

Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardio-vasculaire

Olivier S. Descamps

PCSK9 inhibitors in therapeutic arsenal of cardiovascular risk management

In clinical practice, it may at times prove difficult to attain the recommended LDL cholesterol levels due to either high initial levels or low drug tolerance. The 2003 discovery of a new protein named PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexine Type 9), involved in the metabolism of LDL particles, led to the development of several monoclonal antibodies that neutralize this protein (evolocumab from Amgen, alirocumab from Sanofi/REGENERON, and bocozicumab from Pfizer). When combined with statins and ezetimibe, these agents cause a highly significant reduction in LDL cholesterol levels, associated with very good safety profiles and tolerance, along with significant benefits in terms of cardiovascular prevention. Therefore, they constitute an additional therapeutic strategy to help patients reach their LDL cholesterol targets, especially those with severely elevated cholesterol levels, as observed in familial hypercholesterolemia cases.

KEY WORDS

Cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, genetic diseases, cholesterol, statins, lipoprotein, atherosclerosis, drug intolerance, side effects.

Dans la pratique, il est parfois difficile d'atteindre les taux recommandés de cholestérol LDL en raison, soit de leurs taux initiaux trop élevés, soit d'une faible tolérance médicamenteuse.

La découverte en 2003 d'une nouvelle protéine, la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), impliquée dans le métabolisme des particules LDL a conduit au développement de plusieurs anticorps monoclonaux la neutralisant (evolocumab d'AMGEN et alirocumab de SANOFI/REGENERON). Ces agents, en association avec les statines et l'ézétimibe, permettent d'obtenir une réduction extrêmement importante du taux de cholestérol LDL associée à de très bons profils de sécurité et de tolérance ainsi qu'à un bénéfice significatif en termes de prévention cardio-vasculaire. Ils constituent donc une stratégie thérapeutique additionnelle pour aider les patients à atteindre leurs taux cibles de cholestérol LDL, spécialement dans les groupes de patients souffrant d'un taux sévèrement élevé de cholestérol LDL tel que dans l'hypercholestérolémie familiale.

Que savons-nous à ce propos ?

Malgré la prescription de nos thérapeutiques classiques (statine et ézétimibe), il est parfois difficile d'atteindre les taux recommandés de cholestérol LDL en raison, soit de leurs taux initiaux trop élevés (comme dans l'hypercholestérolémie familiale), soit d'une faible tolérance médicamenteuse.

Que nous apporte cet article ?

Des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine PCSK9, récemment commercialisée, permettent en association avec les statines et l'ézétimibe, d'obtenir une réduction extrêmement importante du taux de cholestérol LDL. Cliniquement, ils offrent un bon profil de sécurité, une bonne tolérance et un bénéfice significatif en prévention cardio-vasculaire.

What is already known about the topic?

Despite the prescription of conventional therapies like statins and ezetimibe, it may at times prove difficult to attain the recommended LDL cholesterol levels due to either high initial levels, as observed in familial hypercholesterolemia, or low drug tolerance.

What does this article bring up for us?

When combined with statins and ezetimibe, monoclonal antibodies directed against the PCSK9 protein cause a highly significant reduction in LDL cholesterol levels. From a clinical point of view, they offer a good safety profile and good tolerance, along with significant benefits in cardiovascular prevention.

LA PROTÉINE PCSK9 ET LES ANTICORPS ANTI-PCSK9

En 2004 a été découverte une nouvelle cause d'hypercholestérolémie familiale non liée aux gènes connus jusqu'alors (LDL récepteur et apolipoprotéine B) (1): des mutations au niveau d'un nouveau gène codant une protéine baptisée proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Curieusement, alors que certaines mutations de ce gène causent ce type d'hypercholestérolémie très sévère, d'autres sont plutôt responsables d'hypocholestérolémies familiales modérées associées à un risque plus faible de maladies cardio-vasculaires (CV) (2). C'est parce que les premières amplifient la fonction de la protéine ("gain of function"), qui est de faciliter la dégradation lysosomiale des récepteurs aux LDL (elle limite ainsi leur recyclage et agit comme une

espèce "d'inhibiteur naturel du récepteur LDL"), tandis que les secondes la réduisent ("loss of function") (Figure 1). Certains individus découverts porteurs d'un déficit complet en PCSK9 (taux de PCSK9 sanguin = 0) ont des taux extrêmement bas de LDL-C (< 20mg/dL) mais vivent tout au long de leur vie sans problème particulier de santé. On peut donc se passer de cette protéine.

Ces observations ont conduit en quelques années au développement d'une nouvelle classe de médicaments destinés à inhiber l'action du PCSK9: les anticorps monoclonaux totalement humanisés capables de réduire les taux plasmatiques de PCSK9 et, plus intéressant, de cholestérol LDL (Figure 1): évolocumab d'AMGEN (Repatha®) et alirocumab de SANOFI/REGENERON (Praluent®) (3). Ces médicaments sont disponibles depuis 2015 en Belgique et font l'objet d'un remboursement spécial (Tableau 1. Recommandations pratiques)

Figure 1. Mécanisme d'action du PCSK9 (A) et des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (B) (2)

La protéine PCSK9 est synthétisée par les hépatocytes et circule dans le plasma pour ensuite se lier aux récepteurs LDL (LDL-R). La liaison de la protéine PCSK9 au LDL-R favorise la destruction lysosomiale de ces récepteurs (qui sans PCSK9 en sont protégés), et diminue de ce fait la capture et la dégradation des particules LDL plasmatiques (LDL) par les LDL-R. La neutralisation de cette protéine PCSK9 par des anticorps monoclonaux dirigés contre elle (Anti-PCSK9) empêche leur liaison au LDL-R et donc la destruction lysosomiale des LDL-R, ce qui augmente l'expression des récepteurs aux LDL à la surface cellulaire, et favorise donc plus de capture des particules LDL (Figure 5).

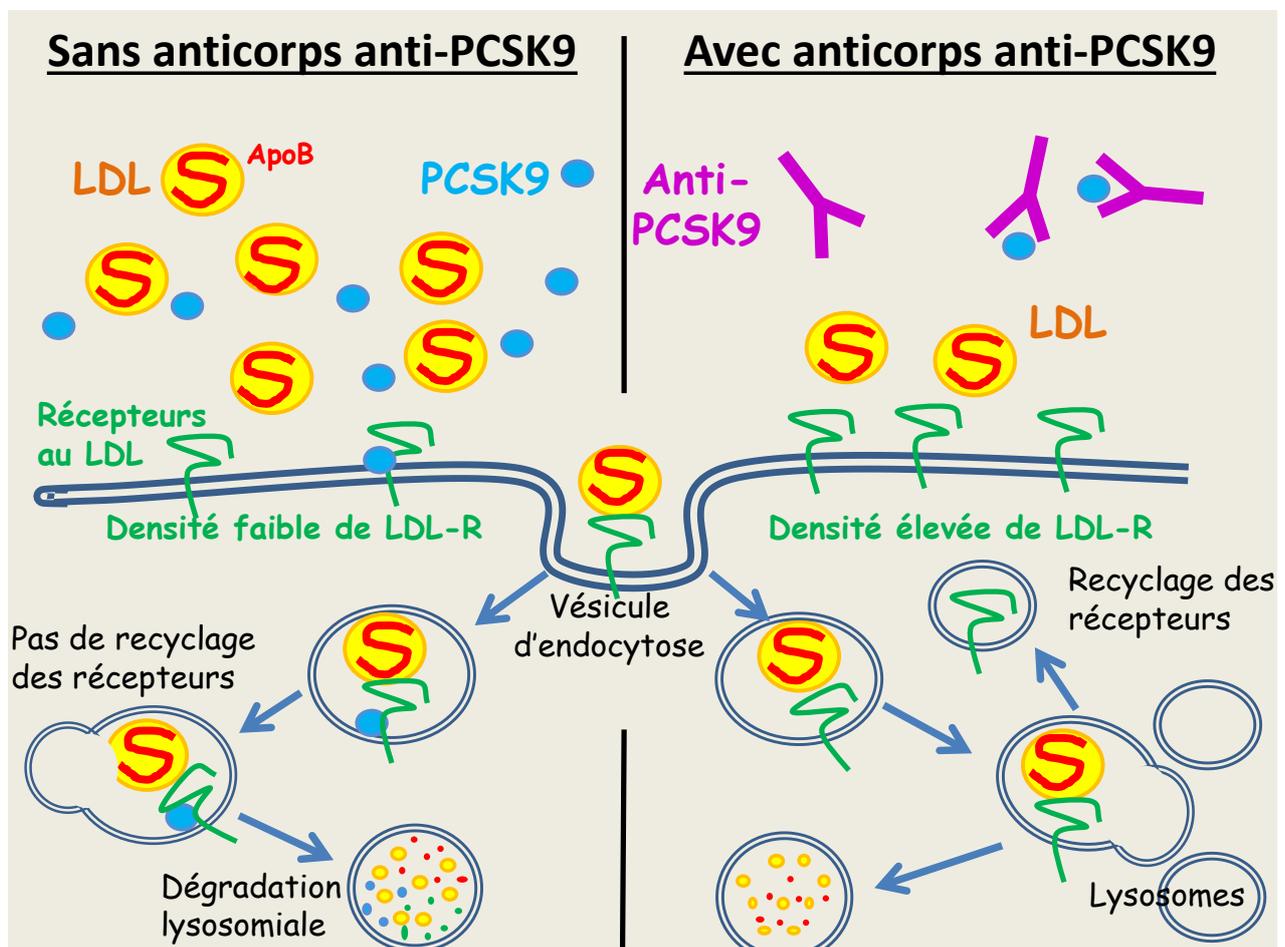


Tableau 1. Recommandations pratiques pour les traitements par anticorps monoclonaux anti-PCSK9

- Seule indication et remboursement (chapitre IV avec contrôle a priori) actuellement: **l'hypercholestérolémie familiale (HF)** selon les critères suivant (en résumé):
 1. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) (24 injections/48 semaines)
 - prouvée par score DLCN > 8 points au «Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria»
 - ET avec LDL-C trop élevé malgré de l'ézétimibe en association avec une statine (dose la plus efficace et la mieux tolérée) ou de l'ézétimibe seul (sans statine car intolérance ou contre-indication):
 - soit LDL-C > 100 mg/dL AVEC antécédent de Syndrome Coronarien Aigu
 - soit LDL-C > 130 mg/dL SANS antécédent de Syndrome Coronarien Aigu
 - soit LDL-C > 100 mg/dL et LDL-C < 130 mg/dL AVEC antécédent d'accident ischémique cérébral OU revascularisation artérielle (coronaire ou périphérique), dans ce cas aussi avec seulement une statine (si intolérance ou contre-indication à l'ézétimibe) (REPATHA[®] uniquement)
 2. Hypercholestérolémie familiale homozygote (78 injections/52 semaines)
 - prouvée par test génétique ou par clinique (LDL-C > 500 mg/dL plus xanthomes ou preuve que les 2 parents sont hétérozygotes)
 - ET avec LDL-C trop élevé (même condition que pour le HeFH)
- Prix de 5022 € (Repatha[®]) à 5718 € (Praluent[®]) euros pour 24 injections, totalement remboursées dans l'indication ci-dessus.
- Instauration du remboursement par un spécialiste (médecine interne ou cardiologie) pour 48 semaines (24 auto-injecteurs) par envoi d'un formulaire de remboursement au médecin conseil et prolongation
- L'utilisation de l'auto-injecteur doit être expliquée (quelques tips: la partie jaune doit être enfoncé par pression sur la peau pour que l'injection délivre le médicament!)
- Administration sous-cutanée par un auto-injecteur tous les 15 jours (en pratique le 1^{er} et le 15^{ème} du mois), à la dose de 140mg pour l'Evolocumab et 75 mg ou 150 mg pour l'alirocumab
- Contrôle du profil lipidique et d'autres paramètres de sécurité (foie, rein, glucose) tous les 6 mois (l'effet est observable dès le 15ème jour)
- Poursuivre les statines et l'ézétimibe (ce n'est pas un traitement de remplacement, sauf s'il existe une intolérance démontrée chez le patient avec une hypercholestérolémie familiale)
- Les anti-PCSK9 n'ont pas d'effet (pas d'indication) sur les hypertriglycéridémies majeures et ne sont pas remboursés en dehors de l'hypercholestérolémie familiale

EFFICACITÉ DES ANTICORPS ANTI-PCSK9

SUR LE LDL-CHOLESTÉROL

L'injection sous-cutanée d'évolocumab 140 mg ou d'alirocumab 150 mg abaisse les taux de LDL-C d'environ 60 % (variant de 45 à 75 %) en 2 à 3 semaines, avec un effet persistant et constant s'ils sont injectés bimensuellement, et cela qu'ils soient ou non administrés en association avec d'autres traitements hypolipémiants (statine et/ou ézétimibe) (4).

SUR LA PLAQUE D'ATHÉROME

Dans l'étude GLAGOV, 78 semaines de traitement par evolocumab chez 846 patients coronariens (déjà traités par statines) ont permis de réduire de 4,9 mm³ (soit de 1 %) le volume des plaques d'athérome coronarien ($p < 0,001$) par rapport au placebo (5).

Même si cette réduction semble mineure, il faut se rappeler que l'imagerie de la plaque reste un marqueur validé pour quantifier le degré de la maladie coronarienne et la prédiction de futurs événements CV.

SUR LA PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE (CV)

Deux études appelées «Fourier» (6) avec l'évolocumab et «Odyssey Outcomes» (7, 8) avec l'alirocumab ont examiné l'effet de ces anti-PCSK9 chez des patients à très haut risque, recevant des statines puissantes à fortes doses et d'autres traitements déjà optimisés pour corriger leurs facteurs de risque (aspirine, bêtabloquants, IEC/ARA2...).

Dans les deux études, on retrouve la même réduction (de 15 %) du critère primaire d'évaluation (événements CV d'origine athéroscléreuse abrégés "MACE" en anglais) associée à une réduction d'environ 55 mg/dL de LDL-C. Globalement, le nombre de patients à traiter par evolocumab ou alirocumab sur la durée de l'essai pour éviter un MACE était d'environ 65 (67 et 64 respectivement).

Des analyses post-hoc ont montré aussi que les bénéfices étaient plus importants la deuxième année de traitement (- 25% de réduction des MACE) (6) et aussi chez les patients qui avaient un taux initial (à l'entrée) de LDL-C > 100 mg/dL (- 24 % MACE) (7); suggérant qu'un traitement plus long, chez des patients ayant un taux plus élevé de cholestérol LDL serait certainement plus efficace.

TOLÉRANCE ET EFFETS INDÉSIRABLES

On dispose actuellement d'une expérience de plus de 8 ans avec ces médicaments, qui montrent qu'ils sont très bien tolérés. Les effets indésirables reconnus sont parfois des épisodes de nasopharyngite, d'état grippal et surtout, 4 à 6 % de réactions suite à l'injection (prurit, rougeur, tuméfaction) (9, 10). Les réactions allergiques généralisées semblent avoir une incidence similaire dans les groupes traités et placebo. Il n'y avait pas de différence en matière de symptômes musculaires (même chez les patients qui ont souffert de myalgies sous statines), d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, de cataracte et de troubles neurocognitifs (ces 2 derniers problèmes avaient été suspectés lors des méta-analyses des premières études mais écartés par la suite). Pas de signal non plus évoquant des modifications hormonales stéroïdiennes, des vitamines liposolubles A, D, E et K ou l'apparition de nouveaux diabètes.

INDICATIONS, REMBOURSEMENT, ET ADMINISTRATION

Dès 2014, l'agence européenne des médicaments a accepté l'utilisation des anticorps monoclonaux neutralisant la PCSK9 dans 3 indications:

1. les patients ayant un très haut risque CV (présence de maladie CV cliniquement manifeste à l'imagerie ou diabète avec atteinte d'organe cible ou d'autres facteurs de risque CV majeurs) dont le taux de LDL-C est insuffisamment corrigé;
2. les patients avec une HF hétérozygote; (3)
3. les patients à très haut risque CV avec intolérance aux statines (myalgies avec ou sans élévation des créatines kinases après tentative de 2 ou 3 statines différentes chez des patients.

Toutefois, ils ne sont actuellement remboursés en Belgique (Tableau 1) que dans les seules indications d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (prouvée par un score «DLCN» > 8, voir plus loin, Tableaux 2 et 3) en présence de taux de cholestérol LDL insuffisamment corrigée (> 100mg/dL chez les patients avec un antécédent de syndrome coronarien aigu ou > 130 mg/dL chez les autres) ainsi que dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (uniquement le Repatha®).

Quelques informations pratiques sont présentées au tableau 1.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (HF)

DÉFINITION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie autosomique dominante dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 2 (11, 12).

La forme hétérozygote, la plus fréquente (prévalence de 1/400 ou plus), est causée par un déficit du processus d'élimination ("clairance") hépatique des lipoprotéines de base densité (LDL), dû à la présence d'une mutation "perte de fonction" sur les gènes codant le LDL récepteur ou l'apolipoprotéine B ou d'une mutation "gain de fonction" sur le gène du PCSK9.

Ce déficit de clairance entraîne un taux très élevé de cholestérol LDL (LDL-C) depuis la naissance, souvent de l'ordre de deux fois plus élevé que les valeurs normales ainsi qu'un risque augmenté de complications cardio-vasculaires (Tableau 2) : **sans traitement, 50 % des hommes et 30 % des femmes risquent de développer une maladie cardio-vasculaire avant l'âge de 60 ans.**

Une forme plus rare (1/1 million; une dizaine de cas en Belgique) et plus sévère (LDL-C > 500 mg/dL, xanthomes cutanés dès 4 ans et des complications cardio-vasculaires avant 20 ans) est l'hypercholestérolémie familiale homozygote causée par la présence de mutations sur les deux allèles d'un des gènes impliqués.

QUAND ET COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC D'HF ?

Une HF hétérozygote devrait être suspectée face à un taux très élevé de LDL-C (>150 mg/dL) ou face à des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes) (13).

Chez l'adulte, il est possible de poser le diagnostic avec plus de certitude sur base des critères DLCN (Dutch Lipid Clinic Network, tableau 3. A.), qui prennent en compte les taux de LDL-C, les antécédents personnels et/ou familiaux et les signes cliniques pouvant être présents chez certains patients avec une HF. Il suffit d'additionner le score de chaque catégorie pour établir le diagnostic. Ainsi, un patient coronarien de 55 ans chez qui est découvert un LDL-C à 330 mg/dL ou un patient de 42 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250 mg/dL et un arc cornéen (Figure 2) ont certainement une HF. Les xanthomes tendineux (Figure 2) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (le critère positif est une épaisseur antéro-postérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille) (14).

Chez l'enfant (Tableau 3. B.), les critères de l'HF hétérozygote prennent en compte le taux de cholestérol LDL ainsi que la présence d'une hypercholestérolémie ou de maladies cardio-vasculaires chez les parents (Tableau 3.A.). L'HF homozygote devrait être évoquée en présence de xanthomes cutanés chez un jeune enfant ou chez des enfants dont les deux parents souffrent d'HF. Il faut alors

Tableau 2. L'hypercholestérolémie familiale en résumé

| Aspects | Caractéristiques | Remarques |
|-------------------------|---|---|
| Génétique | Mutation sur un des gènes codant les protéines suivantes: - le récepteur au LDL - l'apolipoprotéine B - le PCSK9 | Il suffit d'une mutation sur un allèle (rappelons que nous héritons de deux allèles pour chaque gène, une copie venant de la mère et une venant du père). L'apolipoprotéine B sert de liant de la particule LDL à son récepteur. Pour le PCSK9, il s'agit de mutations dites « gain of function » (voir ci-dessus et figure 1). |
| Physiologique | Réduction de l'élimination des «LDL»* de la circulation sanguine. | La mutation au niveau d'une de ces protéines rend les récepteurs de LDL, soit moins aptes à capter le LDL, soit diminue son expression. |
| Laboratoire | Taux plasmatiques élevés de LDL-C*: 190 – 350 mg/dL | Depuis la naissance et tout au long de la vie, les taux atteignent en moyenne deux fois la normale puisque l'élimination se fait deux fois moins bien! (rappel: taux «habituels» de LDL-C: 90 - 170 mg/dL). Il n'y a pas d'anomalie du taux de triglycérides (à peine augmenté) et du cholestérol HDL (à peine diminué). |
| Signes cliniques | Xanthomes tendineux et arcs cornéens | Dès 20 - 30 ans! Les arcs cornéens sont seulement pathognomoniques quand ils sont visibles avant 45 ans). Les xanthélasmas ne sont pas typiques de cette maladie. |
| Complications | Survenue précoce (dès l'âge de 35 ans d'accidents cardio-vasculaires | Sans traitement, 50 % des hommes et 30 % des femmes présentent une maladie cardio-vasculaire avant l'âge de 60 ans. |
| Epidémiologie | 1 sur 400 personnes (voire 1/200 selon des nouvelles données épidémiologiques) | Dans les familles la fréquence est de ½ chez les parents du premier degré (enfants, frères, sœurs, père ou mère.) |

* LDL = particule de LDL (lipoprotéines de basse densité)

mesurer le taux de LDL-C dès que possible (diagnostic si > 500 mg/dL).

Dans tous les cas, un test génétique permet de confirmer le diagnostic. Cette analyse étant coûteuse, sa demande doit être clairement justifiée (DLCN > 5) et, si possible, demandée par un spécialiste.

TRAITEMENT

Le traitement doit idéalement commencer dès l'enfance avec des conseils diététiques (dès 4 ans), puis une statine puissante sera prescrite (dès 8-10 ans), d'abord débutée à faible dose (atorvastatine 10 ou rosuvastatine 10 mg), puis titrée et/ou éventuellement associée avec de l'ézétimibe, afin d'obtenir un taux de LDL-C < 130 mg/dL. Le traitement sera adapté à l'âge adulte pour viser un taux de LDL-C < 100 mg/dL.

Lorsque le diagnostic n'est découvert que tardivement à l'âge adulte ou lorsque des complications cardio-

vasculaires surviennent, il devient nécessaire de réduire le taux de LDL-C en dessous de 70 mg/dL. C'est ici qu'il devient nécessaire d'y associer (et non pas remplacer) les nouveaux traitements par les anticorps monoclonaux anti-PCSK9.

FUTUR

En plus des anticorps monoclonaux ciblant la PCSK9 circulante, d'autres mécanismes d'inhibition sont en cours de développement comme l'interférence ("silencage") avec sa synthèse (siRNA): les résultats d'études de phase I et II sont prometteurs, démontrant que 2 injections (0 et 90 jour) de 300 mg d'inclisiran permettent de réduire le taux de LDL-C de près de 50 % de manière persistante pendant plus de six mois (15). Une injection de ce traitement tous les 3-6 mois pourrait être une option très intéressante si ces résultats se confirment et que la sécurité à plus long terme le permet.

Tableau 3. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale

A. Chez l'adulte: critères DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria*)

- Exclure une hypercholestérolémie secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre)
- Additionnez le score le plus élevé de chaque catégorie 1 à 5 (prendre un seul critère par catégorie)
- Selon le nombre total de points, le diagnostic est: "**certain**" (> 8 pts); "**probable**" (6–8 pts); "**possible**" (3-5 pts)

| Catégories | Points |
|--|--------|
| 1. Antécédents familiaux | |
| 1. un parent au premier degré (père, mère, enfant, fratrie) présentant: | |
| a. une pathologie coronarienne ou vasculaire précoce* | 1 |
| b. un taux de LDL-C plasmatique > percentile 95 pour l'âge et le sexe | |
| i. à l'âge adulte (NDLR = > 190 mg/dL) | 1 |
| ii. à un âge < 18 ans (NDLR = > 135 mg/dL) | 2 |
| c. arc cornéen avant 45 ans et/ou xanthomes tendineux | 2 |
| 2. Antécédents personnels | |
| Pathologie précoce* | |
| a. coronarienne | 2 |
| b. vasculaire cérébrale ou périphérique | 1 |
| 3. Examen Clinique | |
| Xanthômes tendineux | 6 |
| Arc cornéen avant 45 ans | 4 |
| 4. Taux de LDL-C non traité (avant tout traitement)** | |
| LDL-C ≥ 330mg/dL | 8 |
| LDL-C entre 250 et 329 mg/dL | 5 |
| LDL-C entre 190 et 249 mg/dL | 3 |
| LDL-C entre 150 et 189 mg/dL | 1 |
| 5. Analyse AND | |
| Montrant une mutation fonctionnelle du récepteur LDL (LDL-R) ou d'un autre gène lié à une HeFH | 8 |

* "Précoce" est défini par < 55 ans chez les hommes; < 60 ans chez les femmes.

** valeurs de LDL-C: si on dispose de taux avant tout traitement (des patients non traités), il faut tenir compte de deux mesures successives. Pour des patients traités par hypolipidémiant, il est possible d'utiliser une formule de correction (Haralambos et al Atherosclerosis 2015;240:190-6), voir la publication Descamps OS, Louvain Médical 2017; 136 (5).

B. Chez l'enfant (moins de 18 ans)

- soit LDL-C* ≥ 190 mg/dL (2 mesures successives après 3 mois d'un régime adéquat
- soit LDL-C* ≥ 160 mg/dL (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes:
 - o Antécédents familiaux coronariens prématurés (hommes <55 ans, femmes <60 ans)
 - o Cholestérolémie élevée chez un parent au premier degré (père, mère, fratrie)
- soit LDL-C* ≥ 135 mg/dL (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes:
 - o Un parent au premier degré (père, mère, fratrie) avec diagnostic génétique d'HF
 - o Diagnostic génétique d'une HF

Figure 2.



CONCLUSIONS

Les récentes études démontrent l'efficacité clinique des inhibiteurs de PCSK9 pour réduire le taux de cholestérol LDL et plus encore en prévention cardio-vasculaire, avec une sécurité acceptable.

Par leur action et sécurité, ces agents nous confortent un peu plus dans la «théorie du cholestérol» (Tableau 4).

Ces traitements restent toutefois encore chers et ne sont pas remboursés dans toutes les situations cliniques qui pourraient en bénéficier.

En Belgique, jusqu'à présent, les remboursements sont limités seulement aux patients avec une hypercholestérolémie familiale en addition des traitements classiques (statine et ézétimibe).

Des discussions au sein de l'INAMI sont en cours pour étendre leur utilisation à d'autres indications que l'hypercholestérolémie familiale. Il est donc possible, à l'avenir, que des patients qui ont souffert de maladies cardio-vasculaires tel que le syndrome coronaire aigu et dont le taux de cholestérol LDL n'est pas encore suffisamment abaissé sous un traitement optimisé puissent en bénéficier.

En attendant, chez ces patients sans HF, il convient de rappeler que leur maladie a une étiologie multifactorielle: la prise en charge des autres facteurs de risques CV ainsi que les mesures de style de vie restent donc primordiales.

REMERCIEMENTS

À Madame Gaëlle Sablon pour la révision de l'article.

Tableau 4. Qu'est-ce que les études avec les anticorps nous ont appris concernant la théorie du cholestérol

« *The lower, the better* » reste vrai même à taux très bas de LDL-C

Chaque réduction du taux de LDL-C de 40 mg/dL contribue à une réduction de 20 % des événements cardio-vasculaires, quel que soit le taux auquel cette réduction se produit. Cette équation maintenant quasi universelle est démontrée de manière cohérente avec les statines, l'ézétimibe, l'anacetrapib et les anticorps monoclonaux anti-PCSK9.

Le bénéfice cardio-vasculaire des traitements hypolipémiants est une conséquence purement lipidique

La relation proportionnelle entre bénéfice cardio-vasculaire et réduction du taux de LDL-C suggère que l'effet préventif des hypolipémiants n'est causé que par la réduction des particules « LDL » circulantes C et semble exclure une contribution substantielle d'autres mécanismes indépendants de l'effet lipidique (jadis appelé « effet pléiotrope », tels que les phénomènes endothéliaux, inflammatoires, hémostatiques, oxydatifs ou immunitaires).

Innocuité de taux extrêmement bas de LDL cholestérol circulant (« inutilité de LDL circulante »)

Ceci est démontré par l'absence de trouble de la santé (neurocognitive, hormonale ou d'autres organes) en présence de taux très bas de LDL-C chez des individus présentant de tels taux depuis la naissance (par exemple, ceux qui n'ont pas de PCSK9 circulante due à une mutation inactivant chaque allèle du gène PCSK9 (16)), ou d'abaissement extrême par des traitements intensifs (statine ezetimibe + anti-PCSK9) chez des patients dont les taux sont habituellement « normaux ».

RÉFÉRENCES

1. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34: 154-6.
2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1264-72.
3. Descamps O. Les inhibiteurs de PCSK9: une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med.* 2016; 135 (5): 291-297.
4. Descamps O, Fraass U, Dent R, März W, Gouni-Berthold I. Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolaemia: Overview of clinical data and implications for primary care. *Int J Clin Pract.* 2017 Aug; 71(8). doi: 10.1111/ijcp.12979.
5. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, *et al.* Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316: 2373-84.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4; 376(18): 1713-1722.
7. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL *et al.* The ODYSSEY Outcomes Trial: Topline Results. Alirocumab in Patients after Acute Coronary Syndrome. 67th Scientific Sessions of ACC 2018 March 10th.
8. ODYSSEY Outcomes Rationale: Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG *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.* 2014 v; 168(5): 682-9.
9. Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, *et al.*; PROFICIO Investigators. Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation.* 2017 May 9; 135(19): 1819-1831.
10. Koren MJ, *et al.* Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 598-607.
11. Descamps O. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med.* 2016; 135(9): 613-620.
12. Farnier-M, Civeira F, Descamps O and the FH expert working group. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment. *Atherosclerosis Suppl.* 2017; 26: 25-35.
13. Descamps O. L'hypercholestérolémie familiale: quelques «tips» pour en faciliter son diagnostic et son traitement. *Louvain Med.* 2017; 136(5): 310-314.

RÉFÉRENCES

14. Descamps O, Hondekijn JC, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001; 157: 514-518.
15. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, *et al*. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13; 376(15): 1430-1440.
16. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264-72.

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

olivierdescamps@hotmail.com

Centres Hospitaliers Jolimont asbl

Département de Médecine Interne

Rue Ferrer 159, B-7100 Haine-Saint-Paul

Tel.: 064/23 31 67

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Cardiologie

Avenue Hippocrate 10, B-1200 Woluwe-Saint-Lambert

Tel.: 02/764 28 12