37.3)	109.7 (42.3)
Total cholesterol	187.9 (44.3)	188.2 (43.3)	190.4 (47.5)
HDL-C	54.5 (16.5)	51.8 (14.8)	53.4 (15.7)
Non-HDL-C	133.5 (43.4)	136.4 (41.7)	137.0 (46.5)
VLDL-C, median (Q1, Q3)	23.0 (17.0, 30.0)	25.0 (18.0, 32.0)	23.0 (17.0, 32.0)
ApoB	87.8 (25.1)	90.1 (25.0)	89.5 (26.9)
Triglycerides, median (Q1, Q3)	114.0 (85.0, 154.0)	123.0 (89.0, 158.0)	116.0 (86.0, 160.0)
Lp(a), median (Q1, Q3), nmol/L	34.0 (12.0, 149.0)	34.5 (10.0, 178.0)	34.5 (11.0, 164.0)
Free PCSK9, mean (SD), ng/mL	352.7 (114.4)	351.2 (112.3)	355.1 (110.6)

Abbreviations: ApoB, apolipoprotein B; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IQR, interquartile range; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol.

SI conversion factors: To convert LDL-C, total cholesterol, HDL-C, and NonHDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259; triglyceride values to mmol/L, multiply by 0.0113.

^a Other includes American Indian or Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, or Mixed Race.

^b Baseline was measured after the lipid stabilization period and before administration of first dose of study drug.

Etude LAPLACE-2, efficacité :

Table 2. Efficacy at the Mean of Weeks 10 and 12, High-Intensity Statin Groups

	Atorvastatin (80 mg)						Rosuvastatin (40 mg)			
	Placebo + Placebo		Ezetimibe + Placebo		Evolocumab + Placebo		Placebo		Evolocumab	
	Every 2 wk + Daily (n = 55)	Monthly + Daily (n = 55)	Daily + Every 2 wk (n = 56)	Daily + Monthly (n = 54)	Every 2 wk + Daily (n = 109)	Monthly + Daily (n = 110)	Every 2 wk (n = 56)	Monthly (n = 55)	Every 2 wk (n = 111)	Monthly (n = 112)
LDL-C, mg/dL ^a										
Day-1 (post LS period), mean (SD) ^b	100.3 (36.2)	94.7 (31.9)	98.7 (34.0)	92.3 (19.3)	94.2 (34.8)	93.8 (32.3)	77.4 (20.9)	102.9 (49.3)	88.5 (31.5)	88.5 (31.3)
Achieved at mean of wk 10 and 12, mean (SD) ^b	109.5 (45.7)	100.1 (37.0)	85.6 (66.7)	72.1 (26.2)	35.3 (21.2)	34.8 (31.4)	81.6 (27.5)	96.6 (45.9)	37.5 (27.0)	33.0 (28.3)
Change from baseline to mean of wk 10 and 12, mean (95% CI)	11.0 (1.1 to 21.0)	5.5 (-1.7 to 12.8)	-13.0 (-22.7 to -3.3)	-21.3 (-28.6 to -14.0)	-58.8 (-65.7 to -51.9)	-60.1 (-65.3 to -54.9)	3.4 (-2.5 to 9.4)	-4.8 (-13.0 to 3.4)	-52.3 (-56.6 to -48.0)	-55.3 (-61.0 to -49.6)
LS mean % change from baseline to mean wk 10 and 12, mean (95% CI) ^c	13.1 (5.3 to 21.0)	9.8 (3.1 to 16.5)	-16.9 (-24.5 to -9.2)	-21.3 (-28.0 to -14.5)	-61.8 (-67.3 to -56.3)	-65.1 (-69.8 to -60.3)	6.6 (0.4 to 12.7)	0 (-7.0 to 6.9)	-59.1 (-63.5 to -54.7)	-62.9 (-67.8 to -58.1)
<70 mg/dL at mean of weeks 10 and 12, % (95% CI)	13.7 (6.8 to 25.7)	9.3 (4.0 to 19.9)	50.9 (38.1 to 63.6)	62.3 (48.8 to 74.1)	94.4 (88.4 to 97.4)	92.5 (85.9 to 96.2)	38.9 (27.0 to 52.2)	28.8 (18.3 to 42.3)	93.5 (87.1 to 96.8)	94.5 (88.6 to 97.5)

Abbreviations: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, lipid stabilization.

SI conversion factor: To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.

^a LDL-C was determined by the Friedewald formula with reflexive testing

via ultracentrifugation when calculated LDL-C was less than 40 mg/dL

(1.0 mmol/L) or triglyceride levels were greater than 400 mg/dL (3.9 mmol/L).

^b Observed values.

^c Coprimary end point.

Table 3. Efficacy at the Mean of Weeks 10 and 12, Moderate-Intensity Statin Groups

LDL-C, mg/dL ^a	Atorvastatin (10 mg)						Simvastatin (40 mg)				Rosuvastatin (5 mg)			
	Placebo + Placebo		Ezetimibe + Placebo		Evolocumab + Placebo		Placebo		Evolocumab		Placebo		Evolocumab	
	Every 2 wk + Daily	Monthly + Daily	Daily + Every 2 wk	Daily + Monthly	Every 2 wk + Daily	Monthly + Daily	Every 2 wk (n = 56)	Monthly (n=55)	Every 2 wk (n=112)	Monthly (n=115)	Every 2 wk (n=58)	Monthly (n=57)	Every 2 wk (n=113)	Monthly (n=115)
Day-1 (post LS period), mean (SD) ^b	123.0 (46.6)	123.7 (47.9)	126.8 (49.6)	119.3 (28.1)	124.2 (43.4)	126.1 (50.4)	110.3 (28.0)	108.6 (30.9)	114.9 (34.5)	123.7 (48.5)	115.6 (39.8)	119.9 (39.1)	118.7 (40.9)	122.9 (42.0)
Achieved at mean of wk 10 and 12, mean (SD) ^b	126.2 (41.6)	123.6 (51.4)	95.0 (36.7)	94.2 (29.8)	47.9 (28.1)	46.6 (25.5)	111.8 (27.9)	114.4 (40.7)	39.0 (18.2)	48.4 (42.8)	121.6 (44.4)	121.5 (39.7)	48.9 (38.9)	43.3 (25.3)
Change from baseline to mean wk 10 and 12, mean (95% CI)	6.8 (-0.4 to 14.1)	-0.4 (-9.1 to 8.2)	-32.4 (-39.9 to -24.9)	-25.1 (-33.6 to -16.6)	-76.8 (-82.0 to -71.5)	-80.1 (-86.1 to -74.1)	-5.7 (-15.9 to 4.5)	1.7 (-11.0 to 14.5)	-83.8 (-92.7 to -75.0)	-78.4 (-88.5 to -68.3)	6.5 (-0.4 to 13.3)	0.1 (-8.2 to 8.4)	-68.9 (-73.9 to -64.0)	-77.8 (-83.6 to -71.9)
LS mean % change from baseline to mean wk 10 and 12, mean (95% CI) ^c	8.5 (4.1 to 13.0)	0.4 (-4.8 to 5.5)	-23.9 (-28.5 to -19.3)	-19.0 (-24.0 to -13.9)	-61.4 (-64.6 to -58.2)	-62.5 (-66.1 to -58.9)	3.3 (-3.4 to 10.0)	6.0 (-3.5 to 15.5)	-66.2 (-72.0 to -60.4)	-62.4 (-70.0 to -54.9)	7.6 (2.8 to 12.3)	2.8 (-2.1 to 7.7)	-59.3 (-62.8 to -55.9)	-63.8 (-67.3 to -60.3)
<70 at mean of wk 10 and 12, % (95% CI)	5.7 (1.9 to 15.4)	5.6 (1.9 to 15.1)	20.0 (11.2 to 33.0)	16.7 (9.0 to 28.7)	88.1 (80.7 to 92.9)	85.8 (78.0 to 91.2)	1.9 (0.3 to 9.8)	3.9 (1.1 to 13.2)	93.6 (87.3 to 96.9)	88.5 (81.3 to 93.2)	7.0 (2.8 to 16.7)	5.3 (1.8 to 14.4)	88.7 (81.2 to 93.4)	89.9 (82.8 to 94.3)

Abbreviations: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, lipid stabilization. ultracentrifugation when calculated LDL-C was less than 40 mg/dL (1.0 mmol/L) or triglyceride levels were greater than 400 mg/dL (3.9 mmol/L).
 SI conversion factor: To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.
^a LDL-C was determined by the Friedewald formula with reflexive testing via
^b Observed values.
^c Coprimary end point.

Table 4. Treatment Difference (vs Placebo or Ezetimibe) at the Mean of Weeks 10 and 12 and at Week 12

LDL-C	Mean (95% CI) ^a													
	High-Intensity Statin						Moderate-Intensity Statin							
	Atorvastatin (80 mg)			Rosuvastatin (40 mg)			Atorvastatin (10 mg)				Simvastatin (40 mg)		Rosuvastatin (5 mg)	
	vs Placebo		vs Ezetimibe	vs Placebo		vs Ezetimibe	vs Placebo		vs Ezetimibe		vs Placebo		vs Placebo	
Every 2 wk	Monthly	Every 2 wk	Monthly	Every 2 wk	Monthly	Every 2 wk	Monthly	Every 2 wk	Monthly	Every 2 wk	Monthly	Every 2 wk	Monthly	
% change at wk 12	-76.3 (-86.9 to -65.7)	-70.5 (-79.8 to -61.2)	-47.2 (-57.5 to -36.9)	-38.9 (-48.2 to -29.6)	-68.3 (-77.0 to -59.6)	-55.0 (-65.3 to -44.7)	-71.4 (-77.6 to -65.3)	-59.2 (-65.9 to -52.4)	-39.6 (-45.8 to -33.4)	-41.1 (-47.8 to -34.4)	-70.6 (-76.7 to -64.4)	-60.4 (-69.1 to -51.7)	-68.2 (-74.7 to -61.7)	-64.5 (-70.8 to -58.1)
% change at mean of wk 10 and 12	-74.9 (-84.5 to -65.4)	-74.8 (-83.0 to -66.6)	-44.9 (-54.3 to -35.6)	-43.8 (-52.1 to -35.6)	-65.7 (-73.2 to -58.1)	-62.9 (-71.4 to -54.5)	-70.0 (-75.4 to -64.5)	-62.8 (-69.1 to -56.6)	-37.5 (-43.0 to -32.0)	-43.5 (-49.7 to -37.3)	-69.4 (-74.9 to -64.0)	-68.5 (-76.7 to -60.2)	-66.9 (-72.7 to -61.1)	-66.6 (-72.6 to -60.6)
Change at wk 12, mg/dL	-71.7 (-84.4 to -59.0)	-61.8 (-71.6 to -52.0)	-49.0 (-61.5 to -36.6)	-35.3 (-45.2 to -25.5)	-57.2 (-65.1 to -49.4)	-44.6 (-55.9 to -33.4)	-85.5 (-95.2 to -75.9)	-75.8 (-86.8 to -64.9)	-46.8 (-56.6 to -37.1)	-51.7 (-62.6 to -40.9)	-79.0 (-87.5 to -70.4)	-71.9 (-83.8 to -60.0)	-77.1 (-86.2 to -67.9)	-75.8 (-86.3 to -65.3)
Change at mean of wk 10 and 12, mg/dL	-69.9 (-81.9 to -57.8)	-65.6 (-74.5 to -56.7)	-45.8 (-57.7 to -33.9)	-38.8 (-47.8 to -29.9)	-55.8 (-63.1 to -48.4)	-50.6 (-60.6 to -40.6)	-83.6 (-92.6 to -74.6)	-79.7 (-90.2 to -69.2)	-44.4 (-53.4 to -35.3)	-55.0 (-65.4 to -44.6)	-78.1 (-86.2 to -70.0)	-80.1 (-91.7 to -68.6)	-75.4 (-83.9 to -67.0)	-77.9 (-88.0 to -67.8)

Abbreviation: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.
 SI conversion factor: To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.
^a Adjusted P < .05 for all treatment differences.

Etude LAPLACE-2, principaux effets indésirables :

Table 5. Summary of Overall Safety

	No. (%)		
	Any Statin + Placebo (n = 558)	Atorvastatin + Ezetimibe (n = 221)	Any Statin + Evolocumab (n = 1117)
Adverse events ^a	219 (39.2)	89 (40.3)	406 (36.3)
Most common adverse events (top 5 in evolocumab)			
Back pain	14 (2.5)	7 (3.2)	20 (1.8)
Arthralgia	9 (1.6)	4 (1.8)	19 (1.7)
Headache	15 (2.7)	5 (2.3)	19 (1.7)
Muscle spasms	6 (1.1)	6 (2.7)	17 (1.5)
Pain in extremity	7 (1.3)	3 (1.4)	17 (1.5)
Adverse events leading to study drug discontinuation	12 (2.2)	4 (1.8)	21 (1.9)
Serious adverse events	13 (2.3)	2 (0.9)	23 (2.1)
Deaths	1 (0.2)	0 ^b	0
Potential injection site reactions ^c	8 (1.4)	2 (0.9)	15 (1.3)
Any postbaseline			
CK >5× ULN	2 (0.4)	0	1 (0.1)
CK >10× ULN	0	0	0
ALT/AST >3× ULN	6 (1.1)	3 (1.4)	4 (0.4)
Total bilirubin >2× ULN	0	0	0
Positively adjudicated cardiovascular events	2 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.4)
Neurocognitive adverse events ^d			
Disturbance in attention	0	1 (0.5)	0
Cognitive disorder	0	1 (0.5)	0
Disorientation	0	1 (0.5)	1 (0.1)
Any postbaseline binding evolocumab antibodies	NA	NA	1 (0.1) ^e

Abbreviations: ALT/AST, alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase; CK, creatine kinase; NA, not applicable; ULN, upper limit of normal.

^a Adverse events are those occurring between the first dose of study drug and the end of study.

^b One patient died after the end of study and contributes to the positive cardiovascular events count.

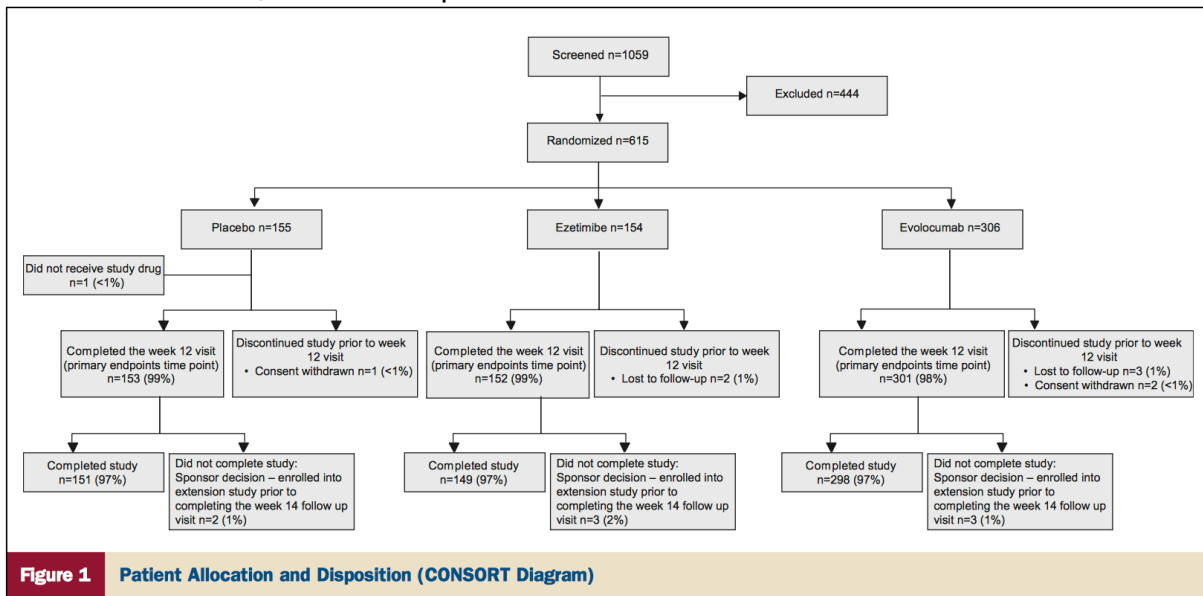
^c Reported using high-level group terms, including injection site rash, inflammation, pruritus, reaction, and urticaria.

^d Searched high-level group terms: delirium (including confusion); cognitive and attention disorders and disturbances; dementia and amnesic conditions; disturbances in thinking and perception; mental impairment disorders.

^e Binding antibody was present at baseline and at the end of study. No neutralizing antibodies were detected.

Annexe XIX ^[86] : MENDEL-2

Etude MENDEL-2, caractéristiques de l'étude :



Etude MENDEL-2, caractéristiques des patients :

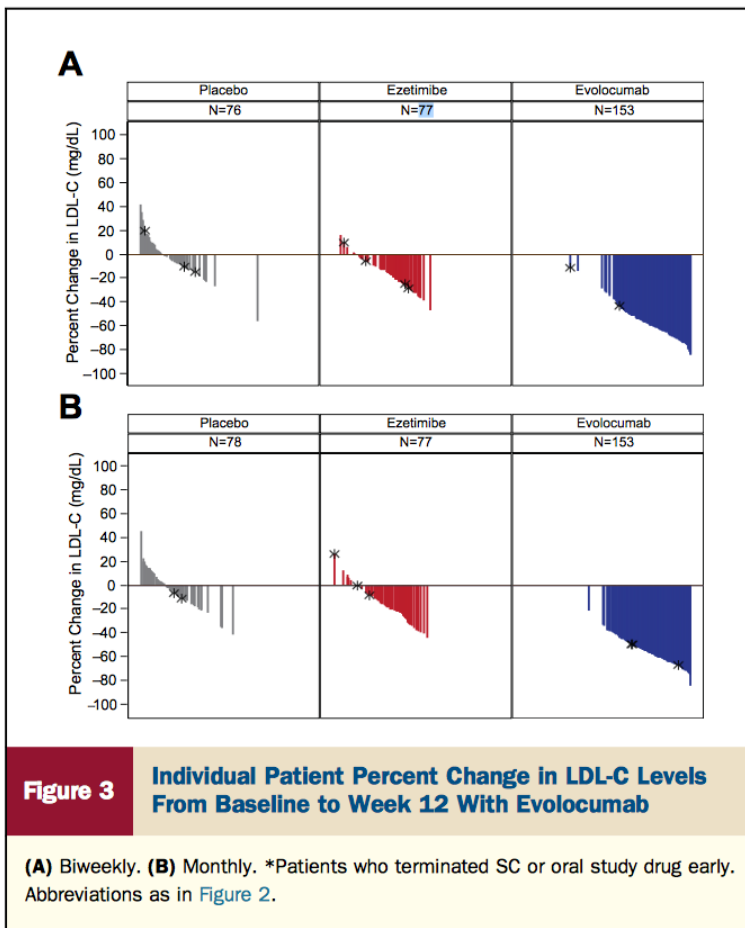
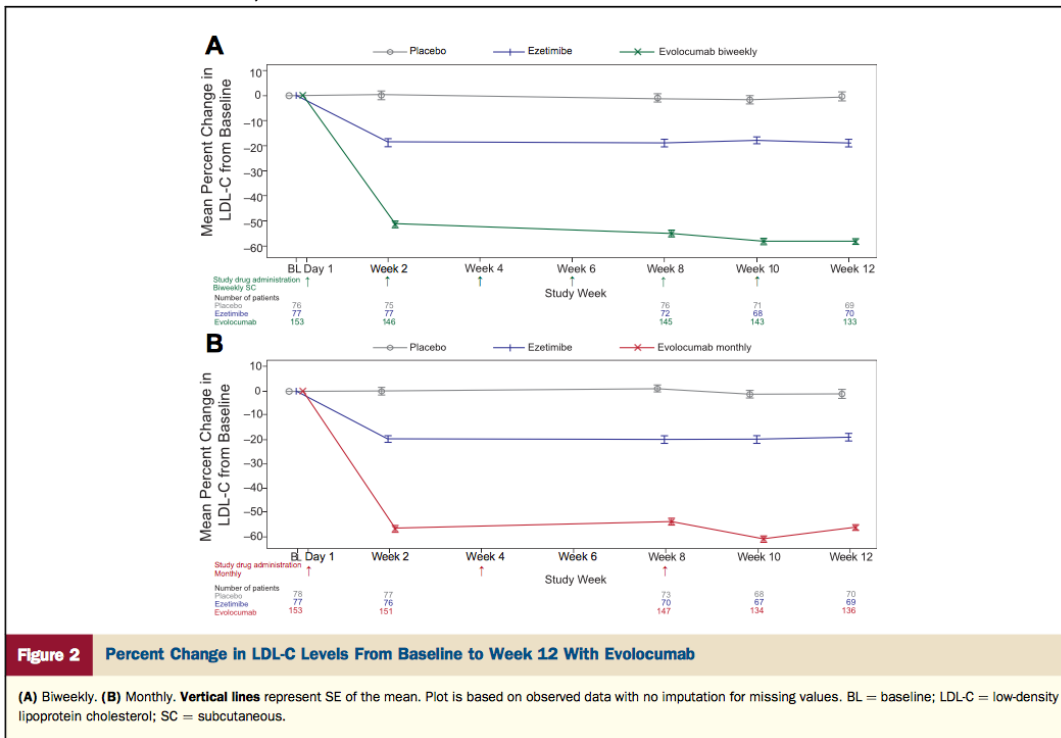
Table 1 Baseline Characteristics of Patients

	Biweekly*			Monthly		
	PBO q2w + PBO qd n ± 76	PBO q2w + EZE qd n ± 77	EVO 140 mg q2w + PBO qd n ± 153	PBO Monthly + PBO qd n ± 78	PBO Monthly + EZE qd n ± 77	EVO 420 mg Monthly + PBO qd n ± 153
Age, yrs	54 ± 10	54 ± 11	53 ± 14	53 ± 11	53 ± 13	53 ± 12
Male	28 (37)	24 (31)	49 (32)	13 (40)	25 (33)	52 (34)
Race						
White	63 (83)	63 (82)	132 (86)	63 (81)	60 (78)	129 (84)
Black	4 (5)	6 (8)	9 (6)	6 (8)	6 (8)	9 (6)
Asian	9 (12)	7 (9)	12 (8)	8 (10)	10 (13)	12 (8)
Other	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (2)
Lipid parameters						
LDL-C, mg/dl†	140 ± 21	143 ± 24	142 ± 22	144 ± 24	144 ± 23	144 ± 23
Apolipoprotein B, mg/dl	104 ± 17	107 ± 20	105 ± 17	107 ± 20	106 ± 18	108 ± 18
Lipoprotein(a), nmol/l	21 (9, 49)	28 (11, 120)	20 (7, 58)	22 (7, 62)	28 (12, 64)	28 (9, 104)
Non-HDL-C, mg/dl	167 ± 26	169 ± 29	167 ± 26	173 ± 31	169 ± 27	170 ± 27
Apolipoprotein A1, mg/dl	163 ± 36	160 ± 27	157 ± 28	156 ± 31	155 ± 31	158 ± 27
Apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 ratio	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
Triglycerides, mg/dl	114 (83, 178)	113 (84, 158)	112 (82, 148)	118 (86, 179)	117 (90, 159)	119 (83, 169)
HDL-C, mg/dl	57 (44, 77)	59 (47, 70)	53 (45, 67)	54 (45, 66)	54 (42, 68)	57 (47, 66)
VLDL-C, mg/dl	23 (17, 34)	23 (17, 32)	23 (17, 30)	24 (17, 36)	24 (18, 32)	24 (17, 34)
TC/HDL-C ratio	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1
Free PCSK9, ng/ml	281 ± 89	270 ± 94	272 ± 81	270 ± 82	265 ± 94	274 ± 84
Cardiovascular risk factors						
Current cigarette use	6 (8)	11 (14)	13 (9)	8 (10)	15 (20)	19 (12)
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	1 (1)	0	0
Hypertension	12 (16)	19 (25)	53 (35)	19 (24)	23 (30)	50 (33)
Family history of premature CHD	4 (5)	10 (13)	20 (13)	2 (3)	7 (9)	18 (12)
Low HDL-C‡	20 (26)	14 (18)	36 (24)	21 (27)	26 (34)	31 (20)
≥2 CV risk factors	8 (11)	9 (12)	28 (18)	9 (12)	20 (26)	29 (19)
Risk factors for metabolic syndrome						
Increased waist circumference‡	33 (43)	43 (56)	85 (56)	45 (58)	43 (56)	65 (43)
Triglycerides ≥150 mg/dl	26 (34)	21 (27)	37 (24)	25 (32)	23 (30)	48 (31)
Low HDL-C‡	20 (26)	14 (18)	36 (24)	21 (27)	26 (34)	31 (20)
Systolic blood pressure ≥130 mm Hg or diastolic blood pressure ≥85 mm Hg or hypertension	34 (45)	44 (57)	93 (61)	41 (53)	43 (56)	88 (58)
Fasting glucose ≥110 mg/dl	12 (16)	19 (25)	30 (20)	22 (28)	14 (18)	31 (20)
Patients with baseline metabolic syndrome (≥3 risk factors)	18 (24)	26 (34)	52 (34)	28 (36)	24 (31)	39 (26)
Blood pressure, mm Hg						
Systolic	125 ± 15	127 ± 13	128 ± 14	125 ± 12	126 ± 14	125 ± 13
Diastolic	77 ± 10	80 ± 9	80 ± 9	80 ± 9	79 ± 8	78 ± 9
Glucose, mg/dl	92 ± 9	94 ± 10	93 ± 8	95 ± 11	92 ± 10	94 ± 10

Values are n (%), mean ± SD, or median (Q1, Q3). *Every 2 weeks. †Calculated LDL-C was replaced by ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available, when calculated LDL-C was <40 mg/dl or triglycerides were >400 mg/dl. ‡Defined as ≥102 cm for non-Asian men, ≥88 cm for non-Asian women, ≥90 cm for Asian men, and ≥80 cm for Asian women. §Baseline of <40 mg/dl in men and <50 mg/dl in women.

CHD = coronary heart disease; CV = cardiovascular; EVO = evolocumab; EZE = ezetimibe; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PBO = placebo; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; q2w = every 2 weeks; qd = daily; TC = total cholesterol; VLDL-C = very-low-density lipoprotein cholesterol.

Etude MENDEL-2, efficacité :



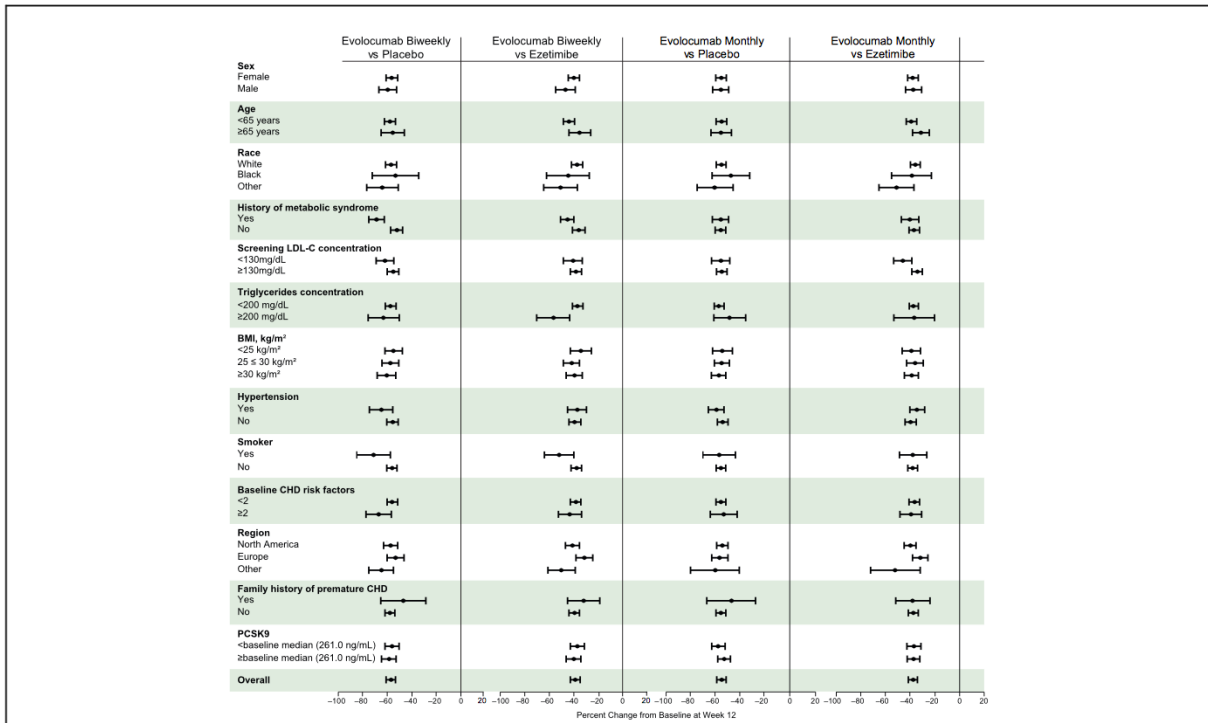


Figure 4 Treatment Differences of Percent Change in LDL-C Levels From Baseline to Week 12 With Evolocumab Administered Biweekly and Monthly Versus Placebo or Ezetimibe According to Subgroups of Patients

When the calculated LDL-C level was <40 mg/dl or triglycerides were >400 mg/dl, calculated LDL-C was replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available. Least-squares mean differences and 95% CI are from the repeated-measures model. No imputation was used for missing values. BMI = body mass index; CHD = coronary heart disease; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; other abbreviations as in Figure 2.

Table 2 Lipid Efficacy Outcomes Averaged at Weeks 10 and 12 and at Week 12

	Biweekly			Monthly		
	PBO q2w + PBO qd (n = 76)	PBO q2w + EZE qd (n = 77)	EVO 140 mg q2w + PBO qd (n = 153)	PBO Monthly + PBO qd (n = 78)	PBO Monthly + EZE qd (n = 77)	EVO 420 mg Monthly + PBO qd (n = 153)
LDL-C						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12*	-0.4 (-3.3, 2.4)	-17.5 (-20.4, -14.7)	-56.9 (-59.0, -54.8)	-1.4 (-4.1, 1.3)	-19.1 (-21.9, -16.4)	-58.8 (-60.8, -56.8)
Treatment difference vs. placebo			-56.5 (-60.0, -53.0)			-57.4 (-60.7, -54.1)
Treatment difference vs. ezetimibe			-39.4 (-42.9, -35.9)			-39.7 (-43.0, -36.4)
% Change from baseline, week 12*	0.1 (-3.2, 3.4)	-17.8 (-21.0, -14.5)	-57.0 (-59.5, -54.6)	-1.3 (-4.4, 1.7)	-18.6 (-21.6, -15.5)	-56.1 (-58.3, -53.9)
Treatment difference vs. placebo			-57.1 (-61.1, -53.1)			-54.8 (-58.5, -51.1)
Treatment difference vs. ezetimibe			-39.3 (-43.3, -35.3)			-37.6 (-41.2, -33.9)
Adjusted† p value vs. placebo			<0.001			<0.001
Adjusted† p value vs. ezetimibe			<0.001			<0.001
Other lipid parameters						
Apolipoprotein B						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	0.05 (-2.9, 3.0)	-13.5 (-16.5, -10.5)	-47.0 (-49.3, -44.8)	1.5 (-1.2, 4.3)	-14.8 (-17.6, -11.9)	-49.4 (-51.4, -47.4)
Treatment difference vs. placebo			-47.1 (-50.7, -43.5)			-50.9 (-54.3, -47.6)
Treatment difference vs. ezetimibe			-33.6 (-37.2, -30.0)			-34.6 (-38.0, -31.3)
% Change from baseline, week 12	0.6 (-2.5, 3.7)	-13.2 (-16.3, -10.1)	-47.2 (-49.5, -44.9)	1.8 (-1.2, 4.9)	-14.0 (-17.1, -11.0)	-46.6 (-48.8, -44.4)
Treatment difference vs. placebo			-47.8 (-51.6, -44.1)			-48.4 (-52.1, -44.8)
Treatment difference vs. ezetimibe			-34.0 (-37.8, -30.3)			-32.6 (-36.2, -28.9)
Adjusted† p value vs. placebo			<0.001			<0.001
Adjusted† p value vs. ezetimibe			<0.001			<0.001
Lipoprotein (a)‡						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	0.1 (-11.1, 11.5)	0.0 (-9.6, 10.3)	-18.4 (-37.5, 0.0)	0.0 (-11.8, 8.3)	-2.1 (-18.2, 5.6)	-19.2 (-38.8, -4.8)
Treatment difference vs. placebo			-18.5 (-25.3, -11.7)			-19.2 (-23.2, -15.3)
Treatment difference vs. ezetimibe			-18.4 (-24.4, -12.4)			-17.2 (-23.2, -11.1)
% Change from baseline, week 12	0.0 (-8.5, 17.5)	0.0 (-9.1, 12.5)	-20.4 (-39.5, 0.0)	0.0 (-10.5, 8.1)	-2.1 (-17.2, 8.3)	-17.8 (-38.5, 0.0)
Treatment difference vs. placebo			-20.4 (-27.8, -13.1)			-17.8 (-24.5, -11.1)
Treatment difference vs. ezetimibe			-20.4 (-28.1, -12.7)			-15.8 (-24.4, -7.1)
Adjusted† p value vs. placebo			<0.001			<0.001
Adjusted† p value vs. ezetimibe			<0.001			<0.001
Non-HDL-C						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-1.4 (-4.1, 1.2)	-14.6 (-17.3, 12.0)	-50.2 (-52.2, -48.3)	1.3 (-1.1, 3.8)	-16.5 (-19.0, -14.0)	-52.0 (-53.7, -50.2)
Treatment difference vs. placebo			-48.8 (-52.0, -45.6)			-53.3 (-56.2, -50.3)
Treatment difference vs. ezetimibe			-35.6 (-38.8, -32.4)			-35.5 (-38.4, -32.5)
% Change from baseline, week 12	-0.3 (-3.2, 2.6)	-14.9 (-17.8, -12.0)	-50.1 (-52.3, -48.0)	1.5 (-1.2, 4.2)	-16.5 (-19.2, -13.7)	-49.7 (-51.7, -47.7)
Treatment difference vs. placebo			-49.8 (-53.3, -46.3)			-51.2 (-54.5, -47.9)
Treatment difference vs. ezetimibe			-35.2 (-38.7, -31.7)			-33.2 (-36.5, -29.9)
Adjusted† p value vs. placebo			<0.001			<0.001
Adjusted† p value vs. ezetimibe			<0.001			<0.001

Table 2 Continued

	Biweekly			Monthly		
	PBO q2w + PBO qd (n = 76)	PBO q2w + EZE qd (n = 77)	EVO 140 mg q2w + PBO qd (n = 153)	PBO Monthly + PBO qd (n = 78)	PBO Monthly + EZE qd (n = 77)	EVO 420 mg Monthly + PBO qd (n = 153)
Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	1.0 (-2.3, 4.3)	-13.4 (-16.7, -10.1)	-48.1 (-50.6, -45.7)	3.9 (0.4, 7.3)	-14.5 (-18.0, -11.0)	-51.1 (-53.6, -48.6)
Treatment difference vs. placebo			-49.1 (-53.1, -45.1)			-55.0 (-59.1, -50.8)
Treatment difference vs. ezetimibe			-34.7 (-38.7, -30.7)			-36.6 (-40.8, -32.4)
% Change from baseline, week 12	1.1 (-2.4, 4.6)	-12.7 (-16.2, -9.2)	-48.5 (-51.0, -45.9)	4.5 (0.8, 8.3)	-14.3 (-18.1, -10.5)	-48.3 (-51.0, -45.5)
Treatment difference vs. placebo			-49.6 (-53.8, -45.4)			-52.8* (-57.3, -48.3)
Treatment difference vs. ezetimibe			-35.8 (-40.0, -31.6)			-34.0 (-38.5, -29.5)
Adjusted [†] p value vs. placebo			<0.001			<0.001
Adjusted [†] p value vs. ezetimibe			<0.001			<0.001
Triglycerides[‡]						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-3.9 (-18.9, 11.2)	-1.5 (-15.0, 18.4)	-9.2 (-24.2, 11.0)	4.9 (-12.7, 31.7)	-4.0 (-17.7, 10.4)	-15.7 (-28.2, 6.4)
Treatment difference vs. placebo			-5.3 (-13.3, 2.7)			-20.6 (-31.0, -10.2)
Treatment difference vs. ezetimibe			-7.7 (-16.9, 1.5)			-11.7 (-21.2, -2.3)
% Change from baseline, week 12	-1.9 (-18.6, 11.5)	0.0 (-13.3, 17.5)	-8.1 (-26.1, 10.1)	2.0 (-16.6, 33.8)	-2.4 (-19.34, 12.9)	-15.6 (-30.0, 1.5)
Treatment difference vs. placebo			-6.2 (-16.4, 4.0)			-17.7 (-21.7, -8.6)
Treatment difference vs. ezetimibe			-8.1 (-17.5, 1.3)			-13.2 (-21.7, -4.8)
Adjusted [†] p value vs. placebo			0.72			<0.001
Adjusted [†] p value vs. ezetimibe			0.027			0.044
HDL-C[‡]						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-1.6 (-8.4, 5.0)	-0.9 (-10.1, 7.3)	3.9 (-1.4, 11.6)	-4.7 (-10.6, -0.6)	0.0 (-7.0, 8.7)	3.8 (-2.6, 11.9)
Treatment difference vs. placebo			5.5 (2.2, 8.8)			8.5 (5.5, 11.4)
Treatment difference vs. ezetimibe			4.8 (0.9, 8.8)			3.8 (-0.8, 8.4)
% Change from baseline, week 12	-1.2 (-9.1, 6.1)	-2.8 (-8.6, 8.7)	4.8 (-2.9, 12.8)	-5.3 (-11.3, 2.3)	-1.5 (-6.7, 8.2)	4.1 (-2.7, 11.2)
Treatment difference vs. placebo			5.9 (1.7, 10.2)			9.3 (5.3, 13.3)
Treatment difference vs. ezetimibe			7.6 (3.1, 12.0)			5.5 (2.2, 8.8)
Adjusted [†] p value vs. placebo			0.007			<0.001
Adjusted [†] p value vs. ezetimibe			0.013			0.044
VLDL-C[‡]						
% Change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-3.8 (-19.2, 10.0)	-2.7 (-16.5, 16.7)	-8.4 (-25.4, 10.9)	4.2 (-13.6, 27.9)	-3.3 (-20.0, 9.5)	-16.2 (-28.0, 5.5)
Treatment difference vs. placebo			-4.6 (-11.3, 2.1)			-20.4 (-30.1, -10.7)
Treatment difference vs. ezetimibe			-5.7 (-14.1, 2.7)			-12.8 (-22.1, -3.5)
% Change from baseline, week 12	-1.6 (-20.0, 10.5)	-0.9 (-12.3, 12.9)	-9.5 (-26.8, 10.3)	0.0 (-16.7, 33.3)	-3.6 (-19.2, 14.3)	-16.3 (-30.7, 2.5)
Treatment difference vs. placebo			-7.9 (-18.8, 2.9)			-16.3 (-25.6, -7.0)
Treatment difference vs. ezetimibe			-8.6 (-18.1, 0.9)			-12.7 (-20.9, -4.5)
Adjusted [†] p value vs. placebo			0.72			<0.001
Adjusted [†] p value vs. ezetimibe			0.082			0.044

Table 2 Continued

	Biweekly			Monthly		
	PBO q2w + PBO qd (n = 76)	PBO q2w + EZE qd (n = 77)	EVO 140 mg q2w + PBO qd (n = 153)	PBO Monthly + PBO qd (n = 78)	PBO Monthly + EZE qd (n = 77)	EVO 420 mg Monthly + PBO qd (n = 153)
LDL-C achievement <70 mg/dl, n (%)						
Mean of weeks 10 and 12	0	1 (1.3)	103 (73.6)	0	2 (2.8)	107 (71.3)
Treatment difference vs. placebo			73.6 (64.4, 80.2)			71.3 (62.2, 78.0)
Treatment difference vs. ezetimibe			72.2 (62.4, 78.9)			68.6 (58.3, 75.5)
Week 12	1 (1.4)	1 (1.4)	97 (72.9)	0	1 (1.4)	89 (65.4)
Treatment difference vs. placebo			71.5 (61.2, 78.4)			65.4 (55.6, 72.9)
Treatment difference vs. ezetimibe			71.5 (61.3, 78.4)			64.0 (53.5, 71.6)
Adjusted [†] p value vs. placebo			<0.001			<0.001
Adjusted [†] p value vs. ezetimibe			<0.001			<0.001

*Coprimary endpoint. †Multiplicity adjustment was based on a combination of sequential testing, the Hochberg procedure, and the fallback procedure to control the overall significance level for all primary and secondary endpoints. Data are least-squares mean (95% CI). ‡Median (Q1, Q3) treatment difference. Calculated LDL-C was replaced by ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available, when calculated LDL-C was <40 mg/dl or triglycerides were >400 mg/dl. Least-squares mean from the repeated-measures model including treatment group, stratification factor, scheduled visit, and interaction of treatment with scheduled visits as covariates. Abbreviations as in Table 1.

