

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**Balance bénéfice risque des
statines en comparaison des
inhibiteurs de la proprotéine
convertase subtilisine klexine
de type 9 dans le cadre d'une
hypercholestérolémie familiale**

Auteur : Quentin GILLIARD
Promoteur(s) : Jonathan DOUXFILS
Lecteur(s) :
Année académique 2019-2020
Intitulé du master et de la finalité

Table des matières

I. Abréviations.....	3
II. Contexte.....	4
1. La maladie	4
1.1. Les conséquences de la maladie	6
1.2. Diagnostic.....	9
1.3. Traitements.....	11
1.3.1. Statines	11
1.3.2. Résines échangeuses d'anion	11
1.3.3. Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol.....	11
1.3.4. Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9 (IPCSK9).....	12
1.3.5. Acide nicotinique	12
1.3.5. Fibrates	12
1.3.6. Associations de médicaments.....	12
2. Les traitements d'intérêt	13
2.1. Les statines	13
2.2. Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9 (IPCSK9).....	14
3. Question de la recherche.....	14
III. Balance bénéfice-risque.....	14
1. Efficacité	15
1.1. Mode d'action des statines.....	15
1.2. Mode d'action des IPCSK9	15
1.3. Comparaison de l'efficacité au point de vue des lipides.....	16
1.4. Comparaison de l'efficacité au point de vue de la diminution des événements CV	20
1.5. Conclusion de la comparaison de l'efficacité	21
2. Effets indésirables.....	22
2.1. Effets indésirables des statines.....	23
2.2. Effets indésirables des IPCSK9	25
2.3. Conclusion de la comparaison des effets indésirables	26
3. Pharmacocinétique	27
3.1. Mode d'administration	28
3.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	28
3.2.1. Statines	29
3.2.2. IPCSK9	32
3.3. Interactions médicamenteuses.....	33
3.4. Conclusion de la comparaison pharmacocinétique.....	34
4. Coût	35
5. Pédiatrie.....	39
IV. Méthode	40

V. Conclusion	41
VI. Remerciements.....	42
VII. Bibliographie	43

I. Abréviations

ApoB : Apolipoprotéine B

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

CBIP : Centre Belge d'Informations Pharmacothérapeutiques

Cfr : Confer

CT : Cholestérol total

CV : Cardiovasculaire

CYP 450 : Cytochrome P450

DLCN : Dutch Lipid Clinic Network

EMA : European Medicines Agency

ESC : European Society of Cardiology

EI : Effet indésirable

ICER : Incremental Cost-effectiveness Ratio

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL-C : High density lipoprotein-cholesterol

HF : Hypercholestérolémie familiale

HMGCoA R : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase

HMGCoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A

IDL : Intermediate Density Lipoprotein

IM : Infarctus du myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

INAMI : Institut Nationale d'Assurance Maladie-Invalidité

IPCSK9 : Inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9

LDL-C : Low density lipoprotein-cholesterol

LDL-R : Low density lipoprotein-receptor

PCSK9 : Proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9

QALY : Quality-Adjusted Life-Year

RA : Risque absolu

RR : Risque relatif

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RCT : Randomised Control Trial

SAMS : Statin-Associated Muscle Symptoms

TG : Triglycéride

VLDL-C : Very Low Density Lipoprotein-Cholesterol

II. Contexte

1. La maladie

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique héréditaire ayant pour conséquence une large augmentation du taux de cholestérol plasmatique chez les patients atteints et ce dès la petite enfance (Bouhairