



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: 2617

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

L'inhibition de PCSK9 par immunothérapie dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale

Présenté par ZIMMERMANN Marion

Soutenu le 26 novembre 2024 devant le jury constitué de

LEHMANN Maxime, Président

BOUCHER Philippe, Directeur de thèse

FOEHRENBACHER Pierre, Pharmacien

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen : Edith KELLNERICH
Directeurs adjoints : Julien GODET
 Béatrice HEURTILLET
 Emille DICA
Directeur adjoint étudiant : Léo FERREIRA-BOURBON

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BÉCHEMIN
 Nathalie BOURANGE
 Lise BOURDEL
 Pascal DODRÉ
 Isidre ENJALBAL
 Valérie GÉOFFROY
 Philippe GÉRALD
 Jean-Marie GOS
 Béatrice HEURTILLET
 Edith KELLNERICH
 Massimo LESMAANI
 Erik MARCHEM
 Franck REGERLIN
 Yves RELLÉ
 Jean-Yves RIBET
 Françoise ROND
 Valérie SCHWARTZ
 Florence TETI
 Thierry VANDERME
 Catherine VENTHOUR
 Pascal WEHLE

Physiologie
 Parasitologie
 Chimie thérapeutique
 Biogéochimie
 Chimie analytique
 Microbiologie
 Bactériologie, virologie
 Pharmacologie moléculaire
 Pharmacologie galénique
 Bio-informatique
 Biologie cellulaire
 Chimie analytique
 Droit et économie pharm.
 Physiologie et Biophysique
 Droit Economie pharm.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacologie
 Biopédoagogie
 Pharmacogénétique
 Pharmacologie galénique

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON
 Fawziah BAFUIL
 Martine BERGENTZÉ
 Elise BORGAGNA
 Gurlika BOUDESBOUR
 Emmanuel BOUJANT
 Vincent BRIBAN
 Anne CASSET
 Thierry CASTAGNEAU
 Manuela CHIFFRÉ
 Guillaume COZZATI
 Marcelle DE GORIS
 Serge DUMONT
 Ghislain HAAN ABOUPOFF
 Gilles JACQUESMARD
 Agnès KAPPELBERG
 Ingrid LEBREL
 Darline MALCHRE
 Rachel MATZ-WEISBERG
 Chérifa MERRADI
 Nathalie MICHONNETTE
 Sergio IZTIZ AGUIRRE
 Sylvie PERROTTIN
 Damien PÉREZ
 Frédéric RIVIERRE
 Fatima SAKSARI
 Dorothea REAL
 Rodolphe RECCA
 Ludwine RITTAULT-VERGÉ
 Carole RONDEAU
 Lucille SICH
 Yvonne SOUVERAIN
 Maria-Victoria SPANNOU
 Jérôme TERRAZZI
 Noémie THUREL
 Gurlika URSAN
 Bruno VAN OVERLOOP
 Marie ZENONI

Pharmacologie Moléculaire
 Biochimie
 Chimie analytique
 Biophysique
 Pharmacochimie
 Virologie et Microbiologie
 Physiologie et physiopath.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacologie Moléculaire
 Pharmacologie galénique
 Pharmacochimie
 Biologie cellulaire
 Médecine moléculaire
 Chimiothérapeutique
 Pharmacochimie
 Chimie analytique
 Chimie physique
 Pharmacologie
 Chimie
 Pharmacologie
 Pharmacogénétique
 Parasitologie
 Chimie en flux
 Biostatistique
 Microbiologie
 Biochimie
 Biophysique
 Analyse de médicament
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacogénétique
 Chimie thérapeutique
 Physiopathologie
 Chimie physique
 Pharmacogénétique
 Physiologie
 Chimiothérapeutique

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien GODET
 Jean-Marc LEBRONCH
 Bruno MICHEL
 Pauline SOULAS-SPRAUEL
 Geneviève UBERGAL-SCORIS

Biostatistiques - épidémiologie
 Biochimie
 Pharm. clinique santé publique
 Immunologie
 Pharmacochimie

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPRED
 Matthieu FUMER
 Philippe SALAT
 Philippe MAEST
 Caroline HELLO - WEHLE

Pharmacie d'officine
 Pharmacie d'officine
 Droit et économie pharm.
 Ingénierie pharmaceutique
 Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET
 Nelly ÉTIENNE-SELLOM

Parasitologie
 Pharmacologie - pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Genevieve REITA

Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

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

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	page 7
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	page 8
LISTE DES FIGURES	page 9
LISTE DES TABLEAUX	page 10
INTRODUCTION	page 11
PARTIE I : HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE.....	page 12
1. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	page 12
1.1. <u>Histoire de l'hypercholestérolémie familiale</u>	
1.2. <u>Prévalence de l'hypercholestérolémie familiale</u>	
1.3. <u>Politique de dépistage</u>	
1.4. <u>Aspects médico-économiques</u>	
2. PHYSIOLOGIE : RAPPELS DU	
MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL.....	page 15
2.1. <u>Généralités sur le cholestérol</u>	
2.2. <u>Biosynthèse du cholestérol</u>	
2.3. <u>Régulation du cholestérol</u>	
2.4. <u>Les lipoprotéines</u>	
2.5. <u>Le LDL-Cholestérol</u>	
3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	page 22
3.1. <u>Athérosclérose</u>	
3.2. <u>Élévation du taux sanguin LDL</u>	
3.3. <u>Évaluation du risque cardiovasculaire : le système SCORE</u>	
4. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.....	page 29
4.1. <u>Caractéristiques cliniques de l'HF</u>	
4.2. <u>Anamnèse personnelle et familiale</u>	
4.3. <u>Bilan lipidique</u>	
4.4. <u>Dutch Lipid Clinic Network</u>	
4.5. <u>MedPed</u>	
4.6. <u>Critères Simon Broome</u>	

4.7. Stratégie de dépistage

5. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES..... page 33

5.1. Mesures hygiéno-diététiques

5.2. Médication

5.3. Recommandations pédiatriques

PARTIE II : ASPECTS GÉNÉTIQUES DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE page 43

1. DÉCOUVERTE DE PCSK9 page 43

2. LE GÈNE PCSK9 page 43

2.1. Généralités : Les proprotéines convertase

2.2. Structure du gène PCSK9

2.3. Rôle de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol

2.4. Régulation de l'expression de PCSK9

2.5. Transmission génétique

3. ARCHITECTURE GÉNÉTIQUE DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE page 49

3.1. Hypercholestérolémie familiale monogénique

3.2. Hypercholestérolémie familiale polygénique

4. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE page 53

4.1. Technique de diagnostic

4.2. Perspectives dans le diagnostic génétique de l'HF

PARTIE III : IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-PCSK9..... page 56

1. MÉCANISME D'ACTIONpage 56

1.1. Fonctionnement de l'immunothérapie

1.2. Mécanisme d'action des anticorps anti-PCSK9

1.3. Pharmacocinétique

2. EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE page 60

2.1.	<u>Immunogénicité</u>	
2.2.	<u>Mesure de l'effet hypolipémiant</u>	
2.3.	<u>Impact sur le risque cardiovasculaire</u>	
2.4.	<u>Effets indésirables</u>	
2.5.	<u>Comparaison aux autres traitements hypolipémiants</u>	
2.6.	<u>Associations médicamenteuses : effets synergiques</u>	
2.7.	<u>Personnalisation du traitement en fonction du profil du patient</u>	
3.	UTILISATION DU DISPOSITIF	page 68
3.1.	<u>Mode d'emploi</u>	
3.2.	<u>Précautions et Sécurité d'emploi</u>	
4.	COÛTS DES TRAITEMENTS	page 72
CONCLUSION		page 74
ANNEXES		page 75
BIBLIOGRAPHIE		page 79

REMERCIEMENTS

Monsieur LEHMANN Maxime, président du jury,
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, merci pour votre confiance.

Monsieur BOUCHER Philippe, directeur de thèse,
Je vous remercie d'avoir pris le temps de m'aiguiller pendant la rédaction de cette thèse, merci pour votre disponibilité et pour vos commentaires qui m'ont permis d'améliorer mon travail.

Monsieur FOEHRENBACHER Pierre, membre du jury,
Merci à toi de m'avoir suivi pendant mon stage de 6^{ème} année, passant d'étudiant à pharmacien, j'ai pu prendre confiance en mes capacités dans l'exercice de la profession. Merci pour les précieux conseils reçus tout au long de mes études.

Merci aussi à toute l'équipe de la pharmacie du Vignoble. Merci à Anne et Sophie de m'avoir formé sur toutes les tâches du pharmacien d'officine.

Merci à tous mes collègues de la pharmacie des Alpes que j'ai pu rencontrer lors de cette première année d'exercice. Merci pour votre aide dans mes débuts de vie professionnelle, et tout particulièrement à Catherine pour ta gentillesse et ta bienveillance.

Merci à mes anciens colocataires, Hugo et TT, pour ces superbes années pleines de fous rires. Et merci à toi Hugo pour l'intégralité des cours et astuces que tu m'as donné chaque année

Merci à ma consœur Gaëlle pour la galère partagée dans la rédaction de cette thèse

Merci à mes parents, merci pour votre soutien sans faille chaque jour de ma vie. Merci de m'avoir soutenu et de m'avoir fait confiance. Merci de m'avoir poussé à continuer même lors des moments les plus difficiles (on se rappelle mes 18ans à l'Altevic...). Merci pour vos prières, je vous aime.

Merci à mes sœurs, Pauline et Raphaëlle pour ces week-end studieux et pour les moins studieux. J'espère que la fin des études ne signifie pas la fin des soirées ragots/film chez pouilly. Je vous aime.

Merci à toute ma famille, mes grands-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines pour les apéros du samedi et les fêtes de familles. Je vous aime.

Merci à mes grands-parents, Jacqueline et Nicolas qui veillent sur moi de là-haut. Je vous aime.

Merci à mon frère, Thomas, pour ton écoute et tes prières. Merci de veiller sur moi et de me rappeler l'essentiel. Je t'aime.

Merci à toi, Virgile, d'être près de moi chaque jour, de me soutenir et de me faire avancer. Merci pour ton amour et pour tes prières. Tu as grandement contribué à ce travail en me poussant à travailler même lorsque l'envie n'y est pas. Et surtout merci pour les lasagnes !!! Je t'aime.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACAT : Acyl-cholestérol- acyl-transférase
ADN : Acide désoxyribonucléique
Apo : Apolipoprotéine
ARN : Acide Ribonucléique
ANHET : Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a)
AVC : Accident vasculaire cérébral
CV: Cardiovasculaire
EGF: Epidermal growth factor
GOF: Gain-of-function
HDL: High density lipoproteine
HeHF : Hypercholéstérolémie familiale hétérozygote
HF : Hypercholéstérolémie familiale
HMG-coA : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
HoHF : Hypercholéstérolémie familiale homozygote
ICAM : Inter Cellular Adhesion Molecule-1
IDL : Intermediate density lipoproteine
IDM : Infarctus du myocarde
LCAT : Lécithine-cholestérol acyltransférase
LDL-R : Récepteur des Low Density Lipoprotéine
LDL-C: Low Density Lipoprotéine
LOF: Loss-of-function
Lp(a) : Lipoprotéine (a)
LPL : Lipoprotéine lipase
NARC-1: Neural apoptosis regulated convertase 1
NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like1
PCSK9 : Proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9
QALY: Quality-adjusted life year
SCORE2: Systematic COronary Risk Estimation 2
SNP : single nucleotide polymorphisms
SREBP: Sterol regulatory element-binding proteins
TICE: Excretion transintestinale du cholestérol
TNF: Tumor necrosis factor
VCAM: vascular cell adhesion molecule 1
VLDL: Very low density lipoprotéine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voie de synthèse du cholestérol et rétrocontrôle

Figure 2 : Absorption cellulaire des lipoprotéines par le récepteur LDL.

Figure 3 : La structure artérielle

Figure 4 : Représentation schématique du fonctionnement intra-hépatocytaire de PCSK9.

Figure 5: Table SCORE2 pour l'estimation du risque cardiovasculaire (1)

Figure 6: « Heatmap » des scores de risque selon l'addition des facteurs de risque cardiovasculaire (2)

Figure 7 : Dégradation du LDL-R médiée par PCSK9 ; Schéma des principaux domaines de PCSK9

Figure 8 : Modèle de transmission de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote

Figure 9 : Modèle de transmission de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Figure 10 : Distribution du LDL-C chez les patients non traités atteints d'HF avec mutation GOF du gène PCSK9 sans mutation LDL-R

Figure 11 : Structure d'une immunoglobuline gamma

Figure 12 : Représentation schématique du mécanisme d'action des anticorps anti-PCSK9.

Figure 13 : Pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale pour les paramètres lipidiques : effet moyenné dans le temps, moyenne des semaines 10 à 12 : Triglycérides, ApoA1, ApoB, HDL-C, LDL-C une fois toutes les deux semaines

Figure 14 : Représentation schématique du REPATHA® en stylo pré-rempli

Figure 15 : Représentation schématique du REPATHA® en seringue pré-remplie

Figure 16 : Représentation schématique du PRALUENT® en seringue pré-remplie (gauche) et en stylo pré-rempli (droite).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des lipoprotéines

Tableau 2 : Critère diagnostique MedPed de l'HF basés sur la valeur de cholestérol total (mmol/L) en fonction de l'âge et des antécédents familiaux

Tableau 3 : Critères de diagnostic du registre Simon Broome

Tableau 4 : Comparaison de trois régimes alimentaires recommandés pour la réduction du risque cardiovasculaire

Tableau 5 : Teneur en graisses saturées dans les aliments

Tableau 6 : Teneur en graisses polyinsaturées (AGPI) et monoinsaturées (AGMI) dans certains aliments (3)

Tableau 7 : Teneur en cholestérol dans les aliments (3)

Tableau 8 : Niveau de cholestérol des lipoprotéines de basses densités en fonction du temps chez des patients traités par Evolocumab vs placebo

Tableau 9 : Taux de LDL-cholestérol calculé au fil du temps

Tableau 10 : Impact du traitement par Evolocumab sur les lipides sanguins versus placebo

INTRODUCTION

Le fléau mondial que représente les maladies cardiovasculaires nécessite un sérieux intérêt des professionnels de santé dans la lutte contre celles-ci. L'hypercholestérolémie est un facteurs de risque majeur de maladie cardiovasculaire. Plusieurs pathologies courantes sont à l'origine d'une augmentation de ce risque cardiovasculaire, comme le diabète ou l'hypertension. L'hypercholestérolémie familiale est nettement moins connue du grand public et est pourtant la maladie génétique la plus courante dans le monde. Cette maladie héréditaire a un mode de transmission autosomique dominant et est lié principalement à la mutation de 3 gènes : LDL-R, ApoB et PCSK9. Malgré un large panel thérapeutique en matière de prise en charge des dyslipidémies, une proportion importante des patients souffrant d'HF ne parvient pas à atteindre la cible lipidique recommandée avec les traitements conventionnels. La découverte du rôle de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol a ouvert la porte à de nouvelles cibles thérapeutiques : les anticorps monoclonaux anti-PCSK9. En effet PCSK9 régule négativement le nombre de LDL-R à la surface membranaire, diminuant alors la clairance du LDL-C. L'objet de cette étude est de comprendre les différents mécanismes pouvant aboutir à l'expression de cette pathologie et d'identifier les outils pouvant faciliter la prise en charge. Nous examinerons en profondeur l'impact de l'inhibition de PCSK9 sur le profil lipidique des patients souffrant d'HF ainsi que sur leur risque cardiovasculaire. Nous aborderons également les enjeux en termes de dépistage ainsi que les enjeux économiques.

PARTIE I

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

1. EPIDÉMIOLOGIE

1.1. Histoire de l'hypercholestérolémie familiale

Au XIXème siècle, la corrélation entre plaque d'athérome et cholestérol vient seulement d'être établie par Rudolf Virchow (4), lorsque George Lehzen et Karl Knauss décrivent pour la première fois un cas d'hypercholestérolémie familiale en 1889. Un jeune garçon et sa sœur présentent des xanthomes cutanés depuis l'âge de 3 ans. Lui décèdera prématurément à l'âge de 11 ans et son autopsie révélera la présence de lésions athéromateuses au niveau de l'aorte et des artères coronaires (5)(6).

Plus tard en 1938, Carl Müller (Norvège) associe le phénotype clinique de l'hypercholestérolémie (Xanthome) et maladie cardiaque. Il émet la théorie qu'il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante (7).

A la fin du XXème siècle, Joseph L. Goldstein et Michael S. Brown découvriront la nécessité du LDL-R dans la régulation du LDL-C plasmatique. Ils découvrent des mutations dans le gène du LDL-R causant l'hypercholestérolémie. Ils prouveront aussi que ces mutations sont à transmission autosomique dominante (8).

Enfin, le gène PCSK9 a été découverte au Canada par le Dr. Seidah. Il définira clairement les mutations à l'origine du gain de fonction de PCSK9 ainsi que le mode de transmission autosomique dominant (9).

1.2. Prévalence de l'hypercholestérolémie familiale

1.2.1. Prévalence mondiale

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est la maladie autosomique dominante la plus courante, touchant environ 30 millions de personnes dans le monde. Elle touche en moyenne 1 : 200 à 250 personnes. L'absence de consensus sur les critères diagnostique ne permet pas d'avoir de prévalence unique mondiale. On retrouve en Asie une prévalence d'HeFH de 0,19%

(regroupant 4 études), en Europe 0,32% (regroupant 19 études) et en Amérique du Nord 0,32% (regroupant 9 études).

Au contraire, la forme homozygote de l'HF est beaucoup plus rare avec une prévalence moyenne de 1 : 100 000 à 160 000 (10). L'augmentation de LDL-C chez les patients atteints d'HF entraîne une augmentation du risque cardiovasculaire et donc une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

1.2.2. Prévalence selon l'origine ethnique

Il est actuellement difficile d'évaluer les différences de prévalence selon l'origine ethnique puisque les standards diagnostic diffèrent selon chaque pays. En effet certains pays comme les USA, le Japon ou l'Argentine auront des critères de diagnostic clinique contrairement à la Chine, à l'Italie ou au Danemark par exemple qui auront des critères de diagnostic génétique. De toute évidence cela impacte grandement les données de prévalence (11).

1.2.3. Données Françaises

Selon l'Alliance des Maladies rares, la prévalence de l'HF homozygote en France est de 1 : 300 000 et celle de la forme hétérozygote est de 1 : 250 soit environ 300 000 personnes en France. Seulement 20% des personnes atteintes sont diagnostiquées, les données de prévalence sont donc régulièrement revues. (12)

1.3. Politique de dépistage

Le mode de dépistage utilisé est le dépistage en cascade qui consiste à dépister l'hypercholestérolémie familiale par un bilan lipidique chez le membre de la famille d'un patient index. Il s'oppose au modèle universel de dépistage, qui consiste à dépister chaque individu à un âge donné (enfant entre 2 et 8 ans) chez l'ensemble des individus selon un protocole donné. Aucun protocole de dépistage n'est réellement établi en France pour le moment (13). Cependant le groupement de plusieurs associations (ANHET, FH Europe, Nouvelle société francophone d'athérosclérose et l'Alliance du Cœur) demande l'établissement d'une vraie stratégie de dépistage en France en proposant le dépistage universel chez l'enfant. L'argumentaire indique qu'il est éthiquement plus juste de dépister en cascade les parents

d'enfants diagnostiqués par dépistage universel, avant tout évènement cardiovasculaire plutôt qu'attendre un évènement cardiovasculaire pour dépister les membres d'une famille.

Le collectif associatif, a publié un livre blanc rassemblant l'ensemble des informations en faveur du dépistage universel dans le but d'établir en France un dépistage universel proposé à la visite pédiatrique des 2 ans.

1.4. Aspects médico-économiques

Le mode de de dépistage en cascade basé sur le dosage des lipides semble être le mode de dépistage le plus coût-efficace. Les différents modes de dépistage ont été analysés mais il n'existe pas encore de données probantes provenant d'essais contrôlés randomisés nous permettant de mettre en place une stratégie nationale de dépistage (14).

Cependant, dans le cadre de la demande de dépistage universel du collectif associatif cité précédemment, le Pr. Gérard de Pourville, économiste de la santé, a calculer les premiers éléments médico-économiques en faveur du dépistage universel précoce. Il a pris en compte le cout du dépistage par bilan lipidique à 2 ans, de la mise sous traitement des enfants (et des parents dépistés en cascade) et les coûts évité des évènements cardiovasculaires. Les résultats de l'étude sont nettement en faveur du dépistage universel selon l'économiste.

Le protocole proposé dans ce Livre Blanc est :

- Proposition de dépistage aux familles par échantillon de sang capillaire lors de la visite chez le pédiatre à 2 ans.
- Les enfants identifiés ainsi que leurs parents et frères et sœurs sont adressés à un centre de référence en lipidologie pour bilan lipidique complet et test génétique.
- Surveillance du taux de LDL-cholestérol jusqu'à 8ans, âge auquel on peut débiter un traitement par hypolipémiant. Traitement des membres de la famille selon âge et résultat du bilan lipidique.

Les résultats de l'étude du Pr. Gérard de Pourville établissent une réduction des évènements cardiovasculaires de 4,35% pour un surcoût de 2600 euros/QALY, un faible coût pour les années de vies gagnées pour patients atteints. (12)(15)(16)

2. PHYSIOLOGIE : RAPPELS DU MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

2.1. Généralités sur le cholestérol

Le cholestérol est une molécule lipophile essentielle au fonctionnement normal du corps. C'est un composant assurant la fluidité des membranes cellulaires. Il appartient à la famille chimique des stéroïdes, ce qui lui donne le rôle de précurseur physiologique de la vitamine D, des hormones stéroïdes (cortisol, aldostérone...) et des hormones sexuelles (testostérone, œstrogènes, progestérone). Lors de son élimination, le cholestérol devient un des constituants des sels biliaires, facilitant l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) (17).

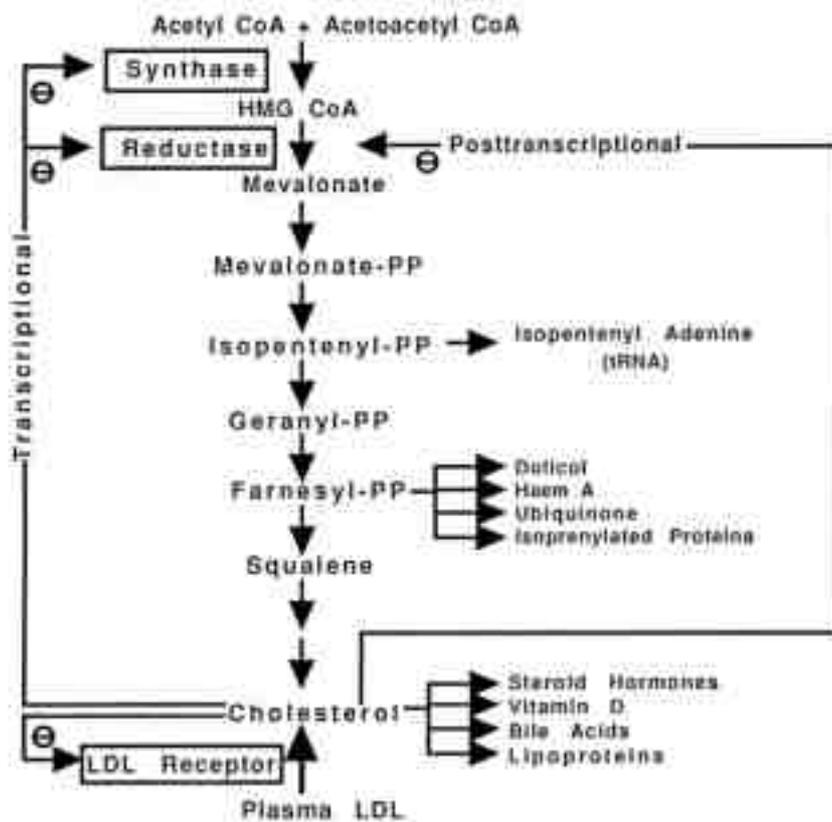
Le cholestérol peut être produit directement par le foie, ou apporté par l'alimentation : on le retrouve principalement dans les jaunes d'œufs, le lait, les abats et les têtes de crustacés (18).

2.2. Biosynthèse du cholestérol

Le cholestérol provient majoritairement de la production endogène par les hépatocytes, même si la synthèse se réalise aussi au sein des entérocytes, gonades, corticosurrénales.

La synthèse est cytoplasmique jusqu'au squalène à partir duquel le reste des étapes de biosynthèse se feront dans le réticulum endoplasmique (19)(20).

Figure 1 : Voie de synthèse du cholestérol et rétrocontrôle (20)



La voie de biosynthèse du cholestérol est divisée principalement en 4 étapes schématisées sur cette figure.

- La synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl-coA (qui provient principalement du métabolisme glucidique). On y retrouve l'enzyme HMG-CoA reductase (cible médicamenteuse importante et enzyme clé de la régulation du cholestérol) qui réduit l'HMG-coA en mévalonate : c'est l'étape limitante de la synthèse du cholestérol.
- La conversion du mévalonate : Cette étape va mener à la formation d'isopentenyl pyrophosphate qui produira l'isopentenyl adénine, élément constitutif des ARN de transfert. Cette étape est énergivore puisqu'elle est constituée d'une triple phosphorylation et d'une décarboxylation.
- La synthèse du squalène : L'isopentenyl-PP s'isomériser en Dimethylallyl-PP : L'association des deux isomères donnera du geranyl-PP qui se condense avec un isopenthyll-PP pour donner le Farnesyl-PP. Deux Farnesyl-PP s'associent pour former le squalène. Du Farnesyl seront produit le Dolicol (impliqué dans la synthèse de glycoprotéines), l'hème A (composant du noyau des cytochromes), l'ubiquinone (nécessaire au transfert d'électrons) et des protéines isoprénylées (potentiellement impliqué dans la dégradation de la l'HMG-coA réductase)

- La conversion du squalène en cholestérol : L'époxydation d'une extrémité du squalène par une mono-oxygénase permet la cyclisation de la molécule, puis une succession de déméthylation, oxydation et réduction permet d'aboutir au cholestérol.

2.3. Régulation du cholestérol

La régulation du cholestérol se fait principalement par rétrocontrôle négatif (cf. Figure 1). En effet le cholestérol lui-même entraîne une inhibition par régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle de l'HMG-coA synthase, l'HMG-coA reductase et des LDL-R (20).

2.3.1. Régulation rapide du cholestérol

La régulation du cholestérol se fait par inhibition de la transcription de l'HMG-coA reductase par le cholestérol lui-même ainsi que par le mévalonate. En cas d'hypocholestérolémie, au contraire, cette inhibition ne se fera pas et la synthèse du cholestérol pourra donc avoir lieu.

La régulation du cholestérol s'effectue aussi par interconversion :

- Le glucagon active un inhibiteur de phosphatase au niveau de l'HMG-coA reductase favorisant alors sa forme inactive et diminuant la synthèse de cholestérol
- L'insuline au contraire active cette phosphatase pour obtenir la forme active de l'HMG-coA reductase, favorisant la synthèse du cholestérol (21)

2.3.2. Régulation lente du cholestérol

La régulation du cholestérol à long terme se fait selon la concentration cellulaire en cholestérol.

La régulation transcriptionnelle fait intervenir des protéines de liaison aux éléments régulateurs de stérols (SREBP). Les SREBP reconnaissent une séquence génétique appelé SRE-1 que l'on retrouve dans les gènes de l'HMG-CoA réductase et synthase ainsi que dans le gène du LDL-R. La déplétion en stérols permet le clivage protéolytique des SREBP permettant alors la transcription de l'HMG-CoA reductase et synthase et du LDL-R (20).

L'augmentation du cholestérol cellulaire active l'ACAT (acyl-coA-Acyl-Trasnférase) qui permet l'estérification du cholestérol, sa forme de stockage.

2.4. Les Lipoprotéines (22)

L'insolubilité des lipides nécessite un transport via des macromolécules sphériques contenant un centre hydrophobe : ce sont les lipoprotéines.

2.4.1. Structure et composition

Les lipoprotéines sont composées d'un noyau central hydrophobe associant en quantité variable du cholestérol estérifié et des triglycérides. Le noyau est entouré d'une membrane hydrophile composée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apoprotéines.

2.4.1.1. Classification des lipoprotéines

Tableau 1 : Classification des lipoprotéines

Lipoprotéine	Densité (g/mL)	Taille (nm)	Lipides dominants	Apoprotéines majeures
Chylomicrons	<0.930	75-1200	Triglycérides	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo AI, A-II, A-IV
Résidus de chylomicrons	0.939-1.006	30-80	Triglycérides, cholestérol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0.930-1.006	30-80	Triglycérides	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1.006-1.019	25-35	Triglycérides, cholestérol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1.019-1.063	18-25	Cholestérol	Apo B-100
Lp(a)	1.055-1.085	~30	Cholestérol	Apo B-100, Apo(a)
HDL	1.063-1.210	5-12	Cholestérol	Apo AI, Apo A-II, Apo C, Apo E

Les lipoprotéines ont toutes une composition identique mais avec des proportions différentes.

Lipoprotéines pro-athérogènes : Lp(a), LDL-C, résidus de chylomicrons.

Lipoprotéines anti-athérogènes : HDL-C

2.4.1.2. *Les Apolipoprotéines*

Les apolipoprotéines font partie intégrante de la membrane des lipoprotéines. Il en existe différents types avec donc différentes fonctions.

Apolipoprotéine A-I : Principalement présente dans les HDL, synthétisé par le foie, activateur LCAT (enzyme estérifiant le cholestérol) et donc impliqué dans le transport inverse du cholestérol.

Apolipoprotéine A-II et A-IV: Elles sont présentes en plus faible quantité que l'ApoAI dans les HDL-C, ainsi que dans les chylomicrons. Leur fonction métabolique est peu connue mais suggère un rôle dans le transfert d'apolipoprotéine entre chylomicrons et HDL-C.

Apolipoprotéine B-48 : Elle est synthétisée dans l'intestin et est présente principalement dans les chylomicrons. Elle n'est pas reconnue par les récepteurs LDL-C.

Apolipoprotéine B-100 : Elle est synthétisée par le foie. Des taux élevés d'Apo B-100 sont associés à un risque accru d'athérosclérose.

Apolipoprotéine C : Elle est synthétisée principalement par le foie. L'Apo C-II potentialise l'hydrolyse des triglycérides, car elle est cofacteur de la Lipoprotéine lipase (LPL). L'apo C-III au contraire est inhibitrice de la LPL et inhibe l'interaction entre les lipoprotéines riches en triglycérides et leurs récepteurs. Une mutation perte de fonction de l'Apo-C-III est donc liée à une diminution du taux plasmatique de triglycérides

Apolipoprotéine E : Sa synthèse est principalement hépatique et intestinale. Il existe plusieurs isoformes dont les plus courantes sont Apo E2, Apo E3 et Apo E4. L'Apo E3 et Apo E4 sont des ligands des récepteurs LDL contrairement aux Apo E2 qui sont peu reconnus par ce récepteur. L'Apo E2 et Apo 4 sont pro-athérogènes. L'apo E4 a été mise en évidence comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (23).

Apolipoprotéine (a) : L'Apo(a) est synthétisée par le foie. Elle est présente dans la lipoprotéine (a) par liaison disulfure avec l'Apolipoprotéine B-100. C'est un homologue du plasminogène et pourrait donc inhiber la fibrinolyse. La concentration élevée d'apo(a) serait corrélée à un risque accru d'athérosclérose (24).

2.4.1.3. *La lipoprotéine A : Lp (a)*

2.4.1.3.1. Définition

La lipoprotéine (a) est structurellement proche des LDL. Sa différence réside dans l'ajout de l'apolipoprotéine (a). Ses concentrations plasmatiques sont essentiellement liées à l'expression d'un seul gène, le gène LPA. En effet, des concentrations élevées en Lp(a) circulante sont associées à un risque accru de maladie cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, sténose valvulaire aortique, insuffisance cardiaque...).

Rôle pro-athérogène :

- Affinité réduite pour le récepteur LDL (récepteur B/E) en raison de la liaison entre l'ApoB100 et l'Apo(a)
- Son homologie structurelle avec le plasminogène entraîne une compétition au niveau des sites de liaison du plasminogène dans la paroi artérielle, ce qui diminue la fibrinolyse.
- Effet chimio-attractant des monocytes et induit l'expression de l'interleukine-8 par les macrophages : ces cellules, normalement absente de l'artère saine, se retrouve en grande quantité dans les plaques athéromateuses instables. Elles font partie des éléments pro-inflammatoires entraînant la progression de la lésion athéroscléreuse (25)

Rôle pro-thrombotique :

- L'homologie structurelle entre l'apolipoprotéine (a) et le plasminogène lui confère des propriétés pro-thrombotiques

2.4.1.3.2. Structure

La lipoprotéine (a) présente un noyau lipidique semblable à celui d'un LDL-c (et donc associé à une apolipoprotéine B100). Sa particularité est la présence supplémentaire d'une apolipoprotéine (a) qui sera liée au noyau par un pont disulfure (26).

2.4.1.3.3. Rôle pathogène

Chez l'homme, il existe une grande variabilité de concentration, allant de 0,1 mg/dL à plus de 300 mg/dL (26).

Plusieurs études cliniques évoquent le lien entre une concentration plasmatique en Lp(a) > 0,5g/L et l'augmentation du risque d'accident coronarien et/ou vasculaires.

A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de thérapie traitant spécifiquement les concentrations de Lp(a), mais certains traitements ciblant les LDL permettent aussi d'obtenir une diminution de la concentration en Lp(a) comme les inhibiteurs de PCSK9 (sujet traité en Partie III).

2.5. Le LDL-Cholestérol

2.5.1. Transport du cholestérol

Le cholestérol circulant est transporté via les LDL pour atteindre les tissus périphériques. Il sera capté par les tissus grâce au récepteur LDL. Il permettra alors la synthèse d'hormones stéroïdes, le cholestérol libre est utilisé pour être incorporé aux membranes.

2.5.2. Récepteur-LDL et cycle intra-cellulaire (27)

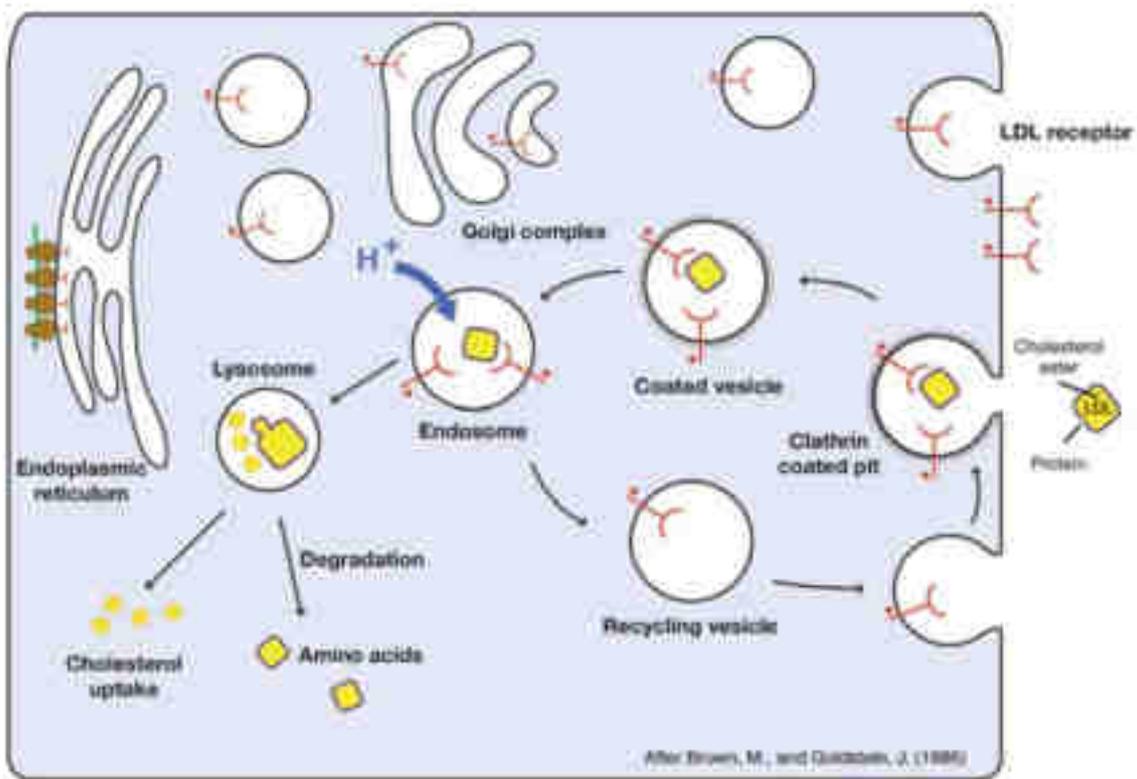


Figure 2 : Absorption cellulaire des lipoprotéines par le récepteur LDL.

Au pH plasmatique les particules de LDL se lient au récepteurs LDL par l'ApoB100. Le récepteur LDL est aussi capable de se lier aux ApoE présentes principalement dans les VLDL.

Le complexe LDL-R lié au LDL est internalisé par endocytose par la formation d'un puit de clathrine. Dans la lumière cellulaire le complexe est acheminé vers l'endosome, milieu acide, qui permettra la libération des lipoprotéines. Les récepteurs seront ensuite recyclés à la surface cellulaire.

2.5.3. Fonction lysosomale

Le LDL-C libéré par l'endosome est acheminé vers le lysosome ou il sera hydrolysé en cholestérol non estérifié. Le cholestérol libre est alors lié à la protéine NPC2 (protéine luminale) qui le transmettra à la protéine NPC1. Le cholestérol lié à NPC1 traversera le glycocalyx pour être inséré à la membrane lysosomale. Le cholestérol sort ensuite du lysosome ou il sera acheminé vers les organites cellulaires (réticulum endoplasmique, mitochondries...). Cependant le mécanisme permettant le transport du cholestérol vers les organites cellulaires reste encore inconnu (28).

3. **PHYSIOPATHOLOGIE**

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique entraînant une élévation persistante du taux plasmatique de LDL-C dès la naissance. Elle se distingue par deux formes : la forme homozygote rare et la forme hétérozygote très fréquente.

3.1. Athérosclérose

Le risque lié à un taux trop élevé de cholestérol est la formation de la plaque d'athérome et surtout sa rupture qui est à l'origine d'évènements cardiovasculaires graves. La rupture de la plaque entraîne une obturation totale ou partielle des vaisseaux à l'origine des symptômes. Ce phénomène touche principalement les grosses et moyennes artères (aorte, artère coronaire, carotidienne et cérébrale, et celles des membres supérieurs et inférieurs).

3.1.1. La paroi artérielle

L'ensemble des vaisseaux ont une structure de base identique. On observe 3 couches :

- Intima la couche interne : C'est la couche qui est en contact direct du sang. Elle est constituée d'une couche de cellule appelé endothélium et de tissu conjonctif.

- Média la couche intermédiaire : Très épaisse, elle est constituée de cellule musculaire lisse, entourée d'une sous couche élastique interne et externe. Les sous-couches élastiques peuvent être plus ou moins grande pour supporter la pression lors de la systole ventriculaire : c'est le phénomène de compliance artérielle.
- Adventice la couche externe : Principalement constituée de collagène et de fibres élastique, elle assure la protection de l'intégrité du vaisseau

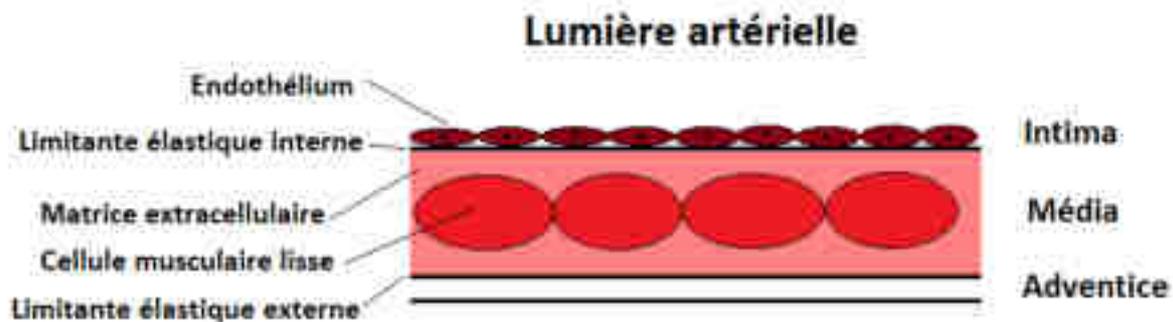


Figure 3 : La structure artérielle

3.1.2. La formation de la plaque (29)

3.1.2.1. *La strie lipidique*

Ce stade est causé par l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle. En effet une augmentation de la perméabilité membranaire (traumatismes, dysfonction endothéliale, hypertension artérielle, tabac...) va permettre l'entrée de LDL-C dans la paroi.

Une fois intégré, le LDL-C va s'oxyder, induisant alors l'expression de molécules d'adhésion VCAM et ICMA favorisant le recrutement des monocytes sanguins qui se différencieront en macrophages au contact de l'intima. Ces macrophages vont phagocyter les LDL-C oxydés par l'intermédiaire des récepteurs scavengers, et deviennent alors des cellules spumeuses qui vont former la strie lipidique en se détruisant.

3.1.2.2. *La plaque fibreuse*

En réponse à ce mécanisme, il va se former une chape fibreuse constituée de fibres de collagène. Cette chape fibreuse entoure le noyau lipidique qui contient les cellules spumeuses, des lipides extracellulaires et un noyau central (débris cellulaires, cristaux de cholestérol, calcium). L'ensemble noyau lipidique et chape fibreuse forme la plaque fibreuse. La progression de la plaque entraîne une inflammation chronique par le recrutement de nombreux médiateurs

inflammatoire (TNF alpha, IL-1, IL-6). Celles-ci provoquent la migration des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Ce sont ces cellules musculaires lisses qui secrètent les fibres de collagène constituant la plaque fibreuse. Cet ensemble va former une plaque plus ou moins rigide. En effet, les macrophages vont produire des protéases qui digèreront le collagène. Ainsi la plaque fibreuse va s'affiner et le principal risque sera alors la rupture de cette plaque. Ce stade de l'athérosclérose peut évoluer sur plusieurs années sans aucune manifestation clinique. Ce n'est que lors de la rupture de la plaque que les signes cliniques apparaîtront. (30)

3.1.3. La rupture de la plaque

En progressant, la plaque va peu à peu réduire la lumière artérielle. Peuvent alors apparaître les premières manifestations cliniques (angor d'effort) lorsque la lumière artérielle est réduite de 50%. Jusqu'à ce stade, le développement de la plaque peut être compensé par le phénomène de remodelage vasculaire (qui augmente le diamètre vasculaire pour compenser la réduction de la lumière vasculaire liée à la plaque fibreuse).

La rupture de la plaque est d'autant plus probable que celle-ci est instable. Plus la chape fibreuse est fine et le centre lipidique est important, plus la plaque sera instable.

La rupture de la plaque sera à l'origine de tableaux clinique différent selon l'emplacement de celle-ci :

- Le syndrome coronarien aigu pour les artères coronaires
- Ischémie aigue des membres inférieurs pour les artères des membres inférieurs
- L'accident vasculaire cérébral pour les artères du tronc supra-aortiques

La rupture est principalement mécanique, lié à une rupture de la chape fibreuse induisant une thrombose.

Autrement, la rupture peut être dû à une érosion mettant en contact l'espace sous endothélial avec le sang induisant alors une thrombose impliquant d'abord les plaquettes puis toute la cascade de coagulation.

3.2. Élévation du LDL-C plasmatique

Dans le cas de l'hypercholestérolémie familiale (homozygote ou hétérozygote), l'élévation du LDL-Cholestérol est liée à une mutation génétique pouvant affecter différents acteurs cellulaire et extra-cellulaire entraînant l'augmentation de LDL-C plasmatique. Dans la plupart des cas

d'hypercholestérolémie familiale, trois sites sont principalement touchés : le LDL-R, l'APOB ou PCSK9.

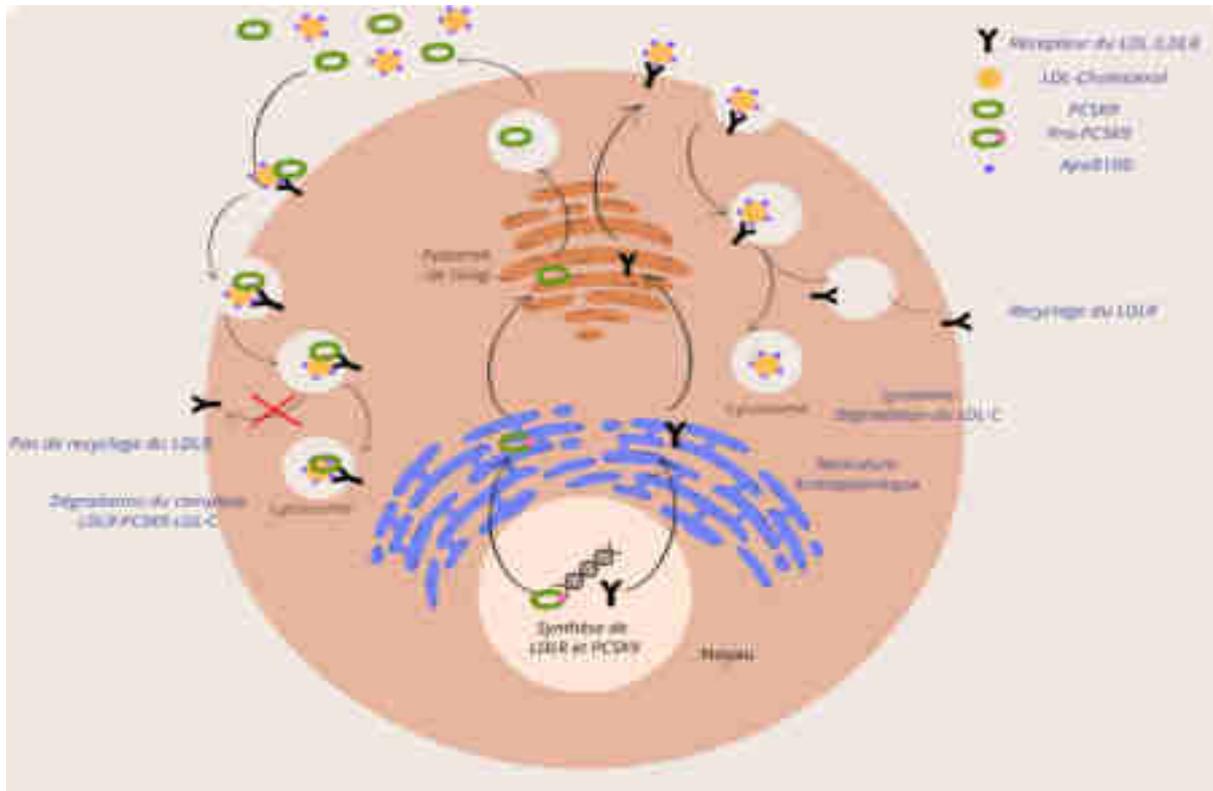


Figure 4 : Représentation schématique du fonctionnement intra-hépatocytaire de PCSK9.

Une fois synthétisé, le LDL-R subit une maturation dans le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi avant d'être adressé à la membrane hépatocytaire.

Le LDL circulant est associé à l'ApoB100 qui est impliqué dans la reconnaissance du LDL-C par le LDL-R. PCSK9 est une proprotéine qui après maturation va se lier au LDL-R, entraînant l'arrêt du recyclage et sa dégradation par les lysosomes.

3.2.1. Conséquences d'une mutation du gène LDL-R

La mutation du gène LDL-R selon sa localisation peut entraîner une diminution quantitative ou qualitative du LDL-R. Cela aura pour conséquence une diminution de l'absorption hépatocytaire du LDL-C et donc une augmentation plasmatique de celui-ci.

3.2.2. Conséquences d'une mutation sur ApoB100

L'APOB100 est impliqué dans la reconnaissance du LDL-C par le LDL-R. Les patients atteints d'HF par mutation de l'APOB100 subissent une augmentation du LDL-C plasmatique lié à la perte de reconnaissance du LDL-C par le LDL-R, ne permettant pas la dégradation hépatocytaire de celui-ci.

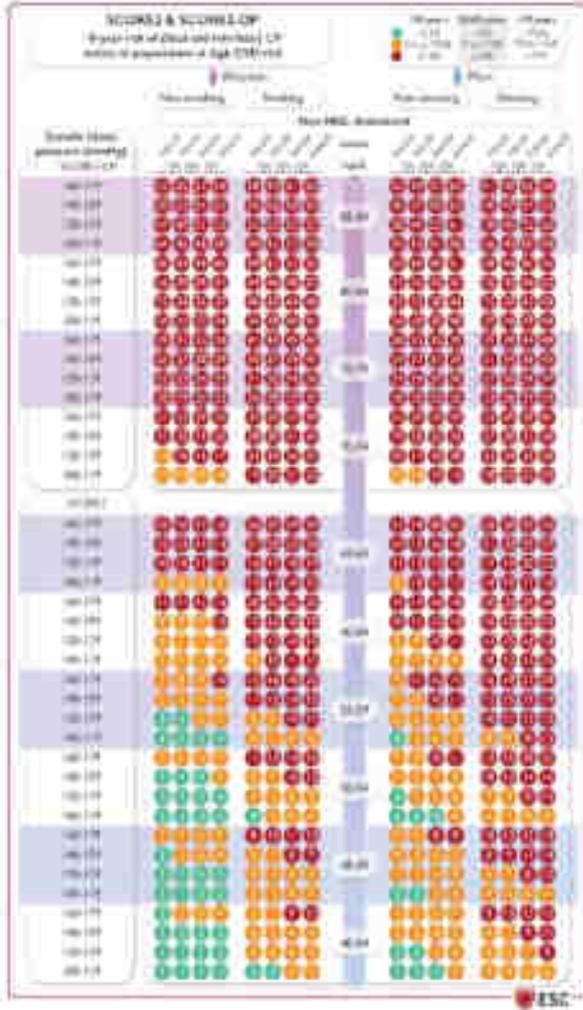
3.2.3. Conséquences d'une mutation gain de fonction de PCSK9.

Il existe un certain nombre de mutations plus ou moins fréquentes du gène PCSK9 qui entraîneront un gain de fonction de cette protéine qui aura alors pour effet d'augmenter la dégradation des récepteurs LDL-C dans les compartiments cellulaires acides (Lysosomes/Endosomes). La dégradation excessive des récepteurs entraîne alors une diminution de l'internalisation du LDL-C par les hépatocytes et donc l'augmentation de celui-ci dans la circulation sanguine. (31)(32)

3.3. Évaluation du risque cardiovasculaire : le système SCORE (2)

L'évaluation du risque cardiovasculaire d'un patient est essentielle pour assurer sa prise en charge. En effet pour ces pathologies, la prévention joue un rôle majeur pour les éviter. Le système d'évaluation SCORE2 (Systematic COronary Risk Estimation) est l'échelle utilisée pour évaluer le risque d'évènement cardiovasculaire (lié à l'athérosclérose) fatal et non fatal à 10ans d'un patient asymptomatique. La définition de ce SCORE2 repose sur 6 critères : Age, sexe, statut tabagique, le non-HDL cholestérol (cholestérol total – HDL cholestérol) et pression artérielle, et région géographique de vie.

C



D

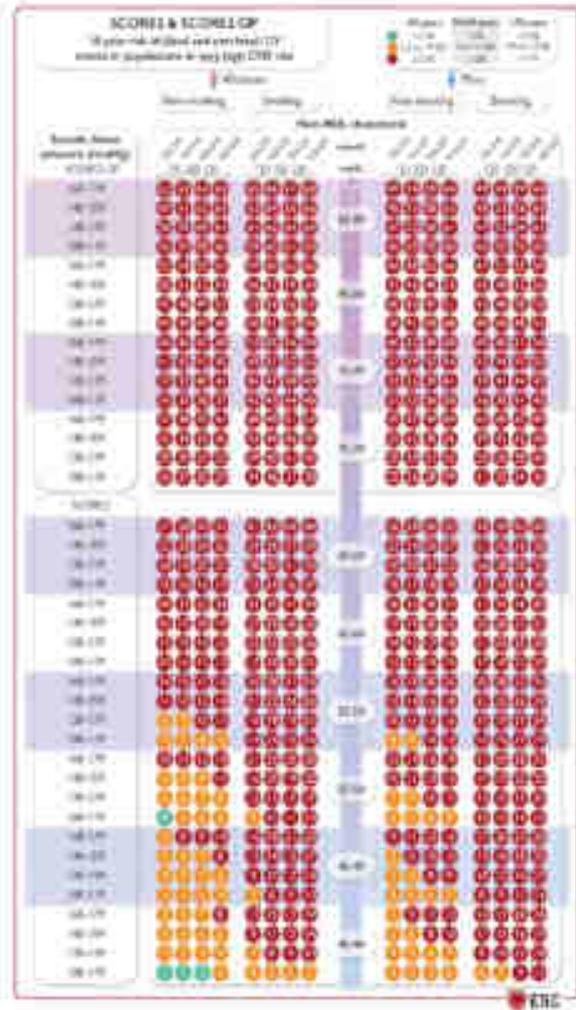


Figure 5: Table SCORE2 pour l'estimation du risque cardiovasculaire (1)

La figure 5 montre les tables de lecture de ce score. Il existe donc 4 tables de A à D. Le choix de la table à utiliser s'effectue en fonction du lieu de vie du patient. La figure 6 représente la carte européenne en fonction du risque associé.

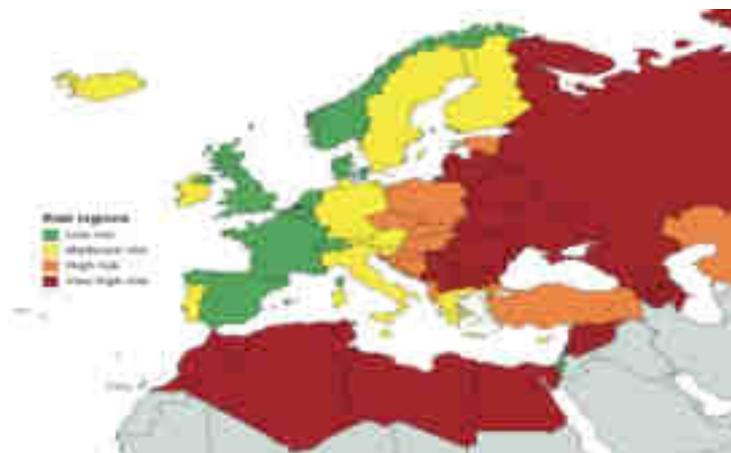


Figure 6: « Heatmap » des scores de risque selon l'addition des facteurs de risque cardiovasculaire (2)

Les pays en rouge comme le Maroc, l'Algérie ou la Roumanie utiliseront la table D pour définir le risque cardiovasculaire de ses habitants.

Les pays en orange comme la Pologne, la Hongrie ou la Turquie utiliseront la table C pour définir le risque cardiovasculaire de ses habitants.

Les pays en jaune comme l'Allemagne, l'Italie ou la Grèce utiliseront la table B pour définir le risque cardiovasculaire de ses habitants.

La France, le Royaume-Unis ou l'Espagne étant qualifiés de pays à bas risque cardiovasculaire, l'évaluation du risque cardiovasculaire de leurs habitants se fait sur la table A de ce score.

Cette présentation met donc en évidence la place du LDL-cholestérol dans l'augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant dans le cadre de l'HF, son utilisation est limitée puisque la pathologie place directement le patient à haut voire très haut risque cardiovasculaire.

4. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Comme nous l'avons étudié précédemment, l'HF est une maladie à forte prévalence mondiale mais sous-diagnostiquée. Un enjeu de prévention de santé majeur se joue avec cette pathologie. Il est important de définir des critères simples permettant une orientation diagnostic dès le plus jeune âge.

4.1. Caractéristiques cliniques de l'HF(33)(34)

- Xanthome : pseudotumeur bénigne qui s'observe sous forme de lésions cutanées jaunâtres. C'est un amas de cellules riches en graisses (cholestérol et triglycérides principalement). Le xanthome tendineux, que l'on retrouve souvent au niveau du tendon d'Achille ou du carpe sont souvent le signe de l'HF
- Xanthélasma : C'est le xanthome des paupières, situé généralement à l'angle des paupières inférieures et supérieures
- Arc cornéen : Amas lipidique à la jonction scléro-cornéenne.

Ces trois signes cliniques doivent absolument entraîner une exploration du métabolisme lipidique. Si ces signes apparaissent en l'absence de trouble lipidique, une exploration hématologique doit être réalisée.

4.2. Anamnèse personnelle et familiale : antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire.

En effet, il a été montré que chez les patients ayant eu un évènement cardiovasculaire ischémique précoce (<50 ans), la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale est 39 fois plus grande que dans la population générale (35).

L'hypercholestérolémie familiale doit être soupçonnée chez tout patient présentant un taux anormalement élevé de LDL-Cholestérol (>1,9g/L en l'absence de traitement) et présentant des antécédents personnels ou familiaux d'accident cardiovasculaire précoce, c'est-à-dire avant 55 ans pour les hommes et avant 60 ans pour les femmes.

4.3. Bilan lipidique

Le bilan lipidique par prélèvement sanguin d'effectue en laboratoire d'analyse médicale. Le bilan doit impérativement être réalisé après une période de jeûne de 12 heures. (36)

Dans la forme homozygote de l'HF, on retrouve un taux de LDL-cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale (6 à 12 g/L).

Dans la forme hétérozygote de l'HF, on retrouve un taux de LDL-cholestérol au moins 2 fois supérieur à la normale (1,9 à 4 g/L)

L'hypercholestérolémie familiale est souvent associée à une hyperlipoprotéïnémie de type IIa de la classification Frederickson-OMS, c'est-à-dire une augmentation isolée du LDL-C.

Cependant une hypercholestérolémie de type IIb (augmentation LDL et VLDL) n'exclue pas le diagnostic d'HF.

4.4. Dutch Lipid Clinic Network (Annexe 1)

Ce score est celui dont l'utilisation est la plus répandue. Il regroupe 5 catégories de critères diagnostics : les antécédents familiaux, les antécédents personnels, les signes cliniques, le taux plasmatique de LDL-cholestérol avant le premier traitement (dont le calcul se trouve en Annexe 2), et la réalisation ou non tests génétiques.

Veillez retrouver en annexe la version téléchargeable de ces critères.

4.5. Critères MedPed

Les critères MedPed (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) est un autre système de détection de l'hypercholestérolémie familiale. En effet on affirmera le diagnostic si le taux de cholestérol total plasmatique du patient dépasse le seuil indiqué en fonction des antécédents familiaux et de son âge. Bien que facile d'utilisation, ces critères n'inclut aucune caractéristique phénotypique ni génétique, son utilisation est donc limitée. (37)

Années d'âge)	Parent du premier degré atteint d'HF (TC, mmol/L)	Parent du deuxième degré atteint d'HF (TC, mmol/L)	Parent du troisième degré atteint d'HF (TC, mmol/L)	Population générale (TC, mmol/L)
<20	5.7	5.9	6.2	7
20-29	6.2	6.5	6.7	7.5
30-39	7	7.2	7.5	8.8
≥40	7.5	7.8	8	9.3

Tableau 2: Critère diagnostic MedPed de l'HF basés sur la valeur de cholestérol total (mmol/L) en fonction de l'âge et des antécédents familiaux

4.6. Critères Simon Broome

Tableau 3: Critères de diagnostic du registre Simon Broome (37)

Un diagnostic d'HF explicite nécessite soit (1), (2) ou (3)

- 1 i. Cholestérol supérieur à 7,5 mmol/L ou cholestérol LDL supérieur à 4,9 mmol/L chez l'adulte
 ii. Xanthomes tendineux chez un patient ou un parent au 1er degré (parent, frère ou sœur, enfant),
 ou chez un parent au 2ème degré (grand-parent, oncle, tante)
- 2 i. Cholestérol supérieur à 6,7 mmol/L ou cholestérol LDL supérieur à 4,0 mmol/L chez un enfant
 de moins de 16 ans
 ii. Xanthomes tendineux chez un patient ou un parent au 1er degré (parent, frère ou sœur, enfant),
 ou chez un parent au 2ème degré (grand-parent, oncle, tante)
- 3 i. Preuve basée sur l'ADN d'une mutation fonctionnelle LDLR, PCSK9 et APOB

Un diagnostic d'HF probable nécessite soit (1), (2) ou (3)

- 1 i. Cholestérol supérieur à 7,5 mmol/L ou cholestérol LDL supérieur à 4,9 mmol/L chez l'adulte
 ii. Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde (IM) avant 50 ans chez un parent du 2e degré ou
 avant 60 ans chez un parent du 1er degré
- 2 i. Cholestérol supérieur à 6,7 mmol/L ou cholestérol LDL supérieur à 4,0 mmol/L chez un enfant
 de moins de 16 ans
 ii. Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde (IM) avant 50 ans chez un parent du 2e degré ou
 avant 60 ans chez un parent du 1er degré
- 3 i. Des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie totale > supérieure à 7,5 mmol/L chez un
 adulte parent du 1er ou du 2e degré ou supérieure à 6,7 mmol/L chez un enfant ou un frère ou une

4.7. Stratégie de dépistage

Bilan lipidique

- En population pédiatrique, la National Heart Lung and Blood Institute préconise le dépistage universel par bilan lipidique (obtenu sur une moyenne de deux bilans lipidiques à jeun) entre 9 et 11 ans
- De 2 à 8 ans, effectuez un bilan lipidique (obtenu sur une moyenne de deux bilans lipidiques à jeun) si l'enfant est diabétique ou s'il y a des antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce chez les parents, grands-parents, frères et sœurs.(38)
- Comme évoqué en partie 1.3 et 1.4, un collectif d'association a demandé en communiqué de presse l'instauration d'un dépistage universel lors de la visite pédiatrique à 2 ans chez tous les enfants par bilan lipidique.

Interprétation des résultats selon l'ANHET (39):

- LDL-C entre 1,9 et 3,3 g/L : Hypercholestérolémie familiale possible : calcul de score nécessaire puis génotypage.
- Un taux de LDL-C plasmatique $>$ à 3,3g/L associé un taux de triglycérides normal, et ayant exclu les autres causes d'hypercholestérolémie (diabète, hypothyroïdie, traitements par corticoïdes ou oestrogènes, consommation excessive d'alcool, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique...) permet d'affirmer le diagnostic d'Hypercholestérolémie familiale
- Un taux de LDL-C plasmatique compris entre 1,9 et 3,3 g/L nécessite l'utilisation du score Dutch Lipid Clinic Network et si nécessaire un génotypage (40)

Bilan complémentaire : Exploration des autres causes d'hypercholestérolémie.

- Dosage des hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie)
- Glycémie à jeun (diabète)
- Créatinine
- Bilan hépatique

5. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

5.1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans la prise en charge du patient atteint d'hypercholestérolémie familiale. Selon l'ANHET, elles permettraient une réduction de 15% du LDL-C.

5.1.1. Régime alimentaire

5.1.1.1. *Chez l'adulte*

Les composants alimentaires qui influencent le plus le taux plasmatique de LDL-C sont les acides gras saturés. Les régimes recommandés sont ceux connus pour être pauvre en acides gras saturés, comme le régime méditerranéen recommandé depuis les années 1960, le régime DASH

ou le régime nordique. Le choix de régime dépendra surtout de la localisation géographique du patient, il n'y a pour le moment aucune preuve d'efficacité supérieure d'un régime sur un autre.