Etude MENDEL-2, principaux effets indésirables :

Table 3 Adverse Events

	Placebo		Ezetimibe		Evolocumab	
	PBO q2w + PBO qd (n = 76)	PBO Monthly + PBO qd (n = 78)	PBO q2w + EZE qd (n = 77)	PBO Monthly + EZE qd (n = 77)	EVO 140 mg q2w + PBO qd (n = 153)	EVO 420 mg Monthly + PBO qd (n = 153)
Treatment emergent AEs						
Any	34 (45)	34 (44)	35 (46)	35 (46)	73 (48)	61 (40)
Serious*	0	1 (1)	0	1 (1)	3 (2)	1 (1)
Leading to discontinuation of study drug	3 (4)	3 (4)	4 (5)	1 (1)	4 (3)	3 (2)
Treatment-related serious†	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
Deaths	0	0	0	0	0	0
Common treatment-emergent AEs‡						
Headache	3 (4)	1 (1)	4 (5)	1 (1)	5 (3)	5 (3)
Diarrhea	5 (7)	1 (1)	2 (3)	1 (1)	4 (3)	5 (3)
Nasopharyngitis	1 (1)	2 (3)	4 (5)	2 (3)	3 (2)	3 (2)
Muscle and liver function labs						
Creatine kinase >5 × ULN	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)
Creatine kinase >10 × ULN	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	0
ALT or AST >3 × ULN‡	2 (3)	3 (4)	1 (1)	0	3 (2)	0
ALT or AST >5 × ULN	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	0
Total bilirubin at week 12, µmol/l	7.3 ± 3.4	8.3 ± 4.4	8.0 ± 4.1	8.2 ± 4.8	7.8 ± 3.9	7.5 ± 4.1
Potential muscle events 						
Myalgia	1 (1)	2 (3)	2 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
Musculoskeletal pain	2 (3)	0	0	1 (1)	3 (2)	0
Potential injection-site reactions 						
Erythema	0	3 (4)	1 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (1)
Pain	0	2 (3)	0	1 (1)	2 (1)	3 (2)
Bruising	0	2 (3)	2 (3)	1 (1)	3 (2)	0
Antibodies						
Binding	NA	NA	NA	NA	0	0
Neutralizing	NA	NA	NA	NA	0	0
Neurocognitive AEs¶	0	0	0	0	0	0

Values are n (%) or mean ± SD. *Defined as fatal, life threatening, requiring or prolonging hospital admission, causing persistent or substantial disability, incapacity, or a congenital anomaly or birth defect. †Treatment-related AEs were those considered possibly related to the study drug by the investigator. ‡Reported in ≥5% of patients in one or more treatment arms. §Elevated levels led to study drug discontinuation in 1 placebo and 1 evolocumab patient. ||Searched using standard Medical Dictionary for Regulatory Activities queries with a broad search strategy; reported in ≥3% of patients in one or more treatment arms. ¶Searched using HLTG terms: delirium (including confusion); cognitive and attention disorders and disturbances; dementia and amnesic conditions; disturbances in thinking and perception; mental impairment disorders.

AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; NA = not applicable; ULN = upper limit of normal; other abbreviations as in Table 1.

Annexe XX ^[87] : GAUSS-2

Etude GAUSS-2, caractéristiques des patients :

Table 1	Baseline Characteristics			
	Ezetimibe QD + PBO Q2W (n = 51)	Evolocumab 140 mg Q2W + PBO QD (n = 103)	Ezetimibe QD + PBO QM (n = 51)	Evolocumab 420 mg QM + PBO QD (n = 102)
Age, yrs	62 ± 10	61 ± 10	60 ± 9	63 ± 10
Male	24 (47)	57 (55)	29 (57)	56 (55)
Race				
White	49 (96)	94 (91)	46 (90)	98 (96)
Black	0	3 (3)	1 (2)	3 (3)
Lipid parameters				
LDL-C, mg/dl	195 ± 64	192 ± 57	195 ± 52	192 ± 61
Apolipoprotein B, mg/dl	140 ± 37	140 ± 32	140 ± 31	133 ± 32
Lipoprotein(a), nmol/l	57 (22, 205)	39 (10, 101)	26 (7, 181)	31 (9, 80)
Apolipoprotein A-I, mg/dl	154 ± 34	149 ± 29	144 ± 23	153 ± 24
HDL-C, mg/dl	52 ± 18	51 ± 16	48 ± 11	54 ± 16
Free PCSK9, ng/ml	317 ± 125	285 ± 80	295 ± 98	266 ± 95
Statin-related history				
No. of intolerable statins				
2	25 (49)	46 (45)	17 (33)	50 (49)
3	13 (26)	37 (36)	22 (43)	32 (31)
≥4	13 (25)	20 (19)	12 (24)	20 (20)
Worst muscle-related side effect*				
Myalgia	40 (78)	80 (78)	45 (88)	81 (79)
Myositis	11 (22)	20 (19)	4 (8)	19 (19)
Rhabdomyolysis	0	2 (2)	2 (4)	2 (2)
Lipid-lowering therapy at baseline				
Any	15 (29)	34 (33)	16 (31)	37 (36)
Rosuvastatin	6 (12)	10 (10)	2 (4)	9 (9)
Simvastatin	0	1 (1)	3 (6)	3 (3)
Atorvastatin	1 (2)	1 (1)	2 (4)	2 (2)
Other statin	2 (4)	7 (7)	3 (6)	3 (3)
Cardiovascular risk factors				
Current cigarette use	5 (10)	12 (12)	4 (8)	3 (3)
Type 2 diabetes mellitus	11 (22)	20 (19)	16 (31)	15 (15)
Hypertension	30 (59)	57 (55)	38 (75)	56 (55)
Family history of premature CHD†	10 (20)	31 (30)	22 (43)	36 (35)
Low HDL-C‡	18 (35)	37 (36)	18 (35)	29 (28)
≥2 CV risk factors	20 (39)	54 (52)	35 (69)	38 (37)
NCEP risk categories§				
High	32 (63)	51 (50)	32 (63)	58 (57)
Moderately high	5 (10)	16 (16)	8 (16)	16 (16)
Moderate	9 (18)	20 (19)	8 (16)	16 (16)
Lower	5 (10)	16 (16)	3 (6)	12 (12)

Values are mean ± SD or n (%), unless otherwise noted. *Data are missing for 1 patient in the evolocumab Q2W arm; myalgia, muscle symptoms without creatine kinase (CK) elevation; myositis, muscle symptoms with CK elevation; rhabdomyolysis, muscle symptoms with marked CK elevation. †CHD in male first-degree relative at <55 years of age or in female first-degree relative at <65 years of age. ‡Defined as <40 mg/dl in men and <50 mg/dl in women. §Risk category definitions: high (diagnosed CHD or risk equivalent); moderately high (2 or more risk factors and Framingham risk score 10% to 20%); moderate (2 or more risk factors and Framingham risk score <10%); and lower (0 or 1 risk factor).

CHD = coronary heart disease; CV = cardiovascular; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; IQR = interquartile range; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; NCEP = National Cholesterol Education Program; PBO = placebo; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Q2W = every 2 weeks; QD = daily; QM = monthly.

Etude GAUSS-2, efficacité :

Table 2	Efficacy Outcomes			
	Ezetimibe QD + PBO Q2W (n = 51)	Evolocumab 140 mg Q2W + PBO QD (n = 103)	Ezetimibe QD + PBO QM (n = 51)	Evolocumab 420 mg QM + PBO QD (n = 102)
LDL-C, %				
% change from baseline, mean of weeks 10 and 12*	-19.2 (-23.9, -14.5)	-56.1 (-59.7, -52.5)	-16.6 (-20.6, -12.6)	-55.3 (-58.3, -52.3)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-36.9 (-42.3, -31.6)		-38.7 (-43.1, -34.3)
% change from baseline, week 12*	-18.1 (-23.1, -13.1)	-56.1 (-59.9, -52.4)	-15.1 (-19.3, -10.9)	-52.6 (-55.7, -49.5)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-38.1 (-43.7, -32.4)		-37.6 (-42.2, -32.9)
LDL-C, mg/dl				
Change from baseline, mean of weeks 10 and 12, mg/dl	-39.1 (-49.3, -29.0)	-105.4 (-113.1, -97.7)	-33.0 (-41.9, -24.1)	-103.6 (-110.2, -96.9)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-66.3 (-77.9, -54.7)		-70.6 (-80.5, -60.7)
Change from baseline, week 12, mg/dl	-36.2 (-46.9, -25.5)	-106.0 (-114.0, -97.9)	-30.2 (-39.5, -20.9)	-99.0 (-105.9, -92.1)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-69.7 (-82.0, -57.5)		-68.8 (-79.2, -58.4)
Other lipid parameters				
Apolipoprotein B				
% change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-13.7 (-17.9, -9.4)	-45.9 (-49.2, -42.6)	-11.0 (-15.4, -6.7)	-46.0 (-49.3, -42.7)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-32.2 (-36.9, -27.5)		-35.0 (-39.6, -30.4)
% change from baseline, week 12	-13.0 (-17.5, -8.4)	-45.8 (-49.4, -42.3)	-10.0 (-14.6, -5.4)	-43.1 (-46.5, -39.7)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-32.9 (-38.0, -27.7)		-33.1 (-38.0, -28.2)
Lipoprotein(a)				
% change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-2.3 (-8.9, 4.3)	-26.2 (-31.4, -21.0)	1.6 (-6.4, 9.5)	-23.7 (-29.6, -17.9)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-23.9 (-31.3, -16.5)		-25.3 (-33.8, -16.8)
% change from baseline, week 12	-1.7 (-8.8, 5.3)	-27.0 (-32.5, -21.5)	5.8 (-4.3, 15.9)	-22.1 (-29.3, -14.8)
Treatment difference vs. ezetimibe†		-25.3 (-33.3, -17.3)		-27.9 (-39.2, -16.6)
HDL-C				
% change from baseline, mean of weeks 10 and 12	0.3 (-3.6, 4.2)	5.5 (2.5, 8.5)	1.4 (-2.6, 5.5)	7.2 (4.2, 10.2)
Treatment difference vs. ezetimibe		5.2 (0.7, 9.6)		5.7 (1.2, 10.2)
% change from baseline, week 12	1.8 (-2.6, 6.2)	5.3 (2.0, 8.6)	1.6 (-2.7, 6.0)	6.5 (3.3, 9.7)
Treatment difference vs. ezetimibe		3.6 (-1.5, 8.6)		4.8 (-0.2, 9.8)
Apolipoprotein A-I				
% change from baseline, mean of weeks 10 and 12	-0.1 (-3.4, 3.3)	5.4 (2.7, 8.1)	2.6 (-1.1, 6.2)	5.3 (2.5, 8.0)
Treatment difference vs. ezetimibe		5.5 (1.7, 9.2)		2.7 (-1.2, 6.5)
% change from baseline, week 12	1.1 (-2.4, 4.6)	5.2 (2.4, 7.9)	3.2 (-0.9, 7.2)	5.5 (2.5, 8.5)
Treatment difference vs. ezetimibe		4.1 (0.1, 8.0)		2.3 (-2.1, 6.8)
LDL-C achievement <70 mg/dl				
Mean of weeks 10 and 12	1 (2.0)	46 (45.5)	0	42 (42.0)
Treatment difference vs. ezetimibe,† %		43.5 (30.9, 53.4)		42.0 (30.3, 51.8)
Week 12	1 (2.0)	49 (50.0)	0	36 (37.5)
Treatment difference vs. ezetimibe,† %		48.0 (35.0, 57.8)		37.5 (25.5, 47.5)
PCSK9				
% change from baseline, week 10	-6.4 ± 38.4	-61.8 ± 31.2	7.9 ± 61.9	-93.9 ± 17.0
% change from baseline, week 12	1.1 ± 30.0	-61.1 ± 33.8	0.7 ± 60.0	-27.2 ± 163.9

Values are mean ± SD or least squares mean (95% confidence interval) unless otherwise specified. Least squares mean is from the repeated measures model, including covariates of stratification factors, treatment group, scheduled visit, and interaction of treatment with scheduled visits. *Co-primary endpoint. †Adjusted p value versus ezetimibe <0.001; multiplicity adjustments within each dose frequency were used to control for the overall significance level for all primary and secondary endpoints.

Abbreviations as in Table 1.

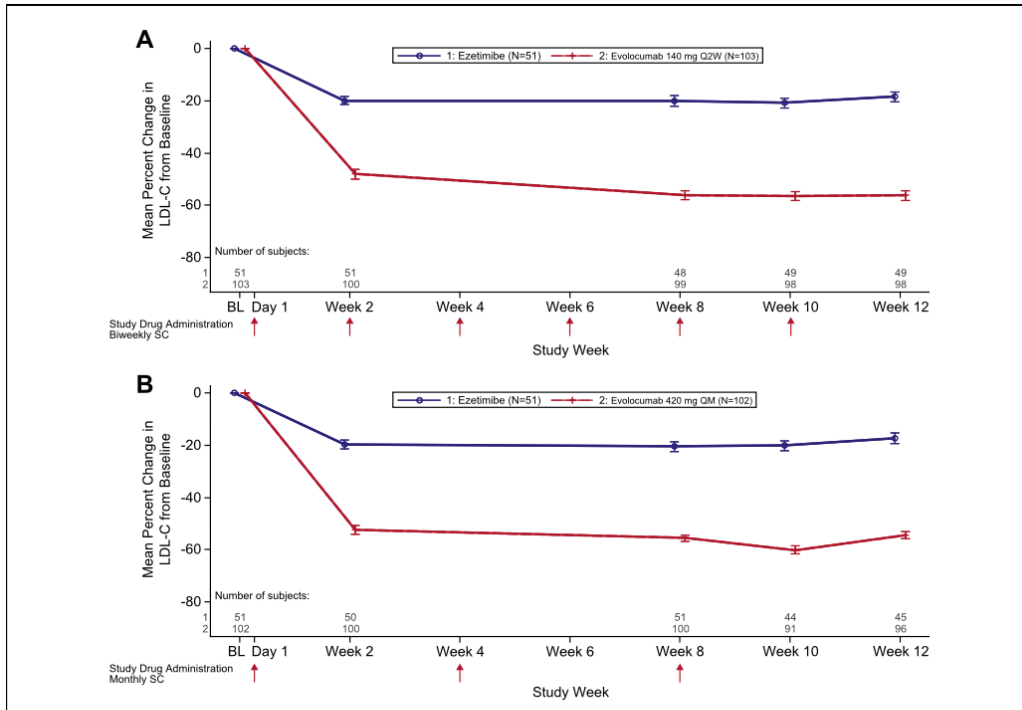


Figure 1 Mean Percent Change in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration from Baseline to Week 12 in Patients Who Received Evolocumab

Patients who received evolocumab **(A)** every 2 weeks and **(B)** monthly. Vertical lines represent SE around the mean. No imputation was used for missing data; the plot is based on observed values. BL = baseline; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Q2W = every 2 weeks; QM = monthly; SC = subcutaneous.

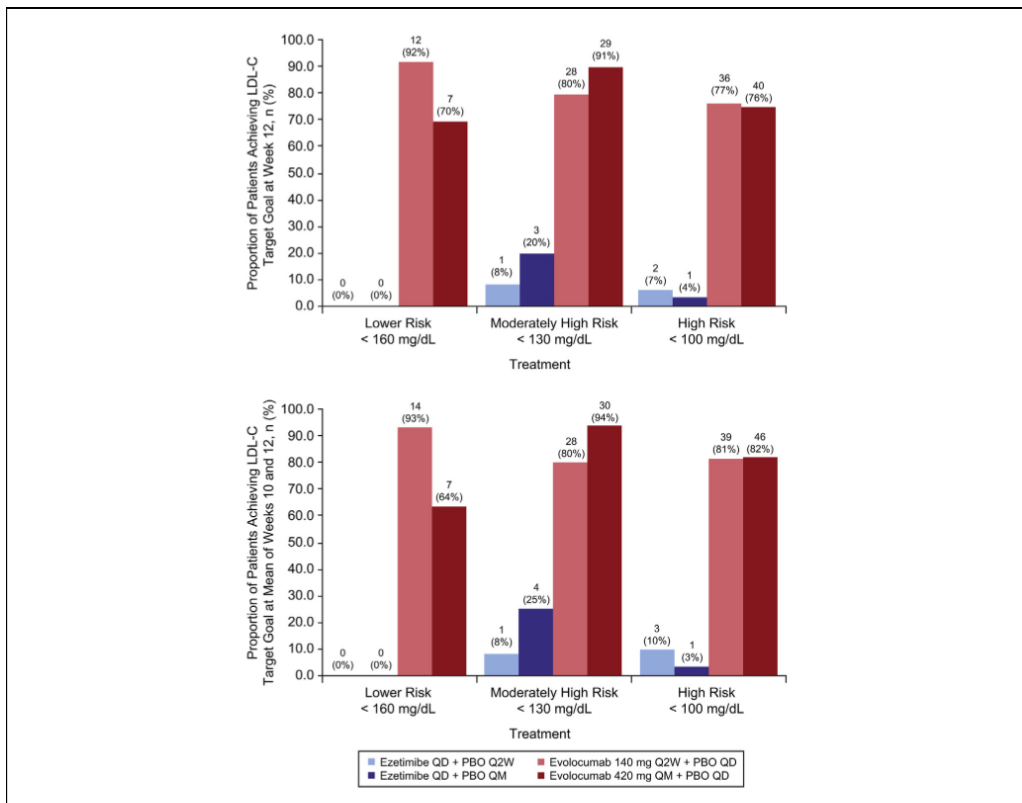


Figure 2 Percentage of Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal at Week 12 and at Mean of Weeks 10 and 12 Stratified by National Cholesterol Education Program Risk Category

Rates based on patients with observed values and LDL-C above target goal at baseline. National Cholesterol Education Program (NCEP) risk categories are defined as high (diagnosed coronary heart disease or risk equivalent), moderately high (2 or more risk factors and Framingham risk score $\leq 20\%$), and lower (0 or 1 risk factor). PBO = placebo; other abbreviations as in Figure 1.

Etude GAUSS-2, principaux effets indésirables :

Table 3 Adverse Events

Event	Ezetimibe			Evolocumab		
	QD + PBO Q2W (n = 51)	QD + PBO QM (n = 51)	All (N = 102)	140 mg Q2W + PBO QD (n = 103)	420 mg QM + PBO QD (n = 102)	All (N = 205)
Treatment emergent						
Any	35 (69)	39 (77)	74 (73)	63 (61)	72 (71)	135 (66)
Serious	1 (2)	3 (6)	4 (4)*	5 (5)	1 (1)	6 (3)†
Leading to discontinuation of investigational product	4 (8)	9 (18)	13 (13)	6 (6)	11 (11)	17 (8)
Deaths	0	0	0	0	0	0
Common treatment emergent‡						
Headache	3 (6)	6 (12)	9 (9)	4 (4)	12 (12)	16 (8)
Myalgia	7 (14)	11 (22)	18 (18)	7 (7)	9 (9)	16 (8)
Pain in extremity	0	1 (2)	1 (1)	2 (2)	12 (12)	14 (7)
Muscle spasms	3 (6)	1 (2)	4 (4)	5 (5)	8 (8)	13 (6)
Fatigue	4 (8)	6 (12)	10 (10)	3 (3)	6 (6)	9 (4)
Nausea	2 (4)	5 (10)	7 (7)	3 (3)	6 (6)	9 (4)
Nasopharyngitis	3 (6)	0	3 (3)	5 (5)	2 (2)	7 (3)
Diarrhea	3 (6)	4 (8)	7 (7)	3 (3)	2 (2)	5 (2)
Injection site erythema	0	3 (6)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	4 (2)
Paraesthesia	1 (2)	4 (8)	5 (5)	0	2 (2)	2 (1)
Influenza	3 (6)	0	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)
Pruritus	1 (2)	3 (6)	4 (4)	0	0	0
Abnormal laboratory tests						
CK >5 × ULN	3 (6)	0	3 (3)	0	2 (2)	2 (1)
CK >10 × ULN	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0
ALT or AST >3 × ULN	0	0	0	0	0	0
Muscle-related SMQ						
Myositis	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
Myalgia	7 (14)	11 (22)	18 (18)	7 (7)	9 (9)	16 (8)
Musculoskeletal pain	1 (2)	2 (4)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	3 (2)
Muscular weakness	0	1 (2)	1 (1)	2 (2)	0	2 (1)
Increased plasma creatinine	0	0	0	2 (2)	0	2 (1)
Blood CK increased	0	1 (2)	1 (1)	2 (2)	0	2 (1)
Potential injection site reactions‡	1 (2)	7 (14)	8 (8)	3 (3)	3 (3)	6 (3)
Anti-evolocumab antibodies						
Binding	NA	NA	NA	0	0¶	0
Neutralizing	NA	NA	NA	0	0¶	0
Neurocognitive adverse events#						
	0	0	0	0	0	0

Values are n (%). *Gastrointestinal motility disorder (n = 1), inguinal hernia (n = 1), kidney infection (n = 1), spinal decompression (n = 1). †Increased hepatic enzymes (n = 1), back pain (n = 1), carcinoma (n = 2; bladder and neuroendocrine), lipoma (n = 1), and musculoskeletal surgery (n = 1). ‡Reported in ≥5% of patients in 1 or more treatment arms. §Searched using high-level term grouping, which includes injection site (IS) rash, IS inflammation, IS pruritus, IS reaction, and IS urticaria. ||Reactions consisted of erythema (n = 4), pain (n = 3), rash (n = 2), bruising, irritation, swelling, and urticaria (n = 1 each). ¶Data missing for 1 patient. #Searched using HLGT terms: delirium (including confusion); cognitive and attention disorders and disturbances; dementia and amnesic conditions; disturbances in thinking and perception; mental impairment disorders.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; NA = not applicable; SMQ = Standard MedDRA Queries; ULN = upper limit of normal; other abbreviations as in Table 1.

Annexe XXI ^[88] : OSLER

Etude OSLER, caractéristiques de l'étude :

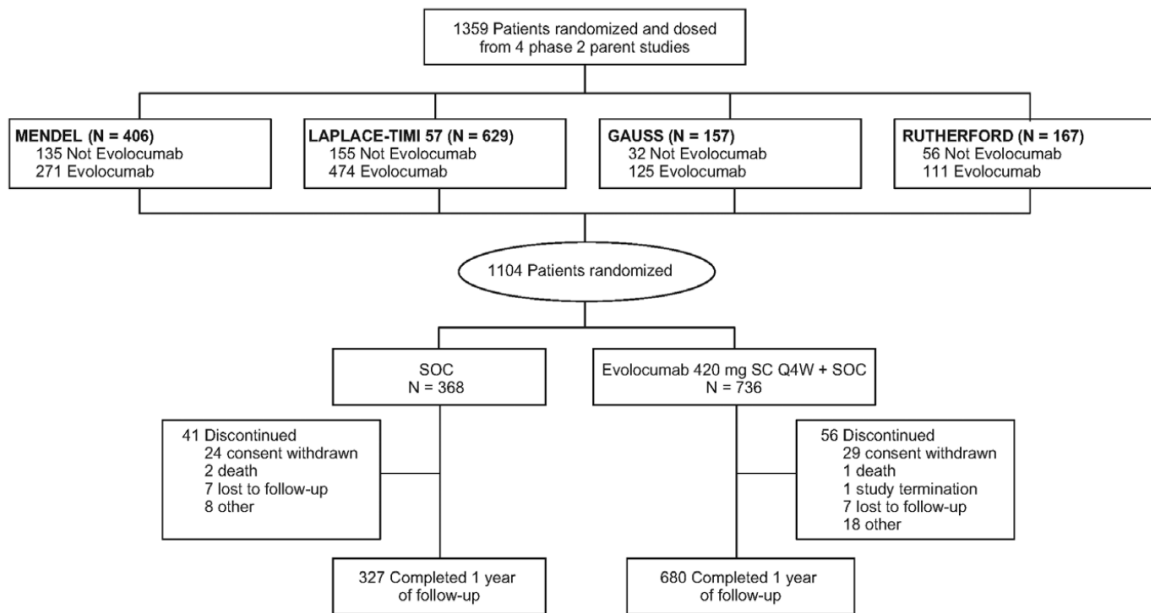


Figure 1. The Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C (OSLER): patient disposition. GAUSS indicates Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects; LAPLACE-TIMI 57, LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 57; MENDEL, Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels; Q4W, every 4 weeks; RUTHERFORD, Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder; SC, subcutaneous; and SOC, standard of care.

Etude OSLER, caractéristiques des patients :

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Characteristic	SOC (n=368)	Evolocumab 420 mg Every 4 wk+SOC (n=736)
Age, mean (SD), y	56.7 (11.7)	56.1 (11.9)
Female sex, n (%)	206 (56.0)	404 (54.9)
Race, n (%)		
White	324 (88.0)	648 (88.0)
Asian	11 (3.0)	21 (2.9)
Black	24 (6.5)	55 (7.5)
Other	9 (2.4)	12 (1.6)
Coronary artery disease, n (%) [*]	57 (15.5)	153 (20.8)
Cardiovascular risk factors, n (%)		
Current cigarette use	49 (13.3)	126 (17.1)
Type 2 diabetes mellitus	37 (10.1)	72 (9.8)
Family history of coronary heart disease [†]	96 (26.1)	201 (27.3)
Metabolic syndrome [‡]	134 (36.4)	291 (39.5)
Statin use, n (%)		
Nonintensive	123 (33.4)	273 (37.1)
Intensive [§]	90 (24.5)	205 (27.9)
Lipid parameters at the parent study baseline		
LDL-C by ultracentrifugation, mean (SD), mmol/L	3.7 (1.0)	3.6 (1.0)
LDL-C, calculated, mean (SD), mmol/L	3.7 (1.1)	3.6 (1.0)
Total cholesterol, mean (SD), mmol/L	5.8 (1.2)	5.6 (1.2)
HDL-C, mean (SD), mmol/L	1.4 (0.4)	1.4 (0.4)
Non-HDL-C, mean (SD), mmol/L	4.4 (1.2)	4.3 (1.1)
Total cholesterol/HDL-C ratio, mean (SD)	4.6 (1.7)	4.4 (1.5)
VLDL-C, median (Q1, Q3), mmol/L	0.6 (0.4, 0.8)	0.6 (0.4, 0.8)
ApoB, mean (SD), g/L	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)
ApoA1, g/L, mean (SD)	1.5 (0.3)	1.5 (0.3)
ApoB/ApoA1 ratio, mean (SD)	0.8 (0.2)	0.7 (0.2)
Triglycerides, median (Q1, Q3), mmol/L	1.4 (1.0, 1.9)	1.4 (1.1, 1.9)
Lp(a), median (Q1, Q3), nmol/L	36.0 (11.0, 115.0)	40.0 (12.0, 151.0)
Free PCSK9, mean (SD), nmol/L	5.8 (2.1)	6.1 (2.0)

ApoA1 indicates apolipoprotein A1; ApoB, apolipoprotein B; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a): lipoprotein(a); PCSK9, proprotein convertase subtilisin kexin 9 Q1, 25th percentile; Q3, 75th percentile; SD, standard deviation; SOC, standard of care; and VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol.

^{*}Based on the presence of angina, myocardial infarction, coronary artery bypass graft, or percutaneous coronary intervention.

[†]Based on presence of coronary heart disease in a first-degree relative male ≤55 years of age or female relative ≤65 year of age.

[‡]Defined as having 3 or more of the following factors: elevated waist circumference, triglycerides ≥150 mg/dL, low HDL-C (<40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women), systolic blood pressure ≥130 mmHg or diastolic blood pressure ≥85 mmHg, or hypertension.

[§]Defined as simvastatin 80 mg/d, atorvastatin ≥40 mg/d, rosuvastatin ≥20 mg/d, or any statin plus ezetimibe.

Etude OSLER, efficacité :

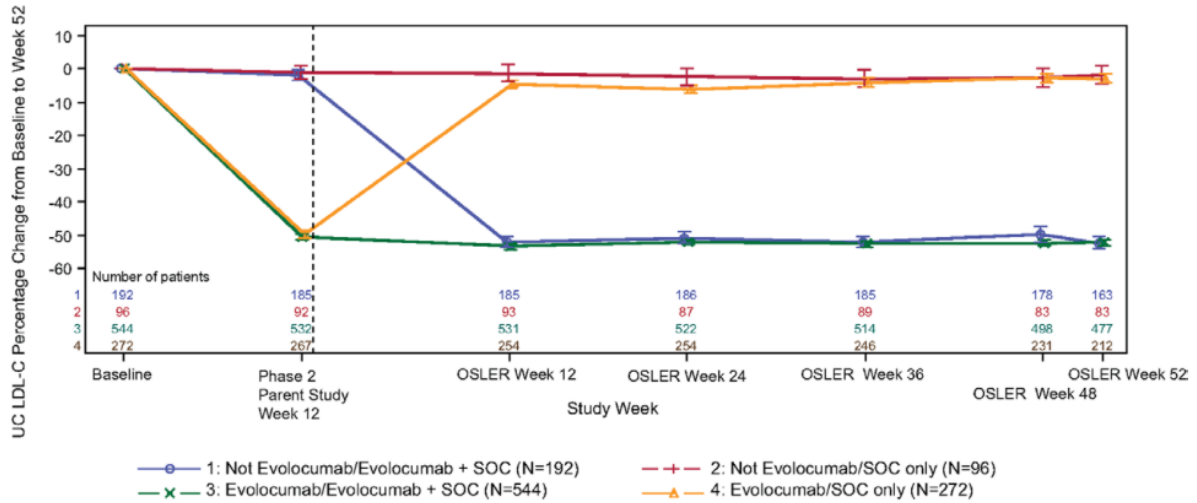


Figure 2. Ultracentrifugation low-density lipoprotein cholesterol (UC LDL-C) percentage change from the phase 2 parent study baseline to week 52. Dashed vertical line indicates time between phase 2 parent and Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C (OSLER) studies. Error bars represent standard error. Plot is based on observed data, and no imputation was used for missing values. SOC indicates standard of care.

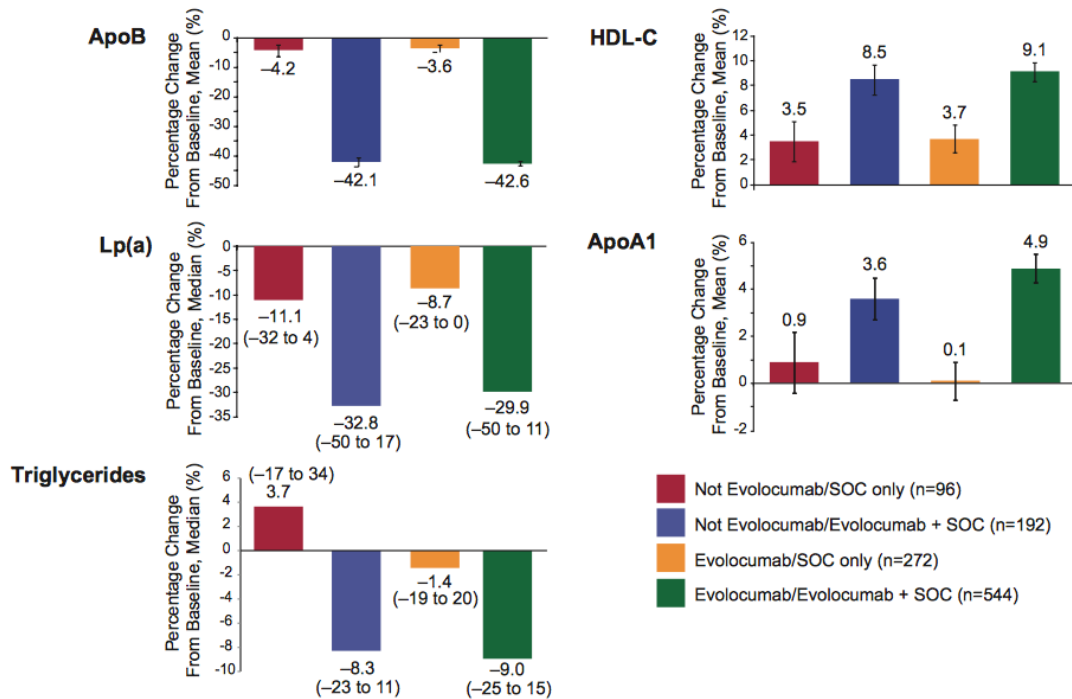


Figure 3. Percentage change from phase 2 parent study baseline at week 52 in apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein(a) [Lp(a)], triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and apolipoprotein A1 (ApoA1). The changes in lipid parameters from baseline in patients receiving evolocumab were all statistically significant ($P < 0.0001$, except for the changes in triglycerides which were $P < 0.05$). The reductions in lipid parameters were greater for patients receiving evolocumab+SOC vs. SOC alone ($P \leq 0.0002$). Error bars represent standard error. SOC indicates standard of care. Data in parentheses represent interquartile ranges.

Etude OSLER, principaux effets indésirables :

Table 3. Adverse Events and Laboratory Results

Adverse Events	Evolocumab 420 mg	
	SOC (n=368), n (%)	Every 4 wk+SOC (n=736), n (%)
Any	269 (73.1)	599 (81.4)
Serious	23 (6.3)	52 (7.1)
Leading to discontinuation of investigational product (evolocumab)	NA	27 (3.7)
Deaths	2 (0.5)	1 (0.1)
Most common adverse events		
Nasopharyngitis	36 (9.8)	90 (12.2)
Upper respiratory tract infection	28 (7.6)	57 (7.7)
Influenza	19 (5.2)	52 (7.1)
Arthralgia	16 (4.3)	51 (6.9)
Back pain	20 (5.4)	48 (6.5)
Muscle related	36 (9.8)	68 (9.2)
Injection-site reactions	NA*	38 (5.2)
Laboratory results		
ALT or AST >3×ULN at any post baseline visit	6 (1.6)	13 (1.8)
ALT or AST >5×ULN at any post baseline visit	1 (0.3)	4 (0.5)
Creatine kinase >5×ULN at any post baseline visit	7 (1.9)	7 (1.0)
Creatine kinase >10×ULN at any post baseline visit	2 (0.5)	2 (0.3)

ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NA, not applicable; SOC, standard of care; and ULN, upper limit of normal.

*Patients in the SOC group did not receive injections.

Table 5. Patient Incidence of Adjudicated Cardiovascular Clinical Events

	Evolocumab 420 mg	
	SOC (n=368), n (%)	Every 4 wk+SOC (n=736), n (%)
Patients with any positively adjudicated cardiovascular clinical event	8 (2.2)	9 (1.2)
Death	2 (0.5)	1 (0.1)
Myocardial infarction (fatal and nonfatal)	3 (0.8)	0 (0.0)
Hospitalization for unstable angina	2 (0.5)	2 (0.3)
Revascularization	4 (1.1)	6 (0.8)
Cerebrovascular event	1 (0.3)	3 (0.4)
Transient ischemic attack	1 (0.3)	2 (0.3)
Ischemic stroke	0 (0.0)	1 (0.1)
Hemorrhagic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)
Hospitalization for heart failure	1 (0.3)	0 (0.0)

SOC indicates standard of care.

Table 4. Adverse Events by Patient's Lowest Post baseline Ultracentrifugation LDL-C Value

Adverse Events	LDL-C <0.65 mmol/L (<25 mg/dL), n (%)		LDL-C <1.3 mmol/L (<50 mg/dL), n (%)		LDL-C ≥1.3 mmol/L (≥50 mg/dL), n (%)	
	Evolocumab 420 mg		Evolocumab 420 mg		Evolocumab 420 mg	
	SOC (n=0)	Every 4 wk+SOC (n=98)	SOC (n=2)	Every 4 wk+SOC (n=409)	SOC (n=359)	Every 4 wk+SOC (n=323)
Any	NA	80 (81.6)	0 (0.0)	336 (82.2)	268 (74.7)	262 (81.1)
Serious adverse events	NA	5 (5.1)	0 (0.0)	27 (6.6)	22 (6.1)	25 (7.7)
CK >5×ULN	NA	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (1.9)	5 (1.5)
CK >10×ULN	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
ALT or AST >3×ULN	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	6 (1.7)	10 (3.1)
Total bilirubin >2×ULN	NA	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders	NA	19 (19.4)	0 (0.0)	64 (15.6)	37 (10.3)	44 (13.6)
Headache	NA	9 (9.2)	0 (0.0)	25 (6.1)	10 (2.8)	21 (6.5)
Dizziness	NA	4 (4.1)	0 (0.0)	11 (2.7)	11 (3.1)	5 (1.5)
Migraine	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	7 (2.2)
Amnesia	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Memory impairment*	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)
Psychiatric disorders	NA	5 (5.1)	0 (0.0)	20 (4.9)	12 (3.3)	15 (4.6)
Insomnia	NA	4 (4.1)	0 (0.0)	9 (2.2)	4 (1.1)	4 (1.2)
Depression	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.5)	5 (1.4)	5 (1.5)
Anxiety	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	2 (0.6)	5 (1.5)
Renal and urinary disorders	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	9 (2.2)	11 (3.1)	8 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	NA	34 (34.7)	0 (0.0)	135 (33.0)	89 (24.8)	84 (26.0)
Back pain	NA	12 (12.2)	0 (0.0)	31 (7.6)	20 (5.6)	17 (5.3)
Arthralgia	NA	7 (7.1)	0 (0.0)	34 (8.3)	16 (4.5)	17 (5.3)
Pain in extremity	NA	7 (7.1)	0 (0.0)	21 (5.1)	10 (2.8)	15 (4.6)

ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CK, creatine kinase; NA, not applicable; SOC, standard of care; and ULN, upper limit of normal.

*Includes memory impairment and mental impairment terms.

Tableau 2. Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (% , IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/HDL-C (%)	ApoB/ApoA1 (%)
LAPLACE-2 (HDM) (ensemble des groupes sous rosuvastatine, simvastatine et atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 555)	-72 ^b (-75, 69)	-60 ^b (-63, 58)	-56 ^b (-58, 53)	-41 ^b (-43, 39)	-30 ^b (-35, 25)	-18 ^b (-23, 14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, 13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, 42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg 1 x/mois (N = 562)	-69 ^b (-73, 65)	-60 ^b (-63, 57)	-56 ^b (-58, 53)	-40 ^b (-42, 37)	-27 ^b (-31, 24)	-22 ^b (-28, 17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, 17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, 43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2S (N = 110)	-61 ^b (-67, 55)	-56 ^b (-61, 51)	-49 ^b (-54, 44)	-42 ^b (-46, 38)	-31 ^b (-38, 24)	-22 ^b (-29, 16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, 15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, 42)	-53 (-58, -48)
	420 mg 1 x/mois (N = 110)	-66 ^b (-72, 61)	-60 ^b (-65, 55)	-55 ^b (-60, 50)	-44 ^b (-48, 40)	-31 ^b (-38, 24)	-16 ^b (-23, 8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, 9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, 44)	-56 ^b (-61, -50)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; ^a valeur p < 0,05 par comparaison avec le placebo. ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo. Patients intolérants aux statines GAUSS-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre ézétimibe pendant 12 semaines, chez 307 patients intolérants aux statines ou ne tolérant pas une dose efficace de statine. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3). Traitement en l'absence de statine MENDEL-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, contre placebo et ézétimibe pendant 12 semaines, évaluant Repatha chez 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à un placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3).

Tableau 3. Effets du traitement par Repatha comparé à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (% , IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (tous les groupes sous atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 219)	-43 ^c (-50, 37)	-34 ^c (-39, 30)	-34 ^c (-38, 30)	-23 ^c (-26, 19)	-30 ^c (-35, 25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, 23)	-38 ^c (-42, 34)
	420 mg 1 x/mois (N = 220)	-46 ^c (-51, 40)	-39 ^c (-43, 34)	-40 ^c (-44, 36)	-25 ^c (-29, 22)	-33 ^c (-41, 26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, 26)	-42 ^c (-47, 38)
GAUSS-2 (intolérants aux statines)	140 mg Q2S (N = 103)	-38 ^b (-44, 33)	-32 ^b (-36, 27)	-32 ^b (-37, 27)	-24 ^b (-28, 20)	-24 ^b (-31, 17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, 23)	-35 ^b (-40, 30)
	420 mg 1 x/mois (N = 102)	-39 ^b (-44, 35)	-35 ^b (-39, 31)	-35 ^b (-40, 30)	-26 ^b (-30, 23)	-25 ^b (-34, 17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, 25)	-36 ^b (-42, 31)
MENDEL-2 (traitement en l'absence de statine)	140 mg Q2S (N = 153)	-40 ^b (-44, 37)	-36 ^b (-39, 32)	-34 ^b (-37, 30)	-25 ^b (-28, 22)	-22 ^b (-29, 16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, 1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, 26)	-35 ^b (-39, 31)
	420 mg 1 x/mois (N = 153)	-41 ^b (-44, 37)	-35 ^b (-38, 33)	-35 ^b (-38, 31)	-25 ^b (-28, 23)	-20 ^b (-27, 13)	-10 (-19, 1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, 24)	-37 ^b (-41, 32)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte,

^a valeur p < 0,05 par comparaison avec l'ézétimibe, ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe, ^c valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte
DESCARTES était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 52 semaines, incluant 901 patients présentant une hyperlipidémie, traités par une modification de leur régime alimentaire seule, par atorvastatine, ou par une association atorvastatine-ézétimibe. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale à 52 semaines par rapport au placebo (p < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus sur un an comme démontré par la baisse du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 52. La réduction du taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 52 par rapport au groupe placebo était homogène entre tous les traitements de fond hypolipémiants optimisés pour réduire le taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 à la semaine 52 par rapport au placebo (p < 0,001) (voir le tableau 4).

Tableau 4. Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 52 (% , IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg 1 x/mois (N = 599)	-59 ^b (-64, 55)	-50 ^b (-54, 46)	-44 ^b (-48, 41)	-33 ^b (-36, 31)	-22 ^b (-26, 19)	-29 ^b (-40, 18)	5 ^b (-3, 8)	-12 ^b (-17, 6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, 34)	-46 ^b (-50, 43)

Légende : ^a valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo, ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Tableau 6. Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 12 (% , IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
TESLA (HFHo)	420 mg 1 x/mois (N = 33)	-32 ^b (-45, 19)	-30 ^a (-42, 18)	-23 ^b (-35, 11)	-27 ^a (-38, 16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, 14)	-28 ^a (-39, 17)

Légende : HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote ; ^a valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo ; ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Annexe XXIII ^[89] : FOURIER

Etude FOURIER, caractéristiques des patients :

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristics	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Age — yr	62.5±9.1	62.5±8.9
Male sex — no. (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
White race — no. (%)†	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Weight — kg	85.0±17.3	85.5±17.4
Region		
North America	2,287 (16.6)	2,284 (16.6)
Europe	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
Latin America	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia Pacific and South Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)
Type of atherosclerosis‡		
Myocardial infarction — no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Median time from most recent previous myocardial infarction (IQR) — yr	3.4 (1.0–7.4)	3.3 (0.9–7.7)
Nonhemorrhagic stroke	2686 (19.5)	2651 (19.2)
Median time from most recent previous stroke (IQR) — yr	3.2 (1.1–7.1)	3.3 (1.1–7.3)
Peripheral artery disease — no. (%)	1,858 (13.5)	1,784 (12.9)
Cardiovascular risk factors		
Hypertension — no./total no. (%)	11,045/13,784 (80.1)	11,039/13,779 (80.1)
Diabetes mellitus — no. (%)	5,054 (36.7)	5,027 (36.5)
Current cigarette use — no./total no. (%)	3854/13,783 (28.0)	3923/13,779 (28.5)
Statin use — no. (%)§		
High intensity	9,585 (69.5)	9,518 (69.1)
Moderate intensity	4,161 (30.2)	4,231 (30.7)
Low intensity, unknown intensity, or no data	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimibe — no. (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Other cardiovascular medications — no./total no. (%)		
Aspirin, P2Y ₁₂ inhibitor, or both	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-blocker	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE inhibitor or ARB, aldosterone antagonist, or both	10,803/13,772 (78.4)	10,730/13,767 (77.9)
Median lipid measures (IQR)		
LDL cholesterol — mg/dl	92 (80–109)	92 (80–109)
Total cholesterol — mg/dl	168 (151–188)	168 (151–189)
HDL cholesterol — mg/dl	44 (37–53)	44 (37–53)
Triglycerides — mg/dl	134 (101–183)	133 (99–181)
Lipoprotein(a) — nmol/liter	37 (13–166)	37 (13–164)

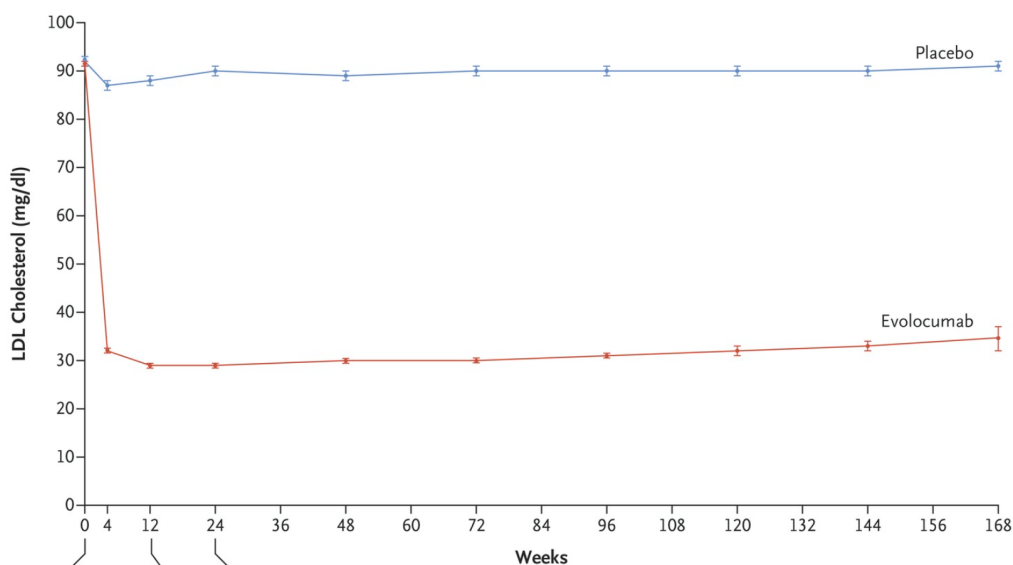
* There were no nominally significant differences between the two groups in baseline characteristics with the exception of weight (P=0.01) and the use of aspirin, a P2Y₁₂ inhibitor, or both (P=0.03). To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, HDL high-density lipoprotein, IQR interquartile range, and LDL low-density lipoprotein.

† Race was reported by the patients.

‡ Patients could have more than one type of atherosclerosis.

§ Statin intensity was categorized in accordance with the guidelines of the American College of Cardiology and American Heart Association.¹²

Etude FOURIER, efficacité :



No. at Risk	0	4	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168
Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6926	3352	790						
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6958	3323	768						
Absolute difference (mg/dl)		54	58	57	56	55	54	52	53	50						
Percentage difference		57	61	61	59	58	57	55	56	54						
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

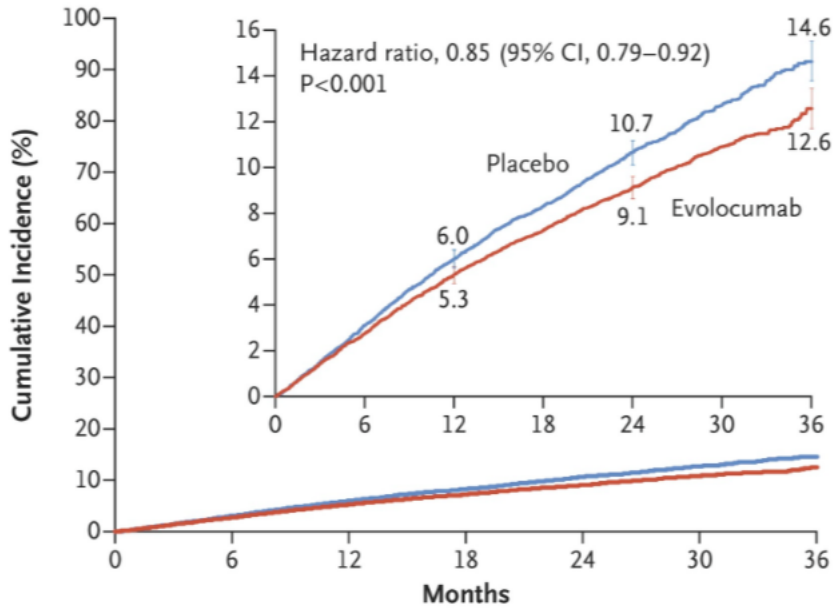
Table 2. Primary and Secondary End Points.

Outcome	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

* Given the hierarchical nature of the statistical testing, the P values for the primary and key secondary end points should be considered significant, whereas all other P values should be considered exploratory.

† The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) composite end point consists of coronary heart death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization.

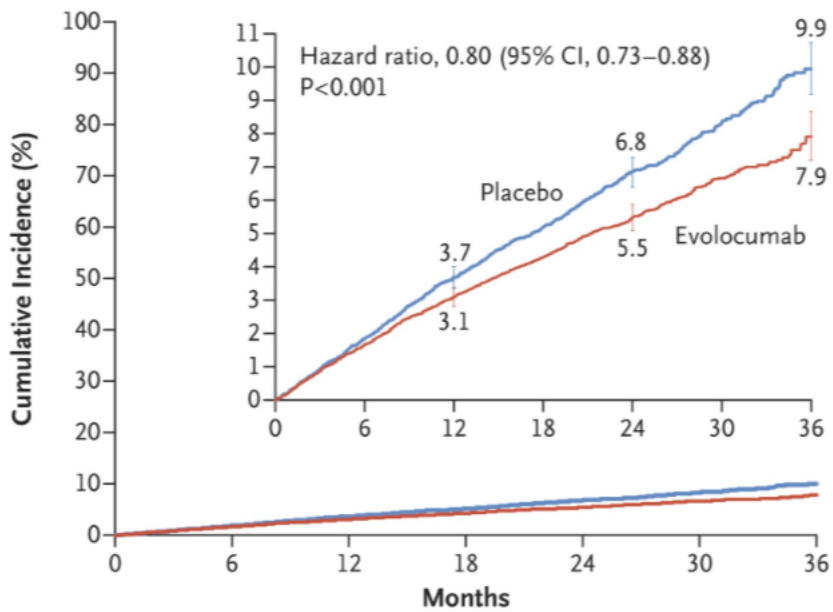
A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

B Key Secondary Efficacy End Point



No. at Risk

Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

Etude FOURIER, principaux effets indésirables :

Table 3. Adverse Events and Laboratory Test Results.		
Outcome	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events — no. of patients (%)		
Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3410 (24.8)	3404 (24.7)
Thought to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201 (1.5)
Injection-site reaction*	296 (2.1)	219 (1.6)
Allergic reaction	420 (3.1)	393 (2.9)
Muscle-related event	682 (5.0)	656 (4.8)
Rhabdomyolysis	8 (0.1)	11 (0.1)
Cataract	228 (1.7)	242 (1.8)
Adjudicated case of new-onset diabetes†	677 (8.1)	644 (7.7)
Neurocognitive event	217 (1.6)	202 (1.5)
Laboratory results — no. of patients/total no. (%)		
Aminotransferase level >3 times the upper limit of the normal range	240/13,543 (1.8)	242/13,523 (1.8)
Creatine kinase level >5 times the upper limit of the normal range	95/13,543 (0.7)	99/13,523 (0.7)

* The between-group difference was nominally significant ($P < 0.001$).

† The total numbers of patients were 8337 in the evolocumab group and 8339 in the placebo group, because patients with prevalent diabetes at the start of the trial were excluded.

Annexe XXIV ^[68] : Demande de prise en charge de l'alirocumab :

Praluent® (Alirocumab)

Demande de prise en charge des coûts à l'attention du médecin-conseil

Limitation (voir Liste des Spécialités : <http://www.spezialitaetenliste.ch/default.aspx>)

Données personnelles du patient (de la patiente)

Nom: Prénom: Date de naissance:

Adresse: Complément d'adresse:

NPA: Lieu:

Assurance-maladie: N° de l'assuré(e):

Adresse Assurance (Service du MC ou MC): Complément d'adresse:

NPA: Lieu:

Données médicales (exclusivement destinées au médecin-conseil)

Nouveau patient
 Dans ce cas, remplir les points 1 à 3 avec les données **avant** l'initiation du traitement avec Praluent®

Patient déjà sous traitement avec PCSK9i
 Date de début du traitement
 Dans ce cas, remplir les points 1 à 3 avec les données **avant** l'initiation du traitement avec PCSK9i et le point 4 **après** 6 mois de traitement avec Praluent®

1. Anamnèse

Valeur de LDL-C avant l'initiation avec Praluent®: mmol/L
 Date de la mesure:

Prévention CV primaire
Patients adultes avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère

LDL-C sous traitement antérieur > 5.0 mmol/L

LDL-C sous traitement antérieur > 4.5 mmol/L
 Dans le cas où au moins l'un des facteurs de risque supplémentaires suivants est présent:

- diabète sucré
- lipoprotéine (a) élevée > 50 mg/dl
- hypertension artérielle marquée
- antécédent familial de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (ASCVD) cliniquement manifeste précoce (<55 ans pour les hommes, <60 ans pour les femmes)

Prévention CV secondaire (ASCVD¹)
Patients adultes avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique cliniquement manifeste

LDL-C sous traitement antérieur > 3.5 mmol/L

LDL-C sous traitement antérieur > 2.6 mmol/L
 Dans le cas d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique cliniquement manifeste à progression rapide: survenue d'un nouveau syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, ou d'une revascularisation coronaire non prévue dans les 5 ans suivant un premier événement cardiovasculaire

2. Traitement antérieur

Régime alimentaire en accompagnement
 Au moins 3 mois la dose maximale tolérée d'une thérapie intensive visant à réduire le LDL-C: au moins deux statines différentes avec ou sans ézétimibe (ou ézétimibe avec ou sans autre hypolipémiants en cas d'intolérance aux statines)

Statine	Principe actif + dosage utilisé		Preuve d'intolérance aux statines	
1		<input type="checkbox"/> Traitement avec statines depuis ≥3 mois au total (obligatoire) plus ézétimibe (optionnel) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Myalgie <input type="checkbox"/> Augmentation CK ² > 5xULN ³ <input type="checkbox"/> Hépatopathie sévère	<input type="checkbox"/> Traitement avec ézétimibe depuis ≥3 mois (obligatoire) plus autre hypolipémiants (optionnel) <input type="checkbox"/> Oui, lequel: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Non
2				

Une intolérance aux statines est considérée comme prouvée, si

- une tentative de traitement avec plusieurs statines a conduit à des myalgies ou
- à une augmentation de la créatine kinase (CK) d'au moins 5 fois la valeur normale supérieure ou
- une hépatopathie sévère est survenue sous traitement avec une statine.

3. Prérequis supplémentaires: autres facteurs de risque contrôlés

Pression artérielle contrôlée HbA_{1c} < 7.5% Abstinence à la nicotine recherchée (ou non-fumeur)

4. Résultats thérapeutiques avec Praluent® à 6 mois

La thérapie ne peut être poursuivie que lorsqu'un contrôle 6 mois après le début du traitement a montré une réduction d'au moins 40% du LDL-C par rapport à la valeur initiale sous traitement hypolipémiant intensif maximal ou qu'une valeur de LDL-C inférieure à 1.8 mmol/L a été atteinte.

Valeur de LDL-C sous traitement par Praluent®: mmol/L Date de la mesure:

Réduction du LDL-C de plus de 40% et/ou valeur de LDL-C < 1.8 mmol/L atteinte

Médecin-traitant

Le diagnostic, la prescription initiale et les contrôles réguliers doivent être effectués par des médecins spécialistes FMH en Angiologie, Diabétologie / Endocrinologie, Cardiologie, Néphrologie, Neurologie ou par des experts reconnus dans le domaine de l'hypercholestérolémie. La liste de ces experts est disponible à l'adresse suivante: <http://www.bag.admin.ch/si-ref>

Spécialité FMH:

Nom: Prénom: Titre:

Adresse: Complément d'adresse:

NPA: Lieu:

Tel.: Fax: Email:

Exerçant à l'hôpital ajoutez le nom de l'hôpital: Département:

Lieu, date: Timbre / signature:

Assurez-vous bien d'avoir rempli tous les champs avant l'envoi à l'assurance-maladie.

1. Maladie cardiovasculaire athérosclérotique (ASCVD) cliniquement manifeste comprend: infarctus du myocarde (IM) dans l'anamnèse; syndrome coronarien aigu (SCA); angor instable (AI); revascularisation coronarienne ou autre revascularisation artérielle; accident vasculaire cérébral (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT); artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et anévrisme de l'aorte
2. CK = créatine kinase
3. ULN = upper level normal (limite supérieure de référence)

337121 - SACH.ALLI.17.09.0513

Bibliographie

- [1] « OMS | Maladies cardiovasculaires », WHO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/fr/index.html. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [2] « rapport_apolipoa1b.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/rapport_apolipoa1b.pdf. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [3] « Biochimie ». [En ligne]. Disponible sur: http://biophile.free.fr/Cours/L3_Biochlip-prot.html. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [4] « Le cholestérol | Fédération Française de Cardiologie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/le-cholesterol>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [5] « HMG CoA reductase cholesterol statin cardiovasculaire steroid Enseignement et recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej ». [En ligne]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/6HMGcoAeductase/1HMGcoAeductase.htm>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [6] « Hypolipémiants – Pharmacorama ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-lipides-atherome/hypolipemiants/>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [7] L. moniteur des pharmaciens Formation ordonnance, « Les dyslipidémies », n° Cahier 2 du n°3177, mai 2017.
- [8] B. G. Nordestgaard *et al.*, « Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease », *Eur. Heart J.*, vol. 34, n° 45, p. 3478-3490, déc. 2013.
- [9] ANEPF, *Guide pratique de l'étudiant en pharmacie*. 2014.
- [10] « L'hypercholestérolémie / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypercholesterolemie>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [11] « VIDAL - Dyslipidémies - La maladie ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1469/dyslipidemies/la_maladie/. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [12] « dossier_presse_monalisa.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/dossier_presse_monalisa.pdf. [Consulté le: 15-août-2018].

- [13] « Athérosclérose | Inserm ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>.
- [14] « FEDECARDIO | L'athérosclérose », <https://www.fedecardio.org>. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [15] « Conséquences cardiovasculaires ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/index.php/comprendre-lhypercholesterolemie-familiale/consequences-cardiovasculaires.html>. [Consulté le: 12-nov-2018].
- [16] « plaque_datherome.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://sfcardio.fr/sites/default/files/Groupes/GACI/enseignement/DIUMArs15/1_session2/plaque_datherome.pdf. [Consulté le: 07-mai-2018].
- [17] « 123bio.net - Revues - Physiopathologie de l'athérosclérose ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/jleoni/2chap1.html>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [18] « Interrogation des données détaillées ». [En ligne]. Disponible sur: <http://cepidc-data.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>. [Consulté le: 04-nov-2018].
- [19] « FEDECARDIO | L'accident vasculaire cérébral (AVC) », <https://www.fedecardio.org>. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/laccident-vasculaire-cerebral-avc>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [20] « Accident vasculaire cérébral (AVC) », *Inserm*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [21] « FEDECARDIO | L'infarctus du myocarde », <https://www.fedecardio.org>. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linfarctus-du-myocarde>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [22] « Infarctus du myocarde », *Inserm*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [23] « Infarctus du myocarde - Transfert de connaissances Coeur/Poumons ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.coeurpoumons.ca/patients/maladies-cardiovasculaires/infarctus-du-myocarde/>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [24] « comprendre-angine-poitrine ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/angine-poitrine/comprendre-angine-poitrine>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [25] « L'artériopathie oblitérante | Fédération Française de Cardiologie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/larteriopathie-oblitterante>. [Consulté le: 05-mai-2018].

- [26] « OMS | Facteurs de risque », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [27] « Définition des facteurs de risque cardiovasculaire selon les recommandations nationales | Nouvelle Société Française d'Athérosclérose ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nsfra.asso.fr/chercheurs/ressources-medicales/aide-medicale-dans-la-demarche-decisionnelle/definition-des-facteurs>. [Consulté le: 08-avr-2018].
- [28] « FEDECARDIO | Les méfaits du tabac sur le coeur et les vaisseaux », <https://www.fedecardio.org>. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Je-dis-non-au-tabac/les-mefaits-du-tabac-sur-le-coeur-et-les-vaisseaux>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [29] T. Esch, G. B. Stefano, G. L. Fricchione, et H. Benson, « Stress in cardiovascular diseases », *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, vol. 8, n° 5, p. RA93-RA101, mai 2002.
- [30] S. Yusuf *et al.*, « Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 364, n° 9438, p. 937-952, sept. 2004.
- [31] « FEDECARDIO | Le stress, quelles conséquences pour la santé ? », <https://www.fedecardio.org>. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/J-apprends-a-gerer-mon-stress/le-stress-queelles-consequences-pour-la-sante>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [32] « Haute Autorité de Santé - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [33] « Le calcul du risque cardiovasculaire absolu en pratique », </data/revues/12623636/00270001/82/>, févr. 2008.
- [34] « CERENIS - THERAPEUTICS - Qu'est-ce que la déficience en HDL ? » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cerenis.com/fr/la-deficience-en-hdl/qu-est-ce-que-la-deficience-en-hdl>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [35] « Hypercholestérolémie Familiale (HF) : définition, comprendre l'hypercholestérolémie, prévenir et traiter ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [36] « Comment se transmet l'Hypercholestérolémie Familiale ? » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/index.php/comprendre-lhypercholesterolemie-familiale/transmission.html>. [Consulté le: 13-nov-2018].
- [37] « Causes génétiques de l'Hypercholestérolémie Familiale ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/index.php/comprendre-lhypercholesterolemie-familiale/causes-genetiques.html>. [Consulté le: 13-nov-2018].
- [38] « Vidéos ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/index.php/videos.html>. [Consulté le: 07-sept-2018].

- [39] « Belchol ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.belchol.be/diagnostic.php>. [Consulté le: 07-mai-2018].
- [40] M. Farnier, E. Bruckert, C. Boileau, et M. Krempf, « Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA) », */data/revues/07554982/v42i6sP1/S0755498213004107/*, juin 2013.
- [41] « Hypercholestérolémie Familiale : une maladie héréditaire ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aucoeurducholesterol.fr/hypercholesterolemie-familiale/maladie-hereditaire>. [Consulté le: 13-nov-2018].
- [42] « Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study | The BMJ ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a2423>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [43] C. Caulin, *Vidal Recos, recommandations en pratique - 185 stratégies thérapeutiques*, 6ème édition. Diffusion Flammarion, 2016.
- [44] Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi, *Prépa Pharma, Médicaments*. De Boeck, 2012.
- [45] Claire Visseaux et Fabien Calcagno, *Pharma-memo, fiches de synthèse illustrées - Médicaments*. VG Editions, 2013.
- [46] E. Universalis, « STATINES », *Encyclopædia Universalis*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/statines/>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [47] « Effects of ezetimibe on atherosclerosis in preclinical models », *Atherosclerosis*, vol. 215, n° 2, p. 266-278, avr. 2011.
- [48] D. K. McGuire et N. Marx, *Diabetes in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [49] « Structure d'un anticorps | GECNi ». [En ligne]. Disponible sur: <https://gecni.medixen.fr/images/structure-dun-anticorps>. [Consulté le: 13-nov-2018].
- [50] « Réaction Ag-Ac et Immunotechnologie - PDF ». [En ligne]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/14952165-Reaction-ag-ac-et-immunotechnologie.html>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [51] « Production d'anticorps par les Lymphocytes B - Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon ». [En ligne]. Disponible sur: <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article665>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [52] « Csps ». [En ligne]. Disponible sur: <http://csps.ma/2016/05/26/les-anticorps-monoclonaux-medicaments-du-futur-proche/>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [53] « Production d'anticorps monoclonaux | Le monde en images ». [En ligne]. Disponible sur: <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55907>. [Consulté le: 05-mai-2018].

- [54] M. Farnier, « PCSK9 : de la découverte aux perspectives thérapeutiques », *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 27, n° 2, p. 77-83, mars 2015.
- [55] « lmed-052016-full.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-052016-full.pdf>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [56] « PRALUENT® (alirocumab) Injection | PCSK9 Mechanism of Action ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.praluenthcp.com/mechanism-of-action>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [57] « PCSK9 Inhibitor Administration |PRALUENT® (alirocumab) Injection », *home*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.praluent.com/sitecore/content/conditions/cholesterol/brands/praluent/praluenthcp3-remediate/home/dosing-and-administration/administration>. [Consulté le: 13-nov-2018].
- [58] « praluent.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <http://products.sanofi.ca/fr/praluent.pdf>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [59] « anx_136342_fr.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136342/anx_136342_fr.pdf. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [60] « WC500191398.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [61] « Amgen Receives European Commission Approval For Repatha Evolocumab To Prevent Heart Attack And Stroke In Adults With Established Cardiovascular Disease ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2018/05/amgen-receives-european-commission-approval-for-repatha-evolocumab-to-prevent-heart-attack-and-stroke-in-adults-with-established-cardiovascular-disease/>. [Consulté le: 07-sept-2018].
- [62] « FDA approves 2nd new cholesterol lowering drug - CNN ». [En ligne]. Disponible sur: <https://edition.cnn.com/2015/08/27/health/fda-new-cholesterol-drug-repatha/index.html>. [Consulté le: 13-nov-2018].
- [63] « How to inject Repatha® (evolocumab): SureClick® autoinjector or Pushtronex® system ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.repatha.com/how-to-start-injection/>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [64] « CT-14598_REPATHA_PIC_INS_Avis3_CT14598.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14598_REPATHA_PIC_INS_Avis3_CT14598.pdf. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [65] « CT-15911_PRALUENT_PIC_INS_heterozygotes_Avis2_CT15911.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15911_PRALUENT_PIC_INS_heterozygotes_Avis2_CT15911.pdf. [Consulté le: 06-mai-2018].

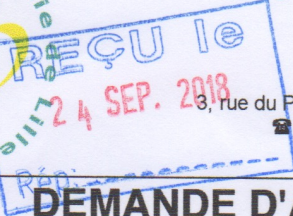
- [66] « PRALUENT solution injectable (alirocumab) : nouvel hypocholestérolémiant de la classe des PCSK9 », VIDAL. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22584/praluent_solution_injectable_alirocumab_nouvel_hypocholesterolemiant_de_la_classe_des_pcsk9/. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [67] « VIDAL - REPATHA 140 mg sol inj en stylo prérempli - Prescription / délivrance / prise en charge ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/repatha-160935-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [68] « Praluent® (Alirocumab), Demande de prise en charge des coûts à l'attention du médecin-conseil ». .
- [69] « How to Inject PRALUENT® (alirocumab) », *home*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.praluent.com/how-to-inject-video>. [Consulté le: 06-sept-2018].
- [70] J. Kastelein *et al.*, « ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia », *Eur. Heart J.*, vol. 36, sept. 2015.
- [71] « 10.1007s10557-016-6685-y.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10557-016-6685-y.pdf>. [Consulté le: 30-août-2018].
- [72] J. G. Robinson *et al.*, « Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 16, p. 1489-1499, avr. 2015.
- [73] D. J. Kereiakes *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 », *Am. Heart J.*, vol. 169, n° 6, p. 906-915.e13, juin 2015.
- [74] P. M. Moriarty *et al.*, « Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial », *Eur. Heart J.*, vol. 37, n° 48, p. 3588-3595, déc. 2016.
- [75] C. P. Cannon *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 », *Eur. Heart J.*, vol. 36, n° 19, p. 1186-1194, mai 2015.
- [76] H. Bays *et al.*, « Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, juin 2015.
- [77] M. Farnier *et al.*, « Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial », *Atherosclerosis*, vol. 244, p. 138-146, janv. 2016.

- [78] P. M. Moriarty *et al.*, « Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial », *J. Clin. Lipidol.*, vol. 9, n° 6, p. 758-769, nov. 2015.
- [79] E. M. Roth *et al.*, « Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24week, double-blind, randomized Phase 3 trial », *Int. J. Cardiol.*, vol. 176, n° 1, p. 55-61, sept. 2014.
- [80] G. G. Schwartz *et al.*, « Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial », *Am. Heart J.*, vol. 168, n° 5, p. 682-689.e1, nov. 2014.
- [81] « ODYSSEY Outcomes : l'anti-PCSK9 alirocumab diminue aussi la mortalité globale », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603993>. [Consulté le: 03-sept-2018].
- [82] D. J. Blom *et al.*, « A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia », <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>, 07-mai-2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316222?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov. [Consulté le: 25-août-2018].
- [83] Frederick J Raal, Evan A Stein, Robert Dufour, Traci Turner, Fernando Civeira, Lesley Burgess, Gisle Langslet, Russell Scott, Anders G Olsson, David Sullivan, G Kees Hovingh, Bertrand Cariou, Ioanna Gouni-Berthold, Ransi Somaratne, Ian Bridges, Rob Scott, Scott M Wasserman, Daniel Gaudet, « PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.redheracles.net/media/upload/research/pdf/252825191431595804.pdf>.
- [84] F. J. Raal *et al.*, « Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 385, n° 9965, p. 341-350, janv. 2015.
- [85] J. G. Robinson *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 », *JAMA*, vol. 311, n° 18, p. 1870-1883, mai 2014.
- [86] M. J. Koren *et al.*, « Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia: The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Evolocumab », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, n° 23, p. 2531-2540, juin 2014.
- [87] E. Stroes *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 », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, n° 23, p. 2541-2548, juin 2014.

[88] « CIRCULATIONAHA.113.pdf ». [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012>.
[Consulté le: 26-août-2018].

[89] M. S. Sabatine *et al.*, « Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 18, p. 1713-1722, mai 2017.

[90] « FOURIER : ajouter de l'évolocumab à une statine réduit les évènements vasculaires », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur:
<http://français.medscape.com/viewarticle/3603105>. [Consulté le: 04-sept-2018].



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : RENARD Juliette INE : 0904000165.A

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 | 10 | 2018 à 18.h.15.. Amphithéâtre ou salle : Cunze
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : BROUSSEAU Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 07-09-2018
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : CARNOY Prénom : christophe

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 21 / 08 / 2018
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
Université de Lille
Faculté des Sciences

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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : RENARD
Prénom : Juliette

Titre de la thèse : Apport des nouveaux hypocholestérolémiants dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale et du risque cardiovasculaire

Mots-clés : risque cardiovasculaire, hypercholestérolémie familiale, traitements, nouvelle thérapeutique anti PCSK9, anticorps monoclonaux, alirocumab, evolocumab, études

Résumé :

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique héréditaire autosomique dominante très rarement diagnostiquée en France. Les patients atteints de cette maladie présentent très tôt des événements cardiovasculaires menant au décès. Des traitements bien connus tels que les statines et l'ezetimibe sont utilisés aujourd'hui mais parfois encore insuffisants. Deux laboratoires pharmaceutiques (Sanofi-Regeneron et Amgen) ont développé une nouvelle classe thérapeutique : celle des anti PCSK9 (anticorps monoclonaux humains) avec l'alirocumab (Praluent®) pour Sanofi-Regeneron et l'evolocumab (Repatha®) pour Amgen. Chaque laboratoire a reçu une AMM et un remboursement dans une ou des indication(s) donnée(s) grâce à leur programme d'études respectif (ODYSSEY pour Sanofi-Regeneron et PROFICIO pour Amgen). Les études de morbi-mortalité des deux laboratoires (OUTCOMES et FOURIER) sont parues il y a peu, avec des résultats positifs en prévention secondaire ainsi qu'une réduction significative des événements cardiovasculaires pour les deux anti PCSK9. A noter que l'on observe en plus une baisse significative de la mortalité toute cause pour l'alirocumab.

Membres du jury :

Président : Monsieur Carnoy Christophe
Maitre de conférence en Immunologie – Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Brousseau Thierry
Professeur de Biochimie – Université de Lille, Praticien hospitalier au CBP de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Sautières Jean-Luc
Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Boussois