Régime méditerranéen(41)	Régime nordique	Régime Approches diététiques pour arrêter l'hypertension (DASH)(42)
Huile d'olive comme principale source de graisses alimentaires	Aliments de saison cultivés localement	Etude DASH initialement prévue pour abaisser la tension artérielle
Riche en fibres et en acides gras mono-saturés, faible en graisses saturées	Riche en fibres alimentaires, pauvre en sucre et en sodium	Riche en fibres alimentaires, potassium, calcium, faible en graisses saturées, restreint en sodium
<ul style="list-style-type: none"> • Consommation élevée d'aliments à base de plantes, comme les fruits frais, les légumes, les légumineuses et les noix • Apport quotidien de céréales (surtout complètes) • Consommation modérée de poisson (principalement poisson bleu) • Consommation modérée de produits laitiers (yaourt et fromage) • Faible consommation de viande rouge/transformée ; préférez le poulet à la dinde. Mouton, chèvre • L'huile d'olive comme principale source de graisse culinaire • Faible consommation de sucreries ; vin autorisé aux repas, avec modération 	<ul style="list-style-type: none"> • Consommation élevée de pommes, poires et baies, racines, choux, légumes crucifères, pommes de terre, noix et graines • Consommation élevée d'avoine à grains entiers et de pain de seigle • Consommation élevée de poisson et de fruits de mer • Préférez les produits laitiers faibles en gras • Viandes rarement rouges • Utilisation de graisses végétales (margarine, huile de colza) • Évitez les boissons sucrées ou le sucre ajouté. 	<ul style="list-style-type: none"> • Quantité abondante de fruits et légumes, de légumineuses, de noix et de graines • Consommation régulière de grains entiers • Consommation de poisson • Augmenter la consommation de produits laitiers sans matières grasses ou faibles en gras, de produits laitiers entiers réduits en matières grasses • Préférer la volaille à la viande transformée ; limiter la viande riche en graisses • Utilisez des huiles végétales ; limitez les huiles tropicales • Limitez les sucreries et les aliments et boissons sucrés

Tableau 4 : Comparaison de trois régimes alimentaires recommandés pour la réduction du risque cardiovasculaire

Le changement de régime alimentaire peut être difficile à mettre en place chez le patient. Le rôle du pharmacien d'officine a toute son importance dans cette étape du traitement. En effet il

doit expliquer l'impact de l'alimentation sur le cholestérol et guider le patient en lui indiquant les aliments à favoriser et les aliments à éviter.

Les acides gras sont un point clé du régime alimentaire pour ces patients :

- Les acides gras trans : Ce sont des acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés dont une double liaison est en configuration trans. Ces substances sont le produit de l'hydrogénation des graisses, surtout présentes dans les produits industriels (plats préparés, gâteaux, biscuits de supermarchés. Leur consommation excessive est associée à une augmentation du LDL-C. Leur consommation quotidienne ne doit pas dépasser 1% de l'apport énergétique total. (43)
- Les acides gras saturés : Ce sont des acides gras sans double liaison : Ils sont présents principalement dans les produits laitiers entiers (lait entier, beurre, crème) ainsi que dans l'huile de palme. L'impact de le risque cardiovasculaire n'est pas clairement établi puisque plusieurs études obtiennent des résultats différents concernant ces acides gras (44)
- Les acides gras polyinsaturés (omega 3 et oméga 6) que l'on retrouve principalement dans les poissons, huile de colza, noix et soja sont réduisent l'incidence des maladies coronariennes en réduisant le LDL-C et en augmentant le HDL-C. (44)

5.1.1.2. *Chez l'enfant*

Les recommandations nutritionnelles des adultes ne peuvent pas être appliquées tel quel chez les enfants. En effet ceux-ci nécessitent un régime alimentaire permettant l'amélioration du profil lipidique sans atteindre la croissance et le développement neurologique normal de l'enfant.

L'analyse des habitudes alimentaires de l'enfant nécessite une évaluation de celles de tout l'entourage familial/proche de l'enfant (nombre de repas, portions, méthodes de cuisson...)(45).

Pour les enfants de 4 à 18 ans, il est recommandé un régime en deux étapes :

Etape 1 :

- Lipides : 20-30% des calories quotidiennes
- Graisses saturées < 10% des calories quotidiennes
- Graisses polyinsaturées ≤ 10% des calories quotidiennes
- Cholestérol ≤ 300 mg/jour

Etape 2 :

- Lipides : 20-30% des calories quotidiennes
- Acides gras saturés < 7% des calories quotidiennes
- Acides gras polyinsaturés ≤ 10% des calories quotidiennes
- Cholestérol ≤ 200 mg/jour

Nourriture (portion)	Acides gras saturés (g/portion)
Lentilles (1 tasse, bouillies)	0,1
Lait écrémé (1 tasse)	0,1
Poitrine de poulet désossée et sans peau (3 oz, cuite)	0,9
Saumon sauvage de l'Atlantique (3 oz, cuit)	1.1
Yaourt faible en gras, nature (6 oz)	1.7
Huile d'olive (1 cuillère à soupe)	1.9
Steak de surlonge (3 oz, maigre seulement, cuit)	1.9
Œuf (1 gros, brouillé)	2.0
Bœuf haché (93 % maigre/7 % gras) (3 oz, cuit)	3.3
Yaourt au lait entier, nature (6 oz)	3.6
Lait entier (1 tasse)	4.5
Bœuf haché (80 % maigre/20 % gras) (3 oz, cuit)	5.6
Fromage cheddar (1 once)	6.0
Huile de palme (2 cuillères à soupe)	6.7
Beurre (1 cuillère à soupe)	7.3
Bacon (3 oz, cuit)	11.7
Huile de coco (1 cuillère à soupe)	11.8

Tableau 5 : Teneur en graisse saturées dans les aliments (3).

Nourriture (portion)	AGPI (g/portion)	AGMI (g/portion)	Total d'acides gras insaturés (g/portion)
Noix, moyenne toutes variétés (1 oz)	6.2	6.3	12,5
Huile de canola (1 cuillère à soupe)	4.1	8.2	12.3
Cacahuètes grillées (1 oz)	4.4	7.0	11.4
Huile d'olive (1 cuillère à soupe)	1.4	9.8	11.2
Graines, moyenne toutes variétés (1 oz)	7.0	3.9	10.9
Avocat (1/2 moyen)	1.2	6.7	7.9
Beurre de noix ou de graines, n'importe quelle variété (1 cuillère à soupe)	2.1	4.7	6.8
Granola (1/4 tasse)	3.3	2.3	5.6
Houmous (2 cuillères à soupe)	1.0	1.1	2.1

Tableau 6 : Teneur en graisses polyinsaturées (AGPI) et monoinsaturées (AGMI) dans certains aliments (3)

Nourriture (portion)	Cholestérol (mg/portion)
Fromage cheddar (1 once)	30
Beurre (1 cuillère à soupe)	31
Poitrine de poulet désossée et sans peau (3 oz, cuite)	42
Steak de surlonge (3 oz, maigre seulement, cuit)	49
Saumon sauvage de l'Atlantique (3 oz, cuit)	60
Bœuf haché (80 % maigre/20 % gras) (3 oz, cuit)	76
Bœuf haché (93 % maigre, 7 % de matières grasses) (3 oz, cuit)	76
Bacon (3 oz, cuit)	94
Jaune d'oeuf (17g)	184

Tableau 7 : Teneur en cholestérol dans les aliments (3)

De façon plus général, l'alimentation de l'enfant doit être riche en fibre et en calcium, afin de maintenir un équilibre nutritionnel.

Il est important de préciser qu'aucun aliment n'est interdit et que le principal réside dans la capacité à compenser d'éventuels excès en modulant les repas précédents et/ou suivants. Tout régime restrictif chez l'enfant/adolescent est à bannir, au risque de voir se développer des troubles du comportement alimentaire pouvant amener à des effets contraires de ceux recherchés. (38).

5.1.2. Activité physique adaptée

Selon les recommandations de la HAS, il est recommandé pour les patients ayant présentant une maladie cardiovasculaire de pratiquer une activité physique adaptée à partir du moment où la maladie est stable. Par exemple après un IDM, la reprise de l'activité physique ne doit pas avoir lieu avant 1 mois post-IDM.

En effet la pratique d'une activité physique permet de limiter l'évolution de la plaque d'athérome, de maîtriser d'autres facteurs de risque (surcharge pondérale, hypertension...).

En premier lieu il peut être recommandé de changer le mode de vie en augmentant l'activité dans les tâches quotidiennes (escaliers, déplacement à pied/vélo, tâches domestiques...) en limitant le temps passé assis ou allongé.

Les activités recommandées sont principalement aérobies (endurance principalement) marche, marche nordique, vélo, rameur.

Sur le système coronaire, l'activité physique aura un réel bénéfice : diminution de la fréquence cardiaque au repos, diminution de résistances vasculaires périphériques, augmentation de l'angiogenèse coronaire.

L'activité physique permet l'amélioration de la qualité de vie du patient.

5.1.3. Contrôle des facteurs de risque CV (tabac, diabète, tension artérielle, surcharge pondérale)

5.1.3.1. *Surcharge pondérale*

La réduction du poids corporelle permet de diminuer le taux plasmatique de LDL-C. Cependant la diminution de la surcharge pondérale aura un effet bien plus important sur la réduction du taux de triglycérides et l'augmentation du taux de HDL-C.

La perte de poids aura également un impact sur la pression artérielle, la glycémie et les concentrations en interleukines (TNF-alpha, IL-6), les molécules d'adhésions (ICAM), ce qui permet de limiter l'évolution de l'athérosclérose et les événements cardiovasculaires associés. (46)

5.1.3.2. *Tabac*

Selon la Société française de cardiologie, fumer réduit la quantité d'oxygène dans le sang, majore le risque thrombotique par augmentation de l'agrégation plaquettaire du taux de fibrinogène et de la viscosité sanguine. Le tabagisme favorise aussi l'inflammation des vaisseaux sanguins et diminue la concentration plasmatique en HDL-C (facteurs protecteur cardiovasculaire). Il s'agit de la première cause de mortalité évitable. La prise en charge de l'arrêt du tabac est donc essentielle dans la prise en charge du patient à risque cardiovasculaire élevé.

Les méthodes sont diverses et à adapter selon le profil du patient : volonté seule, gommes à mâcher, patches, hypnothérapie ... (47)

5.1.3.3. *Hypertension artérielle*

Selon la Société française de cardiologie, l'hypertension artérielle est le premier facteur de risque cardiovasculaire. Pathologie silencieuse et très fréquente chez l'adulte, l'hypertension artérielle est souvent lié à des facteurs génétiques ou environnementaux (surpoids, sédentarité, alcool, sel). L'hypertension entraîne un rigidification des artères pour résister à celle-ci. Associé à l'athérosclérose, cela entrainera une réduction plus rapide de la lumière vasculaire. Ainsi des symptômes peuvent apparaître. A partir de 40 ans il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle au moins une fois par an lors d'une consultation médicale. (47)

5.2. Médication

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables dans le traitement du patient atteint d'hypercholestérolémie familiale. Cependant dans de nombreux cas, elles ne sont pas suffisantes. C'est alors que l'on met en place un traitement médicamenteux.

5.2.1. 1^{ère} intention : Statines en monothérapie

Les statines agissent par inhibition de l'HMG-coA reductase, enzyme essentielle à la synthèse endogène de cholestérol. Son inhibition permet donc une réduction du cholestérol plasmatique.

Contrairement aux hyperlipidémies associées à un risque cardiovasculaire faible ou modéré, l'introduction du traitement par statine est réalisée d'emblée et non pas 3 mois après l'essai non concluant des mesures hygiéno-diététique seules

Le choix de la statine dépend du risque cardiovasculaire et du pourcentage de baisse du LDL-C visé.

L'objectif de LDL-C est de :

- 0,55 g/L pour les patients à très haut risque cardiovasculaire
- 0,70 g/L pour les patients à haut risque cardiovasculaire

Selon les recommandations de la HAS chez les patients à haut risque cardiovasculaire :

- Baisse < 40% du LDL-C : Simvastatine 10mg, Simvastatine 20mg ou Simvastatine 40mg
- Baisse > 40% du LDL-C : Atorvastatine 80 mg (si diabète ou hypertension artérielle associée) ou Rosuvastatine 20mg (48)

Tous les traitements hypolipémiantes doivent être associés aux conseils de mesures hygiéno-diététiques établis précédemment.

Attention, chez la femme en âge de procréer il est important d'informer sur la contre-indication de la statine avec une grossesse. L'apparition d'une grossesse doit faire revoir le traitement.

5.2.2. 2^{ème} intention : Association statine et autre hypolipémiant

En cas d'objectif de LDL-C non atteint avec le traitement par statine seules à la dose maximale tolérée, il convient d'envisager l'association à un autre traitement hypolipémiant.

La première molécule indiquée est l'ézétimibe, sinon la cholestyramine peut être utilisée. Les fibrates sont très rarement utilisés dans ce cas.

- Ezétimibe : Diminution de l'absorption intestinale du cholestérol par inhibition des transporteurs de stérols (Niemann-Pick C1-Like1 : NPC1L1). Son utilisation seule a montré une diminution de 28% du LDL-C 12 semaines de traitement chez les patients de 6 à 10 ans
- Cholestyramine : Résine chélatrice formant un complexe insoluble avec les acides biliaires diminuant leur cycle entéro-hépatique et donc augmentant leur élimination fécale.

L'ensemble des traitements hypolipémiants (ezetimibe, fibrates, résine...) ne permettent aucune action sur le taux de Lp(a) circulant. Ce traitement est donc à envisager chez les patients atteints d'HF avec un taux de Lp(a) <0,5g/L.

5.2.3. Les anticorps anti-PCSK9

Deux anticorps anti-PCSK9 sont actuellement disponibles en France, l'alirocumab (PRALUENT®) et l'évolocumab (REPATHA®). Ces anticorps monoclonaux sont une nouveauté thérapeutique utilisée en injection mensuelle ou bi-mensuelle.

Ils permettent d'obtenir une baisse du LDL-C de 50% sur la valeur déjà obtenue avec le traitement par statines. Ils doivent être envisagés en prévention secondaire chez un patient ayant déjà eu un accident cardio-vasculaire ou chez les patients dont le LDL-C est > 0,7g/L sous traitement par statine à la dose maximale tolérée.

Ces traitements seront détaillés en Partie III de cette thèse.

5.3. Recommandations pédiatriques

5.3.1. Hypercholestérolémie familiale homozygote

Le traitement médicamenteux peut être instauré à partir de 8 ans avec en première intention une statine si le LDL-C est supérieur à 1,9g/L.

L'ézétimibe peut être utilisé à partir de 6 ans en monothérapie pour les formes sévères d'HoHF.

Il convient de trouver le traitement avec le meilleur rapport bénéfice risque pour l'enfant. Les traitements médicamenteux sont recommandés qu'à partir de 8/10 ans. Un traitement plus précoce est discuté pour les formes sévères d'HoHF.

Les données sur la cholestyramine sont trop peu nombreuses pour affirmer qu'une utilisation sans risque peut être envisagée chez l'enfant.

LDL-aphérèse : Il s'agit d'un système d'épuration extra-corporelle qui permet d'extraire le cholestérol en excès dans le sang. Il existe les systèmes d'adsorption DALI® et Liposorber® des lipoprotéines athérogènes sur le sang total. Cette méthode est à utiliser dans les hypercholestérolémies sévères. La fréquence est d'une séance de 2 heures par 2 semaines. Cette méthode est utilisable si nécessaire à partir de 3 ans (49)

5.3.2. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'instauration d'un traitement par statine peut être proposé à partir de 8/10 ans en fonction du taux de LDL-C.

L'Ezétimibe est indiqué à partir de 10 ans en association avec une statine chez le patient atteint d'HFHe.

LDL-aphérèse en cas d'hypercholestérolémie sévère : LDL-c > 3 g/L en prévention primaire malgré le traitement hypolipémiant, LDL-C > 2g/L en prévention secondaire avec traitement hypolipémiant (50).

PARTIE II

ASPECTS GÉNÉTIQUES DE

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

Pendant longtemps, l'HF était considérée comme une maladie monogénique touchant le gène du récepteur LDL. Or avec les progrès considérables qui ont été fait en matière de génétique sur les deux dernières décennies, on a pu s'apercevoir que plusieurs gènes sont impliqués, notamment le gène PCSK9.

Le terme d'hypercholestérolémie familiale regroupe alors l'ensemble des hyperlipoprotéinémie de type IIa d'origine génétique.

1. DÉCOUVERTE DE PCSK9

C'est en 2003 que Seidah et al. identifient pour la première fois NARC-1 (convertase régulée par l'apoptose neurale) sur le gène PCSK9, situé sur le chromosome 1. Le groupe d'étude a recruté plusieurs familles françaises et hypercholestérolémiques pour lesquelles des mutations sur les deux gènes connus responsable d'HF (LDL-R et ApoB) ont été exclues. Des études approfondies de séquençage ont permis d'identifier une même mutation faux-sens (Ser127Arg) dans deux familles sur le gène PCSK9. Une autre mutation faux sens (Phe216Leu) a été identifié dans une troisième famille sur le même gène. C'est alors que NARC-1 est découvert mais son rôle dans le métabolisme du cholestérol est inconnu. C'est seulement par la suite que NARC-1 deviendra PCSK9 : Proprotéine convertase subtilisine/kexine 9. (32)

2 LE GÈNE PCSK9

2.1. Généralités : Les proprotéines convertase

Les proprotéines convertases sont des enzymes protéolytiques qui transforme une proprotéine inactive en protéine active par la protéolyse.

Cette famille de proprotéines sont appelées « proprotéine convertase subtilisine kexine » soit PCSK et elles sont classées en 9 groupes de PCSK1 à PCSK9.

Nous avons d'abord connu PCSK9 sous le nom de NARC-1 connu pour son rôle dans la neurogénèse corticale (51)

Le gène PCSK9 est principalement exprimé dans les cellules hépatiques ou son rôle est la régulation du métabolisme du cholestérol. Mais PCSK9 se trouve aussi dans d'autres tissus humains :

- L'intestin : PCSK9 joue un rôle dans l'excrétion transintestinale du cholestérol (TICE). C'est une voie alternative à l'élimination hépatobiliaire du cholestérol. Cette fonction de PCSK9 a été montrée en inactivant PCSK9 chez la souris, les résultats montrant une augmentation de 103% du LDL- TICE. PCSK9 module donc négativement le LDL-TICE. (52)
- Le pancréas : L'homéostasie du cholestérol est essentielle pour le fonctionnement normal des cellules β pancréatique. En effet l'accumulation de cholestérol intracellulaire peut diminuer la sécrétion d'insuline. On observe une augmentation de l'expression des LDL-R chez les souris déficientes en PCSK9, ce qui implique une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à une glycémie élevée. L'inhibition de PCSK9 pourrait augmenter légèrement le risque de diabète de type II (53)
- Le rein : Le rôle de PCSK9 dans le rein n'est pas clairement établi, cependant il semblerait que PCSK9 réduit l'expression des canaux sodiques épithéliaux sensibles à l'amiloride en augmentant leur dégradation dans le protéasome. Les canaux sodiques étant étroitement liés à la pression artérielle, nous pourrions penser que PCSK9 pourrait avoir indirectement un lien avec la pression artérielle. Cependant aucune corrélation n'a été établie entre l'expression de PCSK9 et l'hypertension artérielle (54)
- Le cerveau : Le rôle de PCSK9 dans le cerveau n'est pas clairement établi, mais il a été montré un rôle dans la neurogénèse corticale. En effet la surexpression de PCSK9 induit une augmentation du pourcentage de neurones différenciés. (51)

2.2. Structure du gène PCSK9

2.2.1. Description de la structure génétique

Le gène PCSK9 code pour une protéine de 692 acides aminés, avec une expression majoritaire dans le foie, les intestins et les reins (55). Il se situe sur le locus 1p32.3.

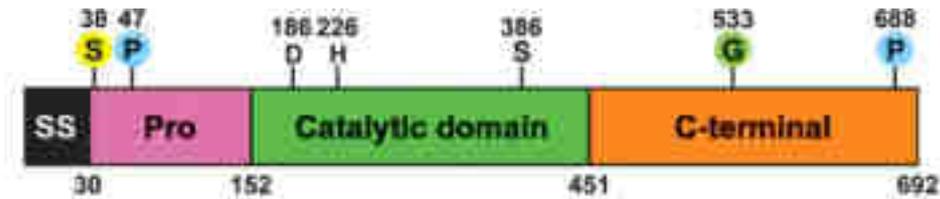


Figure 7: Dégradation du LDL-R médiée par PCSK9 ; Schéma des principaux domaines de PCSK9. (55) SS : Séquence signal ; Pro : Pro-domaine

2.2.2. Régulations post-transcriptionnelles

L'aspartate (D), l'histidine (H) et la sérine (S) composent la triade catalytique. Les modifications post-transcriptionnelles principales de PCSK9 sont des phosphorylation (P) sur les sérines S47 et S688, une glycosylation (G) et une sulfatation (S) de la tyrosine Y38. On retrouve aussi des sulfatations dans le domaine catalytique sur des emplacements indéfinis (Fig. 1).

La protéine PCSK9 native de 73kDa sera auto-clivée entre les acides aminés Gln152 et Ser153 séparent le pro-domaine du domaine catalytique. Cependant le pro-domaine restera lié à la protéine PCSK9 mature sous forme de chaperon du site catalytique.

Après le premier clivage entre le prodomaine et le domaine catalytique, la convertase subira un autre clivage au sein du prodomaine, qui génère alors la convertase active.

Avant la sécrétion, la PCSK9 mature associée à son pro-domaine subira des sulfatations de tyrosine dans l'appareil de Golgi qui permettront d'améliorer l'affinité des liaisons protéiques. (55) (56)

2.3. Rôle de PCSK9 dans le métabolisme du Cholestérol

La *figure 4* représente schématiquement le fonctionnement intra-cellulaire de PCSK9.

La protéine PCSK9 est sécrétée et se lie par les acides aminés 153 et 421 au domaine extracellulaire EGF-A du LDL-R en position 314-355.

Après les régulations post-traductionnelles de PCSK9, la pro-protéine se liera au récepteur LDL induisant alors son internalisation via l'endosome. Le complexe PCSK9-LDL-R est

stable en milieu acide ce qui empêche la libération du récepteur LDL pour son recyclage. C'est alors que le complexe sera envoyé dans le lysosome où il sera dégradé. Ainsi PCSK9 agit en protéine chaperonne. (56)

PCSK9 associée à son prodomaine n'exerce aucune activité enzymatique, son action sur le LDL-R n'est pas liée à une fonction enzymatique.

Lorsqu'un individu est porteur d'une mutation LOF (perte de fonction), la dégradation du LDL-R sera réduite et permettra alors une diminution du LDL-C plasmatique. En effet une diminution de l'expression de PCSK9 entraînera en augmentation du nombre de LDL-R à la surface cellulaire, ceux-ci permettant alors une augmentation de l'internalisation du LDL-C circulant. Il s'agit de mutations protectrices car la diminution du LDL-C diminue le risque cardiovasculaire du patient.

Au contraire lorsqu'un individu est porteur d'une mutation GOF (gain de fonction), l'activité accrue de PCSK9 entraînera une dégradation excessive du LDL-R. Leur nombre sera donc diminué à la surface cellulaire et le LDL-C plasmatique ne sera pas internalisé. Cela entraîne alors une accumulation de LDL-C plasmatique à l'origine de l'athérosclérose et peut alors causer des accidents cardiovasculaires. (57)

2.4. Régulation de l'expression de PCSK9

2.4.1. Mécanismes de régulation transcriptionnelle de PCSK9

La régulation transcriptionnelle de PCSK9 s'effectue principalement par les protéines de liaison aux éléments régulateurs de stérols (SREBP). Il existe deux gènes SREBP : SREBP-1 et SREBP-2. SREBP-1 régule principalement le métabolisme des acides gras alors que SREBP-2 régule essentiellement le métabolisme du cholestérol. Les SREBP sont synthétisées en précurseurs inactifs et vont s'intégrer à la membrane du réticulum endoplasmique. Le clivage protéolytique de ces précurseurs en réponse à un stimulus (par exemple la déplétion en cholestérol intracellulaire) libérera la partie transcriptionnelle active qui migre alors vers le noyau cellulaire pour activer la transcription des gènes cibles (HMG-CoA reductase, LDL-récepteur, PCSK9). La stimulation simultanée de LDL-R et PCSK9 semble contradictoire aux vues de leurs effets sur le cholestérol opposés mais permettent de maintenir l'homéostasie cellulaire du cholestérol.

Le promoteur de PCSK9 contient un site de liaison HNF-1alpha qui collabore avec SREBP-2 pour activer la transcription de PCSK9. En effet une mutation du site de liaison HNF-1alpha réduit significativement la transcription de PCSK9. (58)(59)

2.4.2. Influence des signaux hormonaux et nutritionnels

Le promoteur du gène SERBP-2 est stimulé par l'hormone thyroïdienne (cela explique la faible expression du LDL-R et l'hypercholestérolémie en cas d'hypothyroïdie). L'insuline induit aussi l'expression du promoteur de SREBP-2 dans l'hypothalamus.

SREBP-1 est régulé positivement par la présence d'acides gras insaturés ce qui souligne son rôle préférentiel dans le métabolisme de acides gras. En revanche le taux SREBP-2 dans les hépatocytes est augmenté par la prise de statines qui inhibe l'HMG-CoA reductase ce qui confirme donc son rôle majoritaire dans la cholestérogénèse. (60)

2.5. Transmission génétique

2.5.1. Homozygote

Si les deux parents sont atteints d'Hypercholestérolémie Familiale (HF)

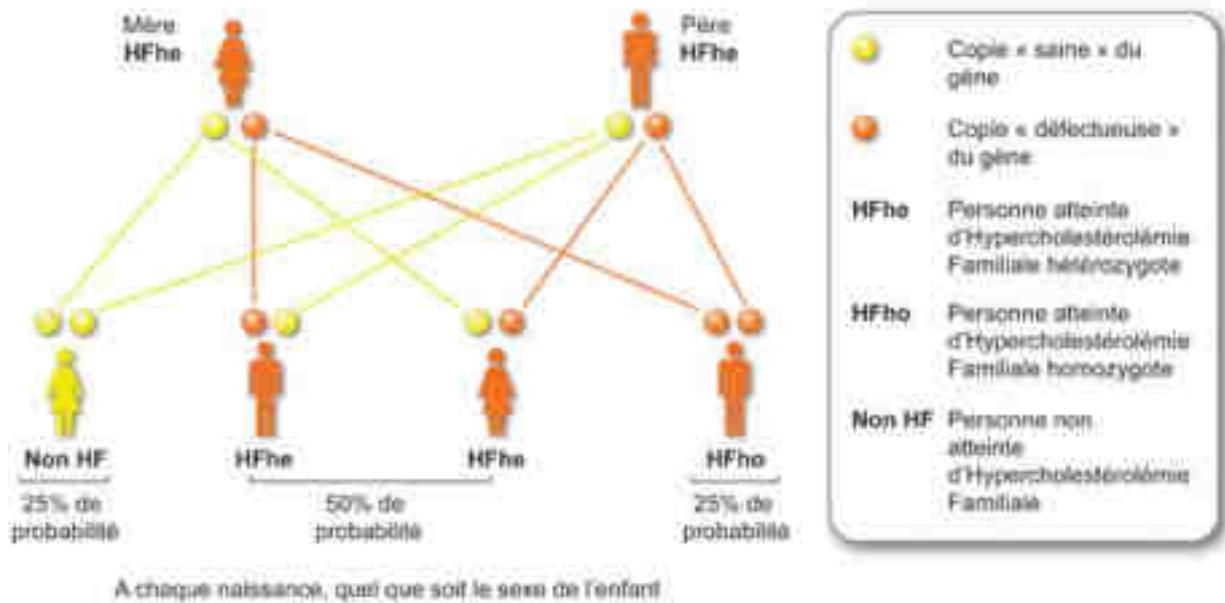


Figure 8 : Modèle de transmission de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote (61)

2.5.2. Hétérozygote

Si l'un des deux parents est atteint d'Hypercholestérolémie Familiale (HF)

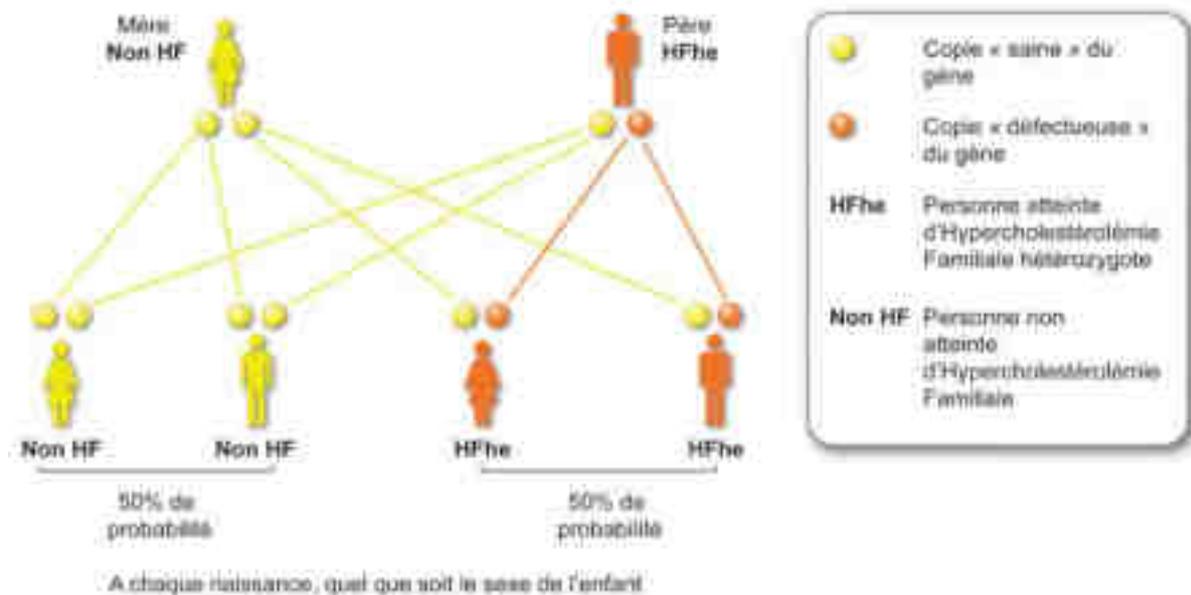


Figure 9 : Modèle de transmission de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (61) (62)

3 ARCHITECTURE GÉNÉTIQUE DE L'HF

3.1. Hypercholestérolémie familiale monogénique (57)

Pour rappel, la transmission autosomique dominante signifie que la présence d'un seul allèle muté est suffisante pour que la maladie s'exprime. Ce gène se situe sur un chromosome non sexuel.

Les principaux gènes qui peuvent être touchés par la mutation pathogène sont le gène du récepteur LDL, le gène ApoB et le gène PCSK9. En effet, les mutations du LDL-R représentent 73,9% des cas d'HF, les mutations ApoB de 6,6% et seulement 1% des cas d'HF sont causés par une mutation de PCSK9.

3.1.1. Mutations du gène LDL-R

Le gène LDL-R se situe sur le bras court du chromosome 19 (19p13.1-13.3)

Il existe plus de 1300 mutations du gène du LDL-R répertoriées comme pathogènes dans le ClinVar*.

Les mutations associées à ce gène sont responsables de 73,9% des cas d'HF.

Les variantes génétiques sont étroitement corrélées à la population étudiée. On retrouve par exemple la mutation Cys681* chez 81,5% des patients HF libanais. Aussi 5 variations représentent 76% des patients HF franco-canadien.

Les effets pathogènes des différentes variations entraîneront soit une diminution du nombre de LDL-R présents à la surface cellulaires soit une altération fonctionnelle de ces récepteurs.

Les différentes mutations ont été classées en 5 catégories (63) :

- Classe I : Le LDL-R n'est pas synthétisé
- Classe II : Défaut post traduction altérant le transport du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi
- Classe III : Altération de la liaison du LDL à son récepteur
- Classe IV : Altération de l'endocytose du récepteur LDL lié au LDL
- Classe V : Absence de recyclage du LDL-R à la surface cellulaire

Il est important de noter que les mutations *de novo* du gène sont extrêmement rare, et donc qu'un dépistage en cascade doit être réalisé puisque les descendants ont 50% de chances d'être porteur (pour la forme hétérozygote).

*ClinVar : Le ClinVar est une base de donnée répertoriant les variations génétiques en fonction des maladies (64).

3.1.2. Mutations du gène Apo B

C'est le deuxième gène à transmission autosomique dominante impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale est le gène APOB codant pour l'apolipoprotéine B qui a pour fonction d'être ligand du LDL-R. Les mutations associées à ce gène sont responsables de 6,6% des cas d'HF.

La principale mutation causant 95% des cas d'HF par mutation du gène APOB est p.(Arg3527Gln). Cette mutation entraîne une modification conformationnelle de l'ApoB qui modifie donc l'accès à sa région cible du le LDL-R.

Cliniquement, cette mutation entraîne un taux élevés de calcification de l'artère coronaire même à des taux de LDL-C équivalent à des patients non-porteurs de la mutation (65).

3.1.3. Mutations du gène PCSK9

3.1.3.1. Mutations gain de fonction (GOF)

3.1.3.1.1. Fréquence des mutations alléliques dans les populations

Les mutations touchant le gène PCSK9 concernent seulement 0,7% des cas d'HF.

La première mutation gain de fonction ont été identifié chez des familles françaises atteinte d'HF. Le séquençage a identifié une mutation sur l'exon 2 : p.(Ser127Arg) chez une famille Nantaise et Dijonnaise. La présence d'un haplotype commun lors de l'étude génétique de ces deux familles indique que malgré l'absence de lien géographique, elles ont un ancêtre commun. Cette mutation a été identifiée chez 67% des patient français atteints d'HF avec une mutation de PCSK9. Cependant la fréquence de cette mutation est beaucoup plus faible dans d'autres pays comme la Norvège ou l'Afrique du Sud, ce qui suggère un effet fondateur de cette mutation en France. (6)(66)(67)(68)

La deuxième mutation découverte chez une famille française est p.(Phe216Leu) dans une famille Lilloise. Plus tard la mutation p.(Asp374Tyr) a été découverte dans une famille de

l'Utah puis dans des familles norvégiennes et anglaises. Cette mutation est associée à un phénotype plus sévère (69). Par la suite plusieurs mutations seront identifiées dans différents pays. Ces mutations ne seront pas toujours associées au même phénotype. (70)

L'ensemble des variants identifiés dans PCSK9 se trouvent dans la base de données ClinVar. Elles sont au nombre de 1200, cependant le nombre de variant pathogènes et/ou probablement pathogène sont évalués entre 34 et 36.

3.1.3.1.2. Effets des mutations GOF sur la fonction de PCSK9 (57)

- p. (Ser127Arg) : mutation dans l'exon 2 associée à un dysfonctionnement dans le transport de PCSK9 depuis le réticulum endoplasmique. Identifié dans plusieurs familles françaises de Dijon et Nantes.
- p. (Phe216Leu) : Mutation au niveau de l'exon 4. Aucune donnée précise ne permet d'établir le type de dysfonctionnement. Cette mutation a été identifiée dans une famille Française lilloise.
- p. (Asp374Tyr) : Mutation associée à une augmentation de l'affinité de PCSK9 pour les récepteurs LDL.

Chacune des mutations aura un effet différent sur le LDL-C et donc sur le phénotype. En effet nous voyons sur la figure 11 que certaines mutation comme la p.(Ser127Arg) et la p.(Asp374Tyr) entraînent les taux de LDL-C les plus haut et donc des manifestations clinique plus sévères.

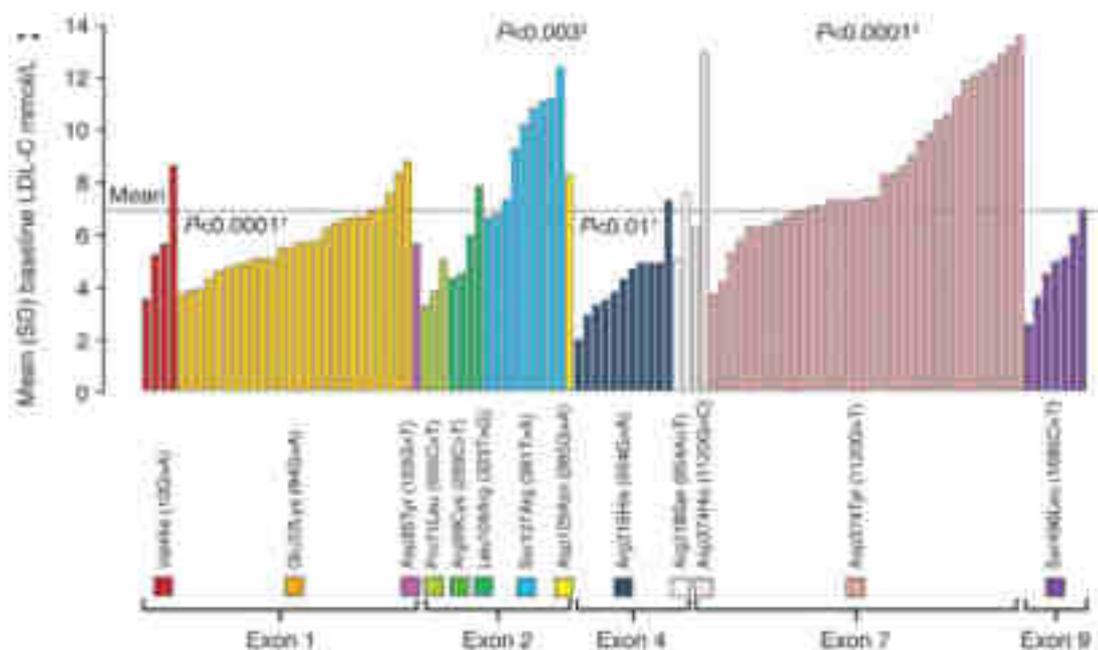


Figure 10 : Distribution du LDL-C chez les patients non traités atteint d’HF avec mutation GOF du gène PCSK9 sans mutation LDL-R.(70)

3.1.3.2. Mutation perte de fonction (LOF)

Une étude cherchant à déterminer les effets sur le long terme de faible taux de LDL-C ont permis d’identifier principalement deux mutations non-sens : p.(Tyr142Ter) et p.(Cys679Ter). Ces deux mutations combinées se retrouvent chez 2% de la population afro-américaine alors qu’elle est rare chez les sujets blancs. Ces mutations sont associées à une réduction de 28% du LDL-C moyen et une réduction de 88% du risque de maladie coronarienne.

Chez les sujets caucasiens, il a été identifié une mutation p.(Arg46Leu) qui est associée à une réduction de 15% du taux de LDL-C moyen et une réduction de 47% du risque de coronaropathie. (71)

NB : De rares cas de transmission autosomique récessive ont été signalés, par exemple une famille libanaise avec quatre enfants confirmés comme HF nés de parents normocholéstérolémiques. Une analyse génétique a identifié le gène LDLRAP1 qui code pour une protéine adaptatrice du récepteur LDL.

Le phénotype associé à ce type de FH est similaire à celui des HoFH avec cependant un taux plasmatique de LDL-C plus bas que dans les HoFH. (72)

3.2. Hypercholestérolémie familiale polygénique

Dans 20% des cas d'HF, le(s) gène(s) muté(s) à l'origine de l'HF sont inconnu. Cela laisse à penser qu'une origine polygénique est possible. Selon la société française de cardiologie, les HF polygénique sont souvent associés à une hypertriglycéridémie. La connaissance du statut génétique de la maladie a toute son importance dans la gestion de la prise en charge et les stratégies de dépistage. Dans le cas d'hypercholestérolémie familiale polygénique, on a identifié des variantes génétiques communes dites SNP (par polymorphisme d'un seul nucléotide) qui auront un impact léger sur le taux de LDL-C. Cependant lorsque plusieurs de ces SNP se retrouve chez un même individu, les effets sur le taux de LDL-C s'additionnent et entraine alors un phénotype d'hypercholestérolémie familiale. Afin de mieux établir ce type d'HF, le score de risque polygénique (4.2.2.) permet de rechercher ces différentes SNP chez un individu. (73)

Le risque cardiovasculaire dépendra du niveau de l'hypercholestérolémie et de la présence d'autres facteurs de risques, et le traitement sera a adapté en fonction de ces données. (74)

4 DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Le diagnostic génétique de l'hypercholestérolémie familiale est essentiel pour améliorer la prise en charge de ces patients. L'amélioration de l'accès à des tests génétiques peu couteux et à haut débit se met peu à peu en place même si ceux-ci restent encore peu utilisés.

4.1. Technique de diagnostic

4.1.1. Gènes associés à l'HF : LDLR, PCSK9, APOB

Les premiers dépistages génétiques réalisés pour le diagnostic de l'HF se sont concentrés sur les trois gènes principalement impliqués dans celle-ci : LDL-R, PCSK9 et APOB. En effet ce sont les gènes souvent associés à la forme homozygote. Le diagnostic va donc rechercher une mutation dans les deux allèles du même gène.

4.1.2. Séquençage de Sanger

C'est la méthode de séquençage initialement utilisées pour rechercher les mutations dans les gènes de l'HF. En effet c'est la première méthode décrite permettant de séquencer l'ADN grâce à la synthèse enzymatique du brin complémentaire avec de didesoxyribonucléotides (ddNTP) radiomarqués. L'analyse s'effectue ensuite par électrophorèse sur gel. Bien qu'efficace, cette méthode est très coûteuse ce qui justifie qu'elle ne peut pas être appliquée sur l'ensemble des variants connus causant une augmentation du LDL-C. (75)

4.2. Perspectives dans le diagnostic génétique de l'HF

4.2.1. Séquençage nouvelle génération

Le séquençage nouvelle génération est une méthode qui permet de séquencer l'ADN et l'ARN à bien plus haut débit qu'avec la méthode Sanger. Il s'agit d'une évolution majeure dans la génétique et la biologie moléculaire. Cette nouvelle technologie permet de séquencer le génome entier ou seulement une région d'intérêt en un temps records et à un coût records. Cette méthode consiste à paralléliser le séquençage des molécules d'ADN pour un meilleur rendement. (76)

4.2.2. Le score de risque polygénique

Ce score est basé sur le fait que l'HF monogénique ne représente pas la majorité des cas d'HF. En effet de nombreux gènes dit « mineurs » peuvent être impliqués. Bien que la mutation d'un seul gène mineur entraîne généralement un faible effet sur le LDL-C, la combinaison de plusieurs mutations sur ces gènes peut entraîner une augmentation significative du LDL- C entraînant donc des effets cliniques. Ce score va être défini en additionnant le nombre d'allèles mutés en pondérant le résultat par leur effet sur le taux de LDL-C. Plusieurs scores de risque polygénique ont été proposés, analysant entre 6 et 2 millions de mutations. Cependant l'analyse de 2 millions de mutations n'est pas compatible avec l'utilisation courante. Il a donc été déterminé un score analysant 165 mutations. Le résultat est donné en percentile et le premier protocole établi par l'étude propose le seuil du 75^{ème} percentile pour définir l'hypercholestérolémie familiale polygénique. (77)

4.2.3. Impact médico-économique

L'accélération des avancées est phénoménale. Pour l'illustrer il a fallu 13 ans et environ 2,7 milliards de dollars pour séquencer le premier génome humain complet, alors que le premier séquençage nouvelle génération complet a duré 5 mois pour 1,5 million de dollars. Actuellement la société Illumina bat des records et permet le séquençage pour 600 dollars. Cela constitue une nouvelle opportunité de dépistage des maladies génétiques. (76)(78)(79).

PARTIE III

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-PCSK9

1. MÉCANISME D'ACTION

1.1. Fonctionnement de l'immunothérapie

1.1.1. Anticorps monoclonal : Définition

Les anticorps monoclonaux sont spécifiques d'un épitope donné (contrairement aux anticorps polyclonaux qui seront spécifiques de plusieurs épitopes) et produit à partir d'un même clone de lymphocyte B. Ces caractéristiques leurs confèrent une très haute sélectivité.

Ils sont composés de deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identique.

Les anticorps peuvent être classés en cinq isotopes de chaîne lourdes : immunoglobuline alpha (IgA), delta (IgD), epsilon (IgE), gamma (IgG) et mu (IgM). Leur principale différence est le poids moléculaire et la valence (80). Les immunoglobulines les plus présentes dans le corps sont les IgG (85%)

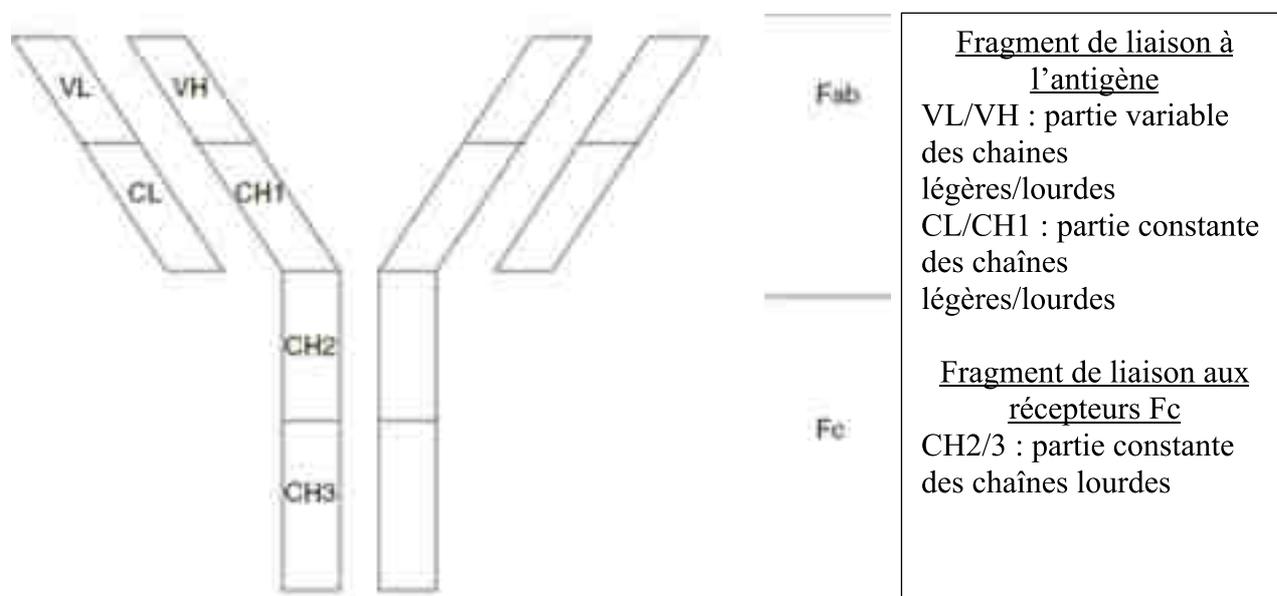


Figure 11 : Structure d'une immunoglobuline gamma

1.1.2. Production des anticorps monoclonaux

Initialement, l'obtention d'anticorps se faisait généralement à partir d'hybridomes de souris ou de rat. Ces hybridomes sont obtenus à partir de la fusion de lymphocytes B (producteur d'antigène) et de cellules de myélome. Ces hybridomes sont mis en culture et se propage indéfiniment en culture. Cela permet de produire des anticorps à partir d'un seul progéniteur tout en conservant leurs propriétés de spécificité et d'affinité (81). Des améliorations ont ensuite été apportées afin d'augmenter la demi-vie, en humanisant de plus en plus les anticorps, jusqu'à arriver aux anticorps entièrement humains, comme c'est le cas pour les anticorps anti-PCSK9 (alirocumab et evolocumab).

1.2.Mécanisme d'action des anticorps anti-PCSK9

L'évolocumab et l'alirocumab sont des immunoglobulines humaines G2 (IgG2). L'anticorps va se lier sélectivement à la PCSK9 ce qui empêchera la liaison LDL-R et PCSK9, entraînant alors une augmentation du nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes. Le LDL-R se liera davantage à son ligand naturel, le LDL favorisant ainsi son élimination. La conséquence sera la diminution du taux plasmatique de LDL.

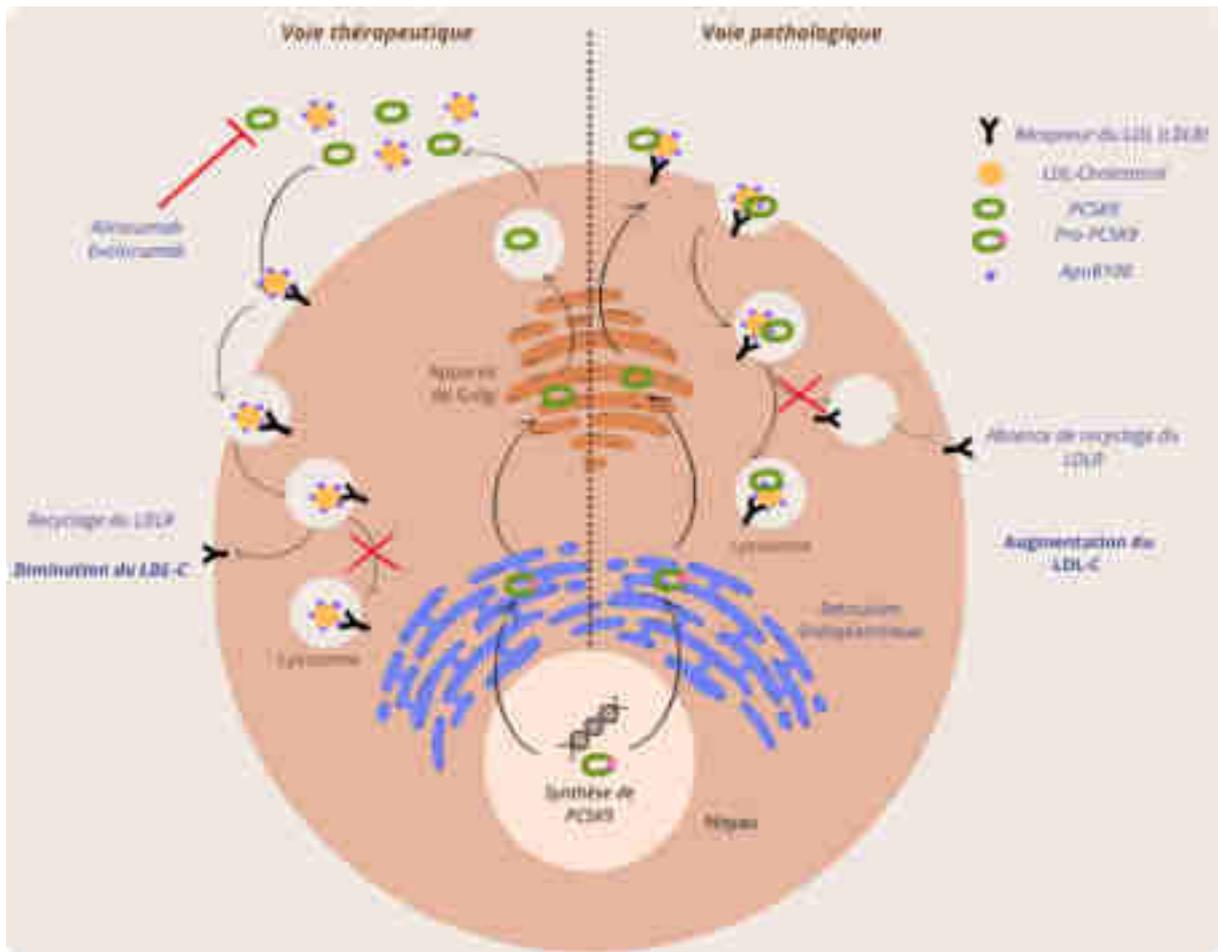


Figure 12 : Représentation schématique du mécanisme d'action des anticorps anti-PCSK9.

Les anticorps anti-PCSK9 se lient sélectivement à la proprotéine PCSK9 circulante. Cette liaison empêchera l'interaction PCSK9 et LDL-R entraînant normalement la dégradation du récepteur. Il en résulte une augmentation du nombre de LDL-R à la surface membranaire et donc une augmentation de l'absorption hépatocyttaire du LDL-C et ainsi une diminution du LDL-C plasmatique.

1.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité par voie orale est limitée, les anticorps sont administrés par voie injectable (Intraveineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée).

L'absorption se fait principalement par captation lymphatique en raison du haut poids moléculaire et donc de même pour la distribution qui est limitée aux milieux vasculaires et interstitiels (Volume de distribution de 3 à 7 L).

1.3.1. Evolocumab

- Absorption L'évolocumab présente une cinétique non linéaire. La biodisponibilité absolue est estimée à 72%. La suppression maximale de PCSK9 se produit 4 heures environ après l'injection.
- Distribution Le volume de distribution est estimé à 3,3L, ce qui signifie une faible distribution tissulaire.

Métabolisme : Le volume de distribution à l'état d'équilibre est estimé à $3,3 \pm 0,5$ L : L'évolocumab a donc une distribution tissulaire faible.

- Elimination : L'évolocumab a deux phases d'élimination : L'élimination se fait par liaison saturable à PCSK9 à faible concentration et par protéolyse non saturables à des concentrations plus élevées. La clairance systémique moyenne de l'évolocumab (après une dose de 420mg/mois) est de 12 ± 2 mL/h.

Le temps de demi-vie de l'évolocumab est de 11 à 17 jours : temps de demi-vie d'élimination long permettant l'administration mensuelle. Aucune différence notable n'a été décrite entre la demi-vie de l'évolocumab seul par rapport à son administration associée aux statines.

- Effet maximal :

La réduction maximale de LDL-C survient à 7 jours avec une administration bi-mensuelle de 140mg.

La réduction maximale de LDL-C survient à 14 jours avec une administration mensuelle de 420mg (82).

1.3.2. Alirocumab

- Absorption : La concentration plasmatique maximal d'alirocumab après une injection sous-cutanée est situé entre 3 et 7 jours. La biodisponibilité absolue est de 85%. Le volume de distribution de l'alirocumab est variable et se situe entre 2 et 5 L, cela indique une distribution tissulaire faible.
- Distribution : Le volume de distribution de l'alirocumab est de 0,04L/kg, soit un volume de distribution très bas ce qui indique qu'il reste essentiellement dans la circulation sanguine et ne diffuse que très peu à travers les tissus.

- Elimination : La demi-vie de l'alirocumab est de 17 à 20 jours en monothérapie et de 12 jours lorsqu'il est associé à une statine : le temps de demi-vie d'élimination est long permettant l'administration mensuelle ou bi-mensuelle. (83)

1.3.3. Populations particulières

1.3.3.1. *Poids corporel*

Aucun ajustement de posologie est nécessaire, les études cliniques de phase II et III n'ont montré aucun effet du poids corporel sur la réduction du LDL-C (82)

1.3.3.2. *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire pour un traitement par evolocumab ou par alirocumab. L'exposition à l'évolocumab après une dose unique de 140mg est réduite de 40 à 50% chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée. Les mécanismes de cette diminution ne sont pas connus (82).

1.3.3.3. *Insuffisance rénale*

Une étude clinique évaluant l'exposition, la pharmacodynamie et l'innocuité de l'évolocumab n'a mis en évidence aucune différence significative sur la réduction du taux de LDL-C entre les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale recevant une hémodialyse et les patients avec une fonction rénale normale. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.

Selon l'EMA aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient en insuffisance rénale traité par alirocumab. Cependant l'absence de donnée doit imposer une surveillance particulière des patients dans ce cas. (84)

2. EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

Les anticorps anti-PCSK9 sont indiqués en association avec une statine (avec ou sans autre traitement hypolipémiant) chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire ou d'une

dyslipidémie mixte qui ne parvient pas à atteindre les objectifs de LDL-C à la dose maximale de statine tolérée.

2.1. Immunogénicité

Pour l'Évolocumab, seulement 0,1% des patients traités ont été testés positifs pour le développement d'anticorps de liaison et aucun patient n'a été testé positif pour le développement d'anticorps neutralisants. Cela montre une très faible immunogénicité et donc une meilleure efficacité du traitement.

2.2. Mesure de l'effet hypolipémiant

2.2.1. Effet sur le LDL-Cholestérol

2.2.1.1. Evolocumab

L'essai FOURIER a permis d'évaluer l'efficacité du traitement par évolocumab (associé aux statines associé ou non à un autre traitement hypolipémiant) dans une étude randomisée en double aveugle. Les conclusions de cette étude mettent en évidence une réduction significative. A 48 semaines de traitements, le pourcentage moyen de réduction du LDL-cholestérol était de 59% (pour une réduction absolue moyenne de 0,56 g/L) en comparaison au placebo. Sur le graphique obtenu, on observe aussi une efficacité thérapeutique très rapide puisque dès le premier mois de traitement le LDL-C a chuté de 57% en moyenne. La comparaison au placebo montre une évidente efficacité de l'évolocumab.

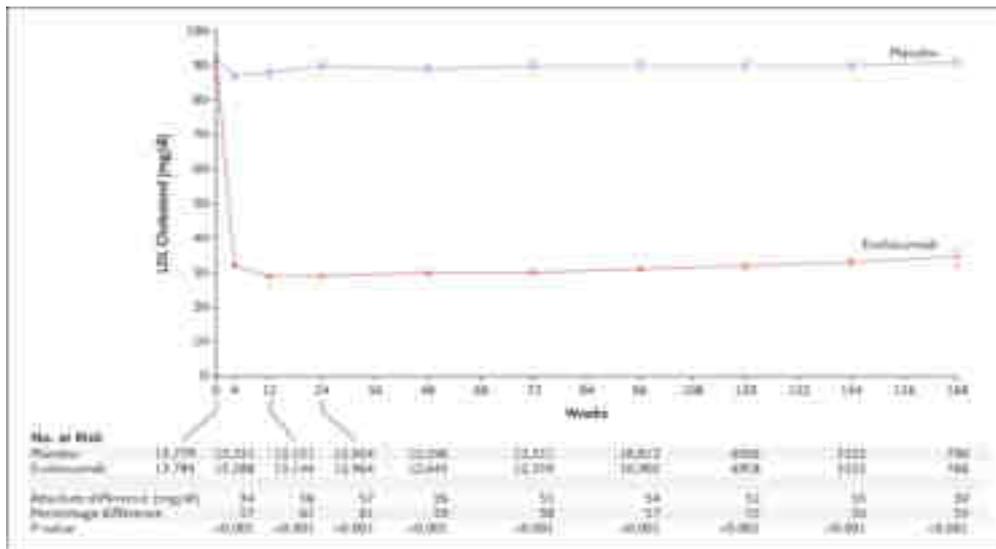


Tableau 8: Niveau de cholestérol des lipoprotéines de basses densités en fonction du temps chez des patients traités par Evolocumab vs placebo (85)

2.2.1.2. Alirocumab

L'essai ODYSSEY LONG TERM est une étude multinationale d'efficacité et sécurité sur le traitement par alirocumab (150mg en injection sous-cutanée toute les deux semaines). L'étude regroupe des patients atteint d'HF hétérozygote ou présentant une maladie coronarienne établie. Les résultats sur la diminution du LDL-C sont semblables à celles de l'Evolocumab avec une diminution rapide, dès le premier mois de plus de 60% du LDL-C. A 24 semaines, le LDL-C est encore réduit de 61%.

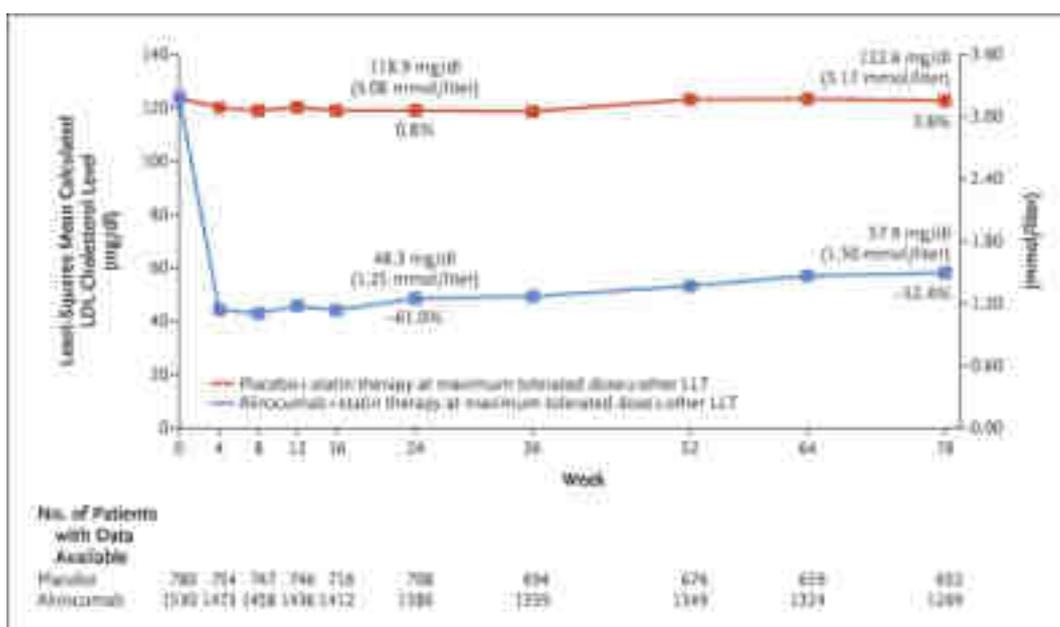


Tableau 9: Taux de LDL-cholestérol calculé au fil du temps (86)

Il a été montré qu'une réduction plus importante du LDL-C chez les patients atteints d'HF avec une mutation gain de fonction sur PCSK9 (73,1%) que chez les patients HF avec une mutation perte de fonction de l'ApoB100 (55,3%). Cela suggère l'importance de l'identification génotypique du patient atteint d'HF pour une meilleure prise en charge. Cependant la réduction du LDL-C reste importante et significative pour chaque type de mutation. (87)

2.2.2. Effet sur les autres lipides

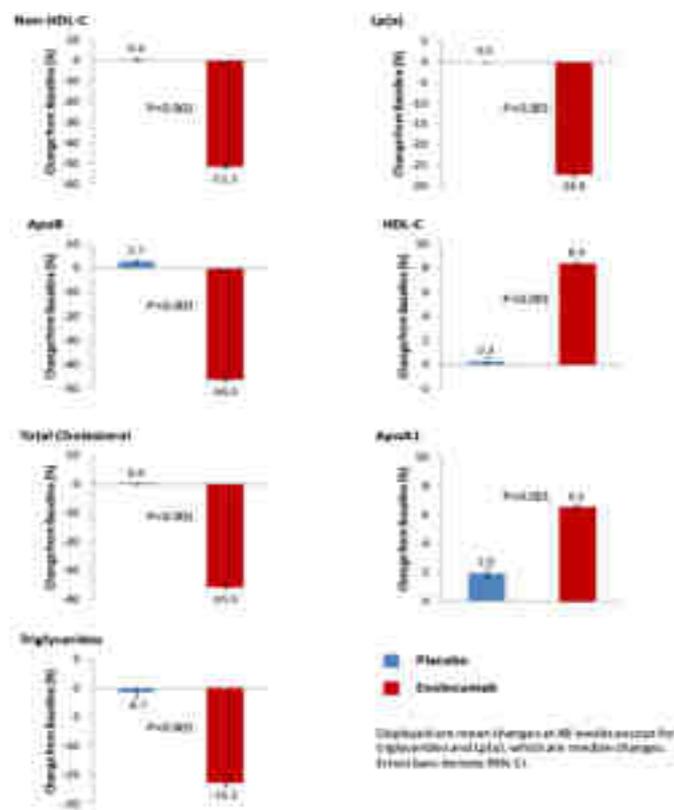


Tableau 10 : Impact du traitement par évolocumab sur les lipides sanguins versus placebo

Dans l'étude ODYSSEY le traitement par alirocumab a montré une réduction de 26% du taux lipoprotéine(a) par rapport au placebo, une réduction de 37,5% du taux de cholestérol total et 17% pour les triglycérides. Aussi, il a été notifié une légère augmentation du taux de HDL cholestérol (4,6%) et d'apolipoprotéine A1 (2,9%). (86)

2.3. Impact sur le risque cardiovasculaire

L'evolocumab réduit significativement le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. En effet ce risque est diminué de 12% la première année de traitement et de 19% les années suivantes (85). Ce traitement a montré une diminution significative de 15% du taux d'hospitalisation pour angor instable et du taux de décès d'origine cardiovasculaire en comparaison au traitement placebo. Une étude a suivi des patients traités par evolocumab sur le long terme (periode médiane de 5 ans). Globalement le traitement par evolocumab réduit de 15 à 20% le risque d'évènement cardiovasculaire grave et réduit de 23% la mortalité cardiovasculaire. (88)

L'alirocumab a montré une réduction significative du nombre d'évènements cardiovasculaires graves (décès par maladie cardiovasculaire, IDM, AVC, angine de poitrine instable nécessitant une hospitalisation) par rapport au placebo. En effet après 24 semaines d'observation le taux d'évènement cardiovasculaire graves est de 1,7% pour le groupe traité par alirocumab contre 3,3% pour le groupe traité par placebo. Cependant l'étude précise dans ses limites que le nombre d'évènement cardiovasculaire fût faible, et donc l'exactitude de ses données est incertaine. (89)

2.4. Effets indésirables

2.4.1. Liés aux deux anticorps

Les effets indésirables recensés les plus fréquents sont :

- Infectieux : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures
- Immunitaires : Éruption cutanée
- Gastros intestinaux : Nausées
- Musculo-squelettiques : arthralgie, dorsalgie
- Locaux : Réaction au site d'injection érythémateuse

Cependant un cas de réaction médiée par des IgE (allergique) lié à l'injection a été établie. Un urticaire généralisé qui a nécessité la prise d'antihistaminiques per os. Cette réaction s'est produite chez le même patient avec les deux anticorps administrés. (90)

Cependant les effets indésirables liés à ces anticorps restent néanmoins peu nombreux.

2.4.2. Evolocumab

Aucune différence significative n'a été observé lors de l'étude évaluant l'efficacité de l'evolocumab sur la survenue d'effets indésirables. Il est noté l'apparition de quelques réactions au site d'injection, qui concerne de rares patients (2,1%).

2.4.3. Alirocumab

Chez les patients traités par alirocumab, il a été montré une augmentation significative du pourcentage de réactions au site d'injection, de myalgie, d'évènements neurocognitifs (amnésie, perte de mémoire, confusion). (86)

2.5. Comparaison aux autres traitements hypolipémiants

L'étude LAPLACE-2 a permis de mettre en évidence une réduction significativement plus important du LDL-C chez les patients traités par une statine à laquelle on ajoute une administration mensuelle ou bi-mensuelle d'évolocumab par rapport à l'ajout d'ézetimibe. En effet la diminution du LDL-C observée pour le groupe evolocumab étaient de 66% contre seulement 24% pour le groupe traité par ézetimibe.

L'objectif de concentration en LDL-C recommandé (0,7 g/L) est atteints chez plus de patient lorsqu'ils sont traités par evolocumab que par ézetimibe. (91)

2.6. Associations médicamenteuses : effets synergiques

Une étude a travaillé sur l'effet de l'association de l'evolocumab et d'une statine par rapport à une statine seule sur la progression de la maladie coronarienne. Les résultats de l'étude montrent une réduction significative du taux de LDL-C qui est de 93 mg/dL pour le groupe traité uniquement par statine et 36,6mg/dL pour le groupe associant la statine à l'evolocumab.

De plus une diminution significativement plus importante des triglycérides, d'apolipoprotéine B et de lipoprotéine(a) pour le groupe en bithérapie par rapport au placebo.

L'effet sur le HDL-C a aussi été mesuré et montre une augmentation significative du taux de HDL-C chez le groupe en bithérapie (3,3mg/dL) par rapport au groupe placebo (0,8mg/dL). (91).

En raisonnant en termes d'objectif de LDL-C, une autre étude comparant un groupe traité uniquement par statine et un groupe traité par statine et evolocumab a calculer le pourcentage

de patient atteignant leur objectif. 93,9% des patients en bithérapie ont atteint un LDL-C < 70 mg/dL contre 29,2% pour le groupe placebo. (92)

2.7. Personnalisation du traitement en fonction du profil du patient

2.7.1. Choix de la dose

2.7.1.1. Evolocumab (REPATHA®)

L'évolocumab est le seul des anticorps possédant une indication dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Il est aussi indiqué, comme l'alirocumab, pour l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Pour l'évolocumab, une étude évaluant l'efficacité de l'évolocumab sur les différents lipides sanguins en fonction de la dose administrée a mis en évidence l'absence de différence significative entre la posologie bi-mensuelle de 140mg et la posologie mensuelle de 420 mg. (82). L'Evolocumab est administrable chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans.

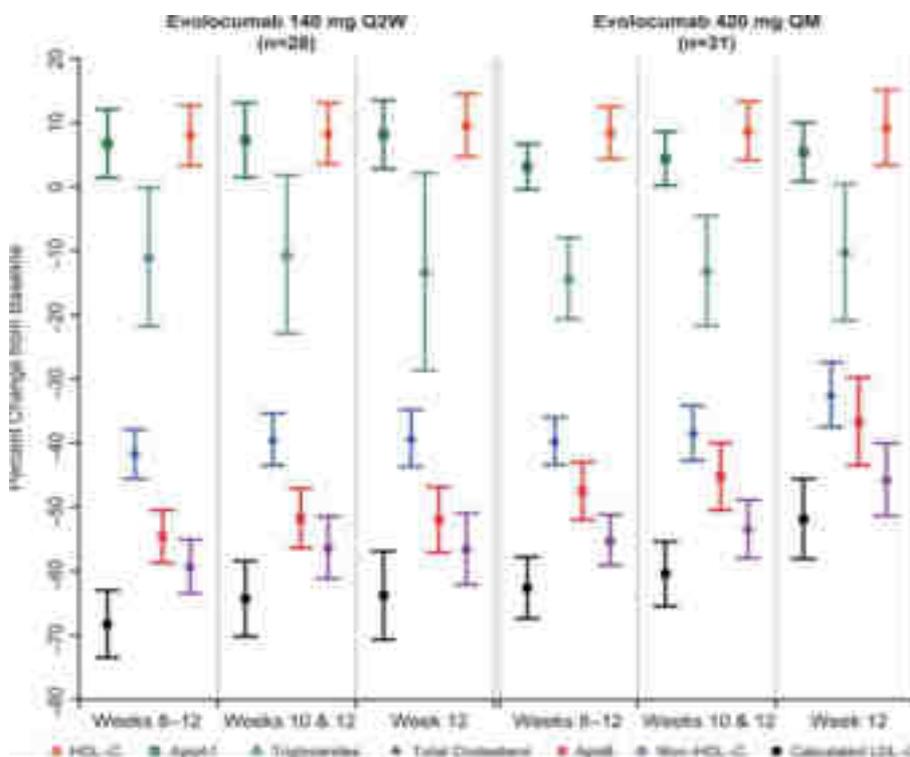


Figure 13 : Pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale pour les paramètres lipidiques : effet moyenné dans le temps, moyenne des semaines 10 à 12. Triglycérides, ApoA1, ApoB, HDL-C, LDL-C une fois toutes les deux semaines (82).

2.7.1.2. *Alirocumab (PRALUENT®)*

L'Alirocumab est indiqué pour la prise en charge des hypercholestérolémie primaire hétérozygote familiale ou non. Cependant il n'y a pas d'indication dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Chez l'adulte la dose initiale est de 75mg en administration bi-mensuelle. Si l'objectif du traitement est une diminution > 60% du taux de LDL-C, la dose initiale de 150mg en administration bi-mensuelle ou 300mg en administration mensuelle doit être utilisée.

Tout ajustement de posologie doit intervenir 8 semaines après l'instauration ou le changement de posologie.

Selon la HAS en population pédiatrique, des données sont disponibles chez l'enfant à partir de 8 ans :

- < 50kg : 150 mg en administration mensuelle ou 75mg en administration bi-mensuelle
 - > 50kg : 300mg en administration mensuelle ou 150mg en administration bi-mensuelle
- (93)

2.7.2. Oubli de dose

Selon les recommandations françaises, l'oubli de dose doit être rattrapé dès que l'on se rend compte de celui-ci. Cependant, les recommandations Canadienne concernant le REPATHA® ainsi que la Food And Drug administration concernant le PRALUENT® se positionnent plus précisément sur le sujet :

Administration bi-mensuelle :

- Oubli < 7 jours : injecter directement la dose oubliée sans décaler la date de la prochaine administration
- Oubli > 7 jours : Ne pas administrer la dose oubliée et se tenir à la date initiale de la prochaine injection

Administration mensuelle :

- Oubli < 7 jours : injecter directement la dose oubliée sans décaler la date de la prochaine administration
- Oubli > 7 jours : injecter directement la dose oubliée et décaler le calendrier initial de la prochaine injection (4 semaines après l'injection de la dose oubliée. (94)(95)

3. UTILISATION DU DISPOSITIF

3.1. Mode d'emploi

3.1.1. Evolocumab : REPATHA®

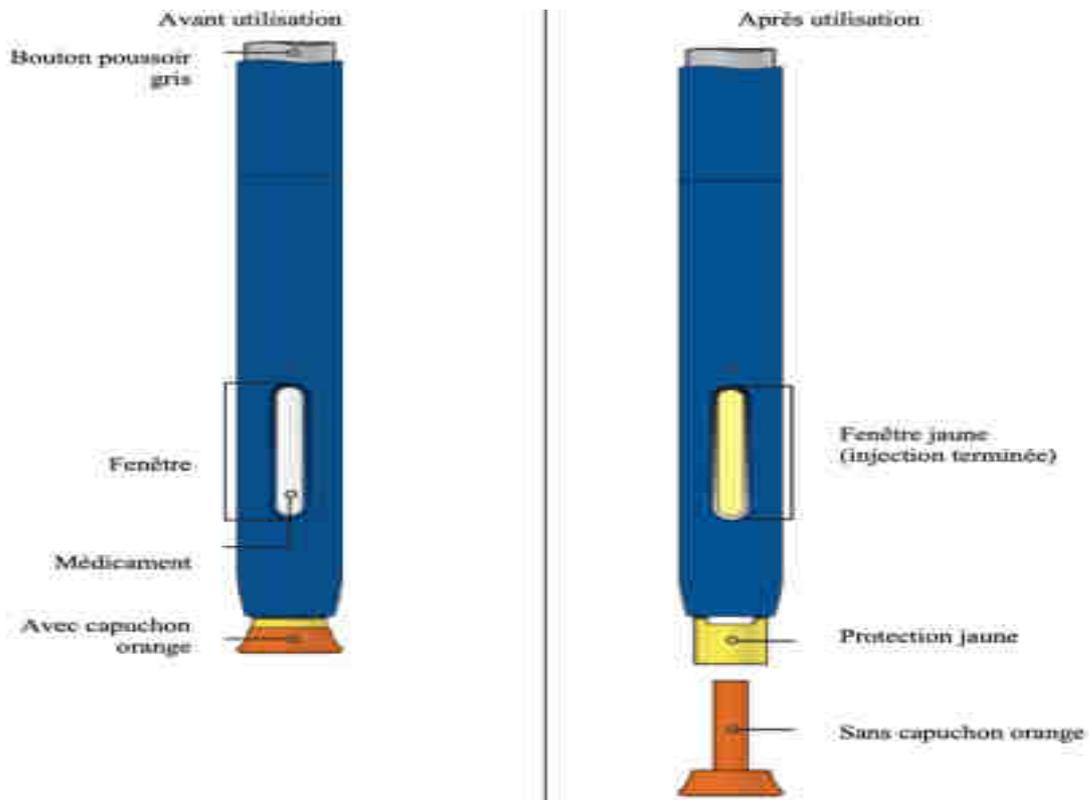


Figure 14 : Représentation schématique du REPATHA® en stylo pré-rempli

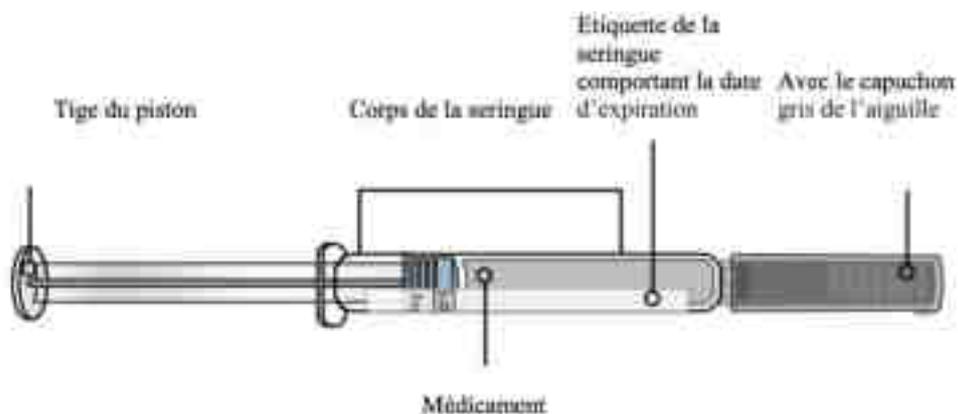


Figure 15 : Représentation schématique du REPATHA® en seringue pré-remplie

Le mode d'emploi complet est disponible pour chaque patient à l'intérieur de la boîte contenant le traitement. La voie d'administration est sous-cutanée :

1. Sortir le stylo/seringue 30 minutes avant l'injection
2. Préparer la zone de l'injection (attention le site d'injection doit changer à chaque injection) : la cuisse, le haut du bras ou le ventre (à au moins 5 cm du nombril). Passer une lingette alcoolisée sur la zone d'injection pour laisser sécher la peau.
3. Stylo prérempli : retirer le capuchon orange
Seringue : retirer le capuchon gris et si besoin éliminer la bulle d'air.
4. Faire un pli ou étirer la peau avec ses doigts sur la zone d'injection pour obtenir une surface ferme.
5. Appuyer fermement avec le stylo ou la seringue placé à 90° et appuyer sur le bouton gris jusqu'à entendre le « clic », maintenir alors le stylo sur la peau pendant environ 15 secondes jusqu'à ce que la fenêtre du stylo devienne jaune, l'injection est alors terminée.
6. L'élimination du stylo ainsi que du capuchon se fait dans un collecteur DASRI distribué et récupéré en pharmacie.
7. Vous pouvez alors maintenir une compresse stérile ou mettre un pansement en cas de petit saignement.

3.1.2. Alirocumab : PRALUENT®

Les modalités d'administration sont les mêmes que pour le REPATHA®. Seules les couleurs changent, en effet le capuchon sera bleu pour le stylo et le piston vert pour la seringue.

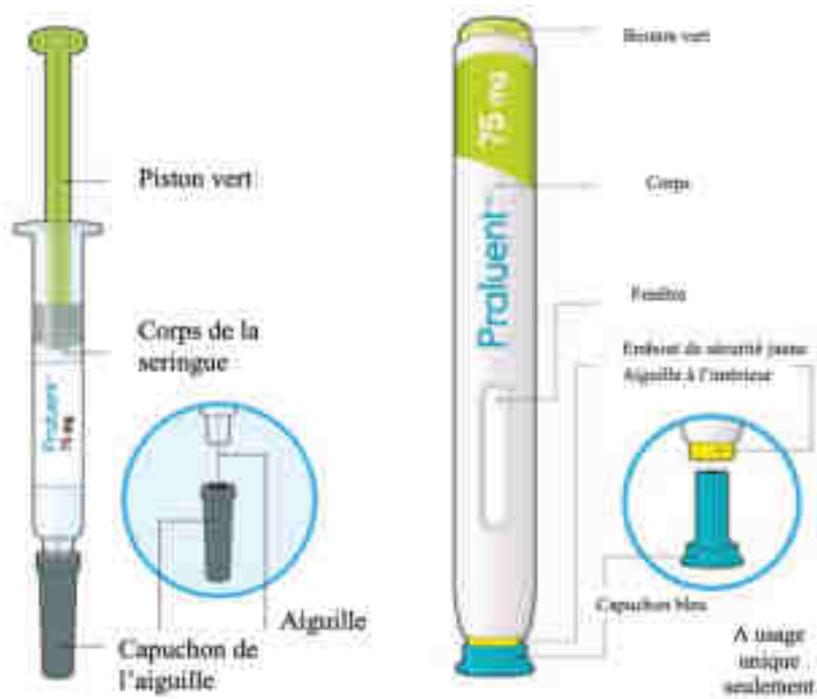


Figure 16: Représentation schématique du PRALUENT® en seringue pré-remplie (gauche) et en stylo pré-rempli (droite).

3.2. Précautions et Sécurité d'emploi

3.2.1. Prescription

La prescription est réservée à certains spécialistes : Médecine vasculaire, cardiologue, diabétologue, endocrinologue, médecine interne, neurologie.

Il s'agit d'un médicament d'exception : Le prescripteur doit faire une demande d'accord préalable auprès de l'assurance maladie, en précisant l'indication exacte. Si l'accord est donné, la prescription issue du téléservice remplace le formulaire à 4 volets de médicament d'exception. L'assurance maladie peut aussi donner un avis différé, le dossier est alors mis en attente d'examen du médecin conseil avant de statuer sur la prise en charge.

Si l'assurance maladie donne un avis défavorable à la prise en charge du traitement pour un patient donné, le médecin peut choisir de maintenir sa prescription, mais devra apposer la mention « non remboursable » sur l'ordonnance. Sinon il devra se tourner vers une autre alternative thérapeutique.

Le renouvellement de prescription peut être établi par tout prescripteur sous présentation simultanée de l'ordonnance initiale du spécialiste datant de moins d'un an.

3.2.2. Prise en charge par l'assurance maladie

En France la prescription donnant droit à une prise en charge de l'assurance maladie est limitée à des cas très précis :

- L'hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'enfant de plus de 10ans, en association avec au moins un autre traitement hypolipémiant.
- L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez l'adulte à très haut risque cardiovasculaire dont les objectifs de LDL-C ($<0,55$ g/L) ne sont pas atteints et nécessite une LDL-Aphérèse : en association à un autre traitement hypolipémiant ou en monothérapie en cas de contre-indication ou intolérance avérée aux statines et à l'ézetimibe
- L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez l'enfant à partir de 10 ans dont le taux plasmatique de LDL-C est insuffisamment contrôlé ($>1,3$ g/L) aux doses maximales d'hypolipémiant : en association à un autre traitement hypolipémiant ou en monothérapie en cas de contre-indication ou intolérance avérée aux statines et à l'ézetimibe
- En prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez un patient dont le taux plasmatique de LDL-C est insuffisamment contrôlé ($> 0,7$ g/L) avec un traitement hypolipémiant optimisé : en association à un autre traitement hypolipémiant ou en monothérapie en cas de contre-indication ou intolérance avérée aux statines et à l'ézetimibe

La durée maximale de prescription est de 1 an.

Le renouvellement de prescription peut être effectué par tout prescripteur sur présentation simultanée de l'accord de prise en charge ainsi que de l'ordonnance établi par le spécialiste.

3.2.3. Délivrance à l'officine

Annexe 4 : Aide à la délivrance officinale des anticorps anti-PCSK9

Le support de prescription présenté, pour que le médicament soit remboursable, doit être :

- La prescription issue du téléservice avec l'accord de prise en charge de l'assurance maladie
- Le volet 3 du formulaire papier de la demande d'accord préalable (annexe) joint à l'accord de prise en charge de l'assurance maladie. (96)

Seuls ces supports sont valables, une ordonnance de médicament d'exception classique ne peut donner droit à un remboursement par l'assurance maladie.

De plus, pour la délivrance de PRALUENT®, le pharmacien doit assurer un contrôle renforcé de l'authenticité de l'ordonnance. En effet depuis 2022 et dans l'objectif de lutte contre la fraude, l'assurance maladie demande au pharmacien de contrôler particulièrement les ordonnances de médicament onéreux (> 300 € TTC) en apposant sur celle-ci la mention :

- « Délivrance sécurisée » si la prescription est authentique
- « Délivrance temporaire » si le pharmacien estime qu'il a besoin de renseignement supplémentaire pour authentifier l'ordonnance -, auquel cas il délivrera le plus petit conditionnement possible en attendant les vérifications (par appel du pharmacien conseil par exemple)
- « Refus de délivrance » en cas d'ordonnance frauduleuse. (97)

Ce n'est pas le cas pour le REPATHA® qui est au prix de 216,10 €.

3.2.4. Modalités de conservation

Les traitements REPATHA® et PRALUENT® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8 degrés dans la limite des dates limites d'utilisation mentionnées sur l'emballage.

Une fois sorti du réfrigérateur le traitement peut être conservé à température ambiante (25 degrés) pendant 1 mois.

4. COÛT DES TRAITEMENTS

La limite posée à l'utilisation de ces traitements est principalement économique. En effet si l'on examine le coût du traitement pour un mois

Le REPATHA® est au prix de 216,10 € pour un mois de traitement.

Le PRALUENT® est au prix de 431,39 € pour un mois de traitement

Prix des statines pour un mois de traitement :

- Fluvastatine : de 6,73€ à 12,40€ selon les dosages

- Atorvastatine, Pravastatine, Simvastatine : de 8,90€ à 14,73€ selon les dosages
- Rosuvastatine : de 16,55€ à 31,96€ selon les dosages

Prix des autres hypolipémiants et association pour un mois de traitement :

- Ezétimibe : 41,56€
- Ezétimibe et simvastatine : de 48,99€ à 51,48€

Selon le rapport de 2010 de l'HAS (98) il y a plus de 18 millions de prescriptions de statines annuellement. Cela représente un énorme budget annuel mais la balance coût/efficacité est en faveur de ces traitements, car elles permettent de réduire considérablement le nombre d'évènements cardiovasculaire graves entraînant aussi des coûts importants. Pour exemple, le coût moyen de la prise en charge d'un syndrome coronarien aigu est de 10 096€ pour un patient.

Les études économiques de l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 sur le long terme n'ont pas encore été réalisées. En effet, ces traitements étant sur le marché depuis moins de 10ans, les études à long termes sur les couts évités ne sont pas encore réalisées.

CONCLUSION

L'exploration du rôle de PCSK9 dans le métabolisme lipidique a ouvert les portes d'une nouvelle stratégie thérapeutique : les anticorps anti-PCSK9. Véritable arme montrant des résultats exceptionnels sur le bilan lipidique des patients, leur utilisation s'inscrit dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale. Les résultats obtenus par l'utilisation de ses anticorps ont ouvert la voie à l'utilisation de ces traitements dans d'autres indications comme la prévention secondaire des accidents vasculaires selon certaines conditions.

L'enjeu futur dans la prise en charge de l'HF se joue principalement sur le dépistage. De nouveaux outils comme le score de risque polygénique pourrait avoir un intérêt dans la stratégie de dépistage pour permettre l'identification des caractéristiques génétiques de l'HF lorsqu'elle ne correspond pas aux cas standards (mutations monogénique de LDL-R, PCSK9 ou ApoB). L'absence de consensus à l'échelle nationale et internationale concernant le dépistage de cette pathologie montre la complexité de son identification. Ce défaut d'information constitue une vraie perte de chance pour les patients atteints.

Cette thèse a souligné les questions médico-économiques de cette pathologie, question essentielle qui doit être discuté aussi bien en matière de dépistage que de traitement, pour assurer au patient la meilleure prise en charge possible tout en évitant les surcoûts liés à des événements évitables (accident cardiovasculaires graves).

L'utilisation des anticorps anti-PCSK9 représente une avancée prometteuse dans la lutte contre l'hypercholestérolémie familiale. L'administration mensuelle ou bi-mensuelle permet une observance optimale et donc améliore considérablement la qualité de vie des patients. Il est impératif de continuer d'explorer cette voie en étudiant l'impact à long terme de ces traitements.

ANNEXE 1: CALCUL DUTCH LIPID NETWORK

Dutch Lipid Clinic Network (18)

Antécédents familiaux	
Le patient a un parent au premier degré ayant souffert d'une maladie coronarienne prématurée (Homme <55ans; Femme <65ans)	1
Le patient a un parent au premier degré avec un taux de LDL-C > 190 mg/dL	1
Le patient a un parent au premier degré avec des anévrismes tentineux et/ou arc cornéen	2
Le patient a un (ou des) enfant(s) <18 ans avec un taux de LDL-cholestérol > 135 mg/dL	2
Antécédents personnels	
Le patient a une maladie coronarienne prématurée (Homme <55ans; Femme <60ans)	2
Le patient a une artériopathie oblitérante de membres inférieurs ou une maladie cérébrale vasculaire prématurée (Homme <55ans; Femme <60ans)	1
Signes cliniques	
Le patient a des anévrismes tentineux	6
Un arc cornéen chez un patient < 45 ans	4
Données biologiques: LDL-cholestérol avant le 1er traitement*	
>325 mg/dL	8
251-325 mg/dL	5
191-250 mg/dL	3
155-190 mg/dL	1
<155 mg/dL	0

- Score 0-2: HF peu probable
- Score 3-5: HF possible
- Score 6-8: HF probable
- Score 9-26: HF certaine

ANNEXE 2 : CALCUL DU TAUX DE LDL-C AVANT TRAITEMENT

***Calcul du taux de LDL-C avant traitement**

Molécule	Dosage	Coefficient de multiplication	
Ezétimibe	10	1,2	
Pravastatine	10	1,2	
	20	1,3	
	40	1,5	
	80	1,5	
Pravastatine/Ezétimibe	10/10	1,5	
	20/10	1,6	
	40/10	1,7	
Simvastatine	10	1,4	Taux de LDL-C sous traitement
	20	1,6	
	40	1,7	
	80	1,9	
Simvastatine/Ezétimibe	10/10	1,9	X
	20/10	2,0	
	40/10	2,3	Coefficient du traitement actuel
	80/10	2,4	
Atorvastatine	10	1,6	=
	20	1,8	
	40	2,0	
	80	2,2	
Atorvastatine/Ezetimibe	10/10	2,0	Taux avant traitement
	20/10	2,2	
	40/10	2,2	
	80/10	2,5	
Rosuvastatine	5	1,8	
	10	1,9	
	20	2,1	
	40	2,4	
Rosuvastatine/Ezetimibe	10/10	2,5	
	20/10	2,7	
	40/10	3,3	
Fluvastatine	10	1,2	
	20	1,3	
	40	1,4	
	80	1,5	

ANNEXE 4 : AIDE À LA DÉLIVRANCE OFFICINALE DES ANTICORPS ANTI-PCSK9

Les anticorps anti-PCSK9 à l'officine

Evolocumab (REPATHA®)
Alirocumab (PRALUENT®)

* Comment ça marche?

PCSK9 agit en chaperonnant le LDL-R favorisant ainsi sa dégradation à la surface des hépatocytes.

La diminution des LDL-R entraîne alors une accumulation de LDL-C plasmatique.

Les anticorps anti-PCSK9 vont empêcher cette liaison permettant alors le recyclage du LDL-R.

* Pour qui?

- Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
- Hypercholestérolémie familiale homozygote (uniquement REPATHA®)
- Prévention secondaire des maladies cardiovasculaires

Lorsque les objectifs LDL-C sont non atteints malgré les traitements hypolipémiants classiques.

* Objectif

Diminuer le taux de LDL-C:

- LDL-C = 1,15g/L si faible risque CV
- LDL-C = 1g/L si risque CV modéré
- LDL-C < 0,7 g/L si haut risque CV
- LDL-C = 0,55 g/L si très haut risque CV.

* Administration

Mensuelle ou bi-mensuelle selon les posologies.

1. Sortir le stylo du réfrigérateur 30 min avant l'injection.
2. Désinfecter la zone d'injection.
3. Retirer le capuchon orange (REPATHA®) et bleu (PRALUENT®).
4. Faire un pli ou étirer la peau de la zone d'injection.
5. Placer le stylo ou la seringue à 90° et presser le bouton jusqu'au "clic".
6. L'injection dure 15 à 20 sec jusqu'à ce que la fenêtre du stylo devienne jaune.
7. Éliminer le stylo ou la seringue dans un DASRI.

* Prescription

Cardiologue, diabétologue, endocrinologue, neurologue, médecine interne, médecine vasculaire.

- Prescription issu du téléservice ou
- Volet 3 du formulaire d'accord préalable + accord de prise en charge de l'assurance maladie.

* Oubli de dose

Oublie < 7j: injecter la dose oubliée sans décaler la prochaine injection.

Oublie > 7j:

- Injection bi-mensuelle: sauter la prise sans décaler le calendrier de base.
- Injection mensuelle: injecter directement et décaler la prochaine injection 1 mois après.

* Conservation

Au réfrigérateur entre 2 et 8°C

À température ambiante maximum 30 jours

* Effets indésirables

Traitement plutôt bien toléré.

Réaction au site d'injection, myalgie, affection ORL...

BIBLIOGRAPHIE

1. Prévention cardio-vasculaire [Internet]. Promo Santé & Médecine Générale. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://promosante.be/thematiques/prevention-cardio-vasculaire/>
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 1 juill 2021;42(25):2439-54.
3. Williams L, Baker-Smith CM, Bolick J, Carter J, Kirkpatrick C, Ley SL, et al. Nutrition interventions for youth with dyslipidemia: a National Lipid Association clinical perspective. *J Clin Lipidol*. 1 nov 2022;16(6):776-96.
4. Virchow R. Ueber die akute Entzündung der Arterien. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1 juin 1847;1(2):272-378.
5. Lehzen G. Klinischer Theil. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1 avr 1889;116(1):85-92.
6. Knauss K. Anatomischer Theil. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1 avr 1889;116(1):93-104.
7. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Med Scand*. 24 avr 2009;95(S89):75-84.
8. Brown MS, Goldstein JL. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. *Science*. 4 avr 1986;232(4746):34-47.
9. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. juin 2003;34(2):154-6.
10. Zubielienė K, Valterytė G, Jonaitienė N, Žaliaduonytė D, Zabiela V. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis. *Medicina (Mex)*. 17 nov 2022;58(11):1665.
11. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 26 mai 2020;75(20):2553-66.
12. Hypercholestérolémie familiale : un appel au dépistage universel et précoce réitéré, chiffres médico-économiques à l'appui [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Hypercholesterolemie-familiale-un-appel-au-depistage-universel-et-precoce-reitere-chiffres-medico-economiques-a-l-appui>
13. Marquina C, Morton JI, Lloyd M, Abushanab D, Baek Y, Abebe T, et al. Cost-Effectiveness of Screening Strategies for Familial Hypercholesterolaemia: An Updated Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2024;42(4):373.
14. Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, Binder CJ, Ebenbichler C, Scholl-Bürgi S, et al. Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions. *Atherosclerosis*. 1 août 2022;355:15-29.
15. Ademi Z, Norman R, Pang J, Liew D, Zoungas S, Sijbrands E, et al. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? *Atherosclerosis*. 1 juill 2020;304:1-8.
16. ANHET, NSFA, FH Europe. Livre Blanc: Hypercholestérolémie familiale, dépister pour sauver des vies. [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/IMG/pdf/lb-hypercholes-bdef.pdf>
17. Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470561/>

18. HUG - Hôpitaux universitaires de Genève [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/page-accueil>
19. Singh P, Saxena R, Srinivas G, Pande G, Chattopadhyay A. Cholesterol Biosynthesis and Homeostasis in Regulation of the Cell Cycle. *PLoS ONE*. 15 mars 2013;8(3):e58833.
20. Sato R, Takano T. Regulation of Intracellular Cholesterol Metabolism. *Cell Struct Funct*. 1995;20(6):421-7.
21. Zammit VA, Easom RA. Regulation of hepatic HMG-CoA reductase in vivo by reversible phosphorylation. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 18 févr 1987;927(2):223-8.
22. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Endotext [Internet] [Internet]. MDText.com, Inc.; 2021 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
23. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med Berl Ger*. 2016;94:739.
24. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. nov 2016;57(11):1953-75.
25. Klezovitch O, Edelstein C, Scanu AM. Stimulation of Interleukin-8 Production in Human THP-1 Macrophages by Apolipoprotein(a): EVIDENCE FOR A CRITICAL INVOLVEMENT OF ELEMENTS IN ITS C-TERMINAL DOMAIN*. *J Biol Chem*. 14 déc 2001;276(50):46864-9.
26. Kronenberg F. Lipoprotein(a). In: von Eckardstein A, Binder CJ, éditeurs. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis : Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 8 mai 2024]. p. 201-32. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/164_2021_504
27. Jeon H, Blacklow SC. STRUCTURE AND PHYSIOLOGIC FUNCTION OF THE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR. *Annu Rev Biochem*. 1 juin 2005;74(1):535-62.
28. Chu BB, Liao YC, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, et al. Cholesterol Transport through Lysosome-Peroxisome Membrane Contacts. *Cell*. 9 avr 2015;161(2):291-306.
29. Sanchez C. Athérosclérose: pathologies associées, prévention et traitements. 2017;
30. Inserm [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Athérosclérose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
31. Benjannet S, Rhainds D, Hamelin J, Nassoury N, Seidah NG. The Proprotein Convertase (PC) PCSK9 Is Inactivated by Furin and/or PC5/6A: FUNCTIONAL CONSEQUENCES OF NATURAL MUTATIONS AND POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS *. *J Biol Chem*. 13 oct 2006;281(41):30561-72.
32. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. juin 2003;34(2):154-6.
33. Xanthomes et xanthomatoses - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1329>
34. Raffas W, Hassam B. Xanthomes tendineux et tubéreux révélant une hypercholestérolémie familiale. *Pan Afr Med J*. 9 juin 2013;15:49.
35. Hauguel-Moreau M, Aïdan V, Hergault H, Beauchet A, Pépin M, Prati G, et al. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in patients presenting with premature acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 1 févr 2022;115(2):87-95.
36. Cholestérol et/ou triglycérides élevés : diagnostic et surveillance [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/trop-cholesterol-triglycerides-dans-sang-dyslipidemie/diagnostic-surveillance>
37. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of

familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 16 avr 2016;23:39.

38. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* déc 2011;128(Suppl 5):S213-56.

39. ANHET: Quels examens peuvent être prescrits pour dépister et suivre l'hypercholestérolémie familiale? [cité 7 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.anhet.fr/examens#:~:text=Le%20bilan%20lipidique%20%C3%A9galeme%20appel%C3%A9,si%20celui%20ci%20est%20%C3%A9lev%C3%A9.>

40. ANHET.f [Internet]. 2019 [cité 24 mai 2024]. Causes génétiques. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/causes-genetiques>

41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.

42. Karanja N, Erlinger TP, Pao-Hwa L, Miller ER, Bray GA. The DASH diet for high blood pressure: from clinical trial to dinner table. *Cleve Clin J Med.* 1 sept 2004;71(9):745-53.

43. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 juill 2011;(7):CD002137.

44. Yang Z, Yang K, Zhang X, Yang Q, Zhang Y, Gao J, et al. Dietary Saturated, Monounsaturated, or Polyunsaturated Fatty Acids and Estimated 10-Year Risk of a First Hard Cardiovascular Event. *Am J Med.* 1 août 2023;136(8):796-803.e2.

45. Capra ME, Biasucci G, Crivellaro E, Banderali G, Pederiva C. Dietary intervention for children and adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Ital J Pediatr.* 22 juin 2023;49:77.

46. Poirier P, Després JP. Obésité et maladies cardiovasculaires. *médecine/sciences.* 1 oct 2003;19(10):943-9.

47. Chapitre 2 - Item 222 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sfcardio.fr/page/chapitre-2-item-222-facteurs-de-risque-cardiovasculaire-et-prevention#evaluation>

48. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 5 avr 2003;361(9364):1149-58.

49. Lefort B, Giraud C, Saulnier JP, Bott L, Gambert C, Sosner P, et al. Traitement d'une hypercholestérolémie familiale homozygote par LDL-aphérèse chez un enfant de 4 ans. *Arch Pédiatrie.* 1 déc 2009;16(12):1554-8.

50. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* déc 2010;21(6):492.

51. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci.* 4 févr 2003;100(3):928-33.

52. Le May C, Berger JM, Lespine A, Pillot B, Prieur X, Letessier E, et al. Transintestinal Cholesterol Excretion Is an Active Metabolic Process Modulated by PCSK9 and Statin Involving ABCB1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2013;33(7):1484-93.

53. Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F, Balzarotti G, Dhyani A, Di Cairano E, et al.

- PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor. *Eur Heart J*. 21 janv 2019;40(4):357-68.
54. Berger JM, Vaillant N, Le May C, Calderon C, Brégeon J, Prieur X, et al. PCSK9-deficiency does not alter blood pressure and sodium balance in mouse models of hypertension. *Atherosclerosis*. 1 mars 2015;239(1):252-9.
55. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 1 avr 2009;50:S172-7.
56. Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, Griffor MC, Hawkins JL, Subashi TA, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol*. mai 2007;14(5):413-9.
57. Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J Intern Med*. 2023;293(2):144-65.
58. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foufelle F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie*. 1 nov 2004;86(11):839-48.
59. Li H, Dong B, Park SW, Lee HS, Chen W, Liu J. Hepatocyte Nuclear Factor 1 α Plays a Critical Role in PCSK9 Gene Transcription and Regulation by the Natural Hypocholesterolemic Compound Berberine. *J Biol Chem*. 17 août 2009;284(42):28885.
60. Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: Metabolic Integrators in Physiology and Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. févr 2012;23(2):65-72.
61. ANHET.f [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2024]. Une maladie héréditaire. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/hypercholesterolemie-familiale>
62. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 1 juill 2021;28(7):665-78.
63. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 1 juin 2011;5(3):S9-17.
64. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 8 janv 2020;48(D1):D835-44.
65. Shen H, Damcott CM, Rampersaud E, Pollin TI, Horenstein RB, McArdle PF, et al. Familial Defective Apolipoprotein B-100 and Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Calcification in the Old Order Amish. *Arch Intern Med*. 8 nov 2010;170(20):1850-5.
66. Elbitar S, Susan-Resiga D, Ghaleb Y, El Khoury P, Peloso G, Stitzel N, et al. New Sequencing technologies help revealing unexpected mutations in Autosomal Dominant Hypercholesterolemia. *Sci Rep*. 31 janv 2018;8(1):1943.
67. Leren TP, Bogsrud MP. Molecular genetic testing for autosomal dominant hypercholesterolemia in 29,449 Norwegian index patients and 14,230 relatives during the years 1993–2020. *Atherosclerosis*. 1 avr 2021;322:61-6.
68. Huijgen R, Blom DJ, Hartgers ML, Chemello K, Benito-Vicente A, Uribe KB, et al. Novel PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9) Variants in Patients With Familial Hypercholesterolemia From Cape Town. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2021;41(2):934-43.
69. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. févr 2007;32(2):71-7.
70. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. 15 déc 2015;8(6):823.
71. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 23 mars

2006;354(12):1264-72.

72. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 15 janv 2015;555(1):23-32.
73. Brandts J, Dharmayat KI, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Familial hypercholesterolemia: is it time to separate monogenic from polygenic familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol*. juin 2020;31(3):111.
74. Chapitre 3 Item 223 Dyslipidémies | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/page/chapitre-3-item-223-dyslipidemies>
75. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1977;74(12):5463-7.
76. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-Generation Sequencing: From Basic Research to Diagnostics. *Clin Chem*. 1 avr 2009;55(4):641-58.
77. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. *Transl Res*. 1 mai 2023;255:119-27.
78. Illumina : un séquençage moins cher et deux fois plus rapide - Genethique [Internet]. <https://www.genethique.org/>. 2024 [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.genethique.org/illumina-un-sequençage-moins-cher-et-deux-fois-plus-rapide/>
79. Bubnoff A von. Next-Generation Sequencing: The Race Is On. *Cell*. 7 mars 2008;132(5):721-3.
80. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 1 nov 2004;93(11):2645-68.
81. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 7 août 1975;256(5517):495-7.
82. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(7):769-79.
83. Ovacik M, Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. *Clin Transl Sci*. nov 2018;11(6):540.
84. Lee E, Gibbs JP, Emery MG, Block G, Wasserman SM, Hamilton L, et al. Influence of Renal Function on Evolocumab Exposure, Pharmacodynamics, and Safety. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(3):281-9.
85. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 mai 2017;376(18):1713-22.
86. Robinson Jennifer G., Farnier Michel, Krempf Michel, Bergeron Jean, Luc Gérald, Aversa Maurizio, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99.
87. Hopkins PN, Krempf M, Bruckert E, Donahue S, Yang F, Zhang Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of alirocumab in patients with familial hypercholesterolemia associated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gain-of-function or apolipoprotein B loss-of-function mutations. *J Clin Lipidol*. 1 nov 2019;13(6):970-8.
88. O'Donoghue DML, Giugliano RP, Stephen, Wiviott D, Atar D, Keech A, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 11 oct 2022;146(15):1109-19.
89. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 16 avr

2015;372(16):1489-99.

90. Lam SSY, Chiang V, Lam K, Yeung HHY, Au EYL, Li PH. First Confirmed Case of IgE-Mediated Hypersensitivity to Evolocumab with Cross-Reactivity to Alirocumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 sept 2021;9(9):3481-3482.e1.

91. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, 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*. 14 mai 2014;311(18):1870-83.

92. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 13 déc 2016;316(22):2373-84.

93. Haute Autorité de Santé - PRALUENT (alirocumab) - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3521987/fr/praluent-alirocumab-hypercholesterolemie-familiale-heterozygote-chez-les-enfants-et-adolescents-a-partir-de-8-ans

94. Amgen Canada. Monographie de produit : REPATHA. 2015. [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.amgen.fr/science/nos-medicaments/products/repatha>

95. PRALUENT (alirocumab) injection.

96. Meddispar - 3400930028582 - REPATHA [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/REPATHA-140-B-1>

97. Fraude aux médicaments onéreux : mise en place d'un contrôle renforcé par les pharmaciens [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/fraude-medicaments-onereux-controle-renforce>

98. Annexes_Efficacité et efficacité des hypolipémiants - Une analyse centrée sur les statines. 2010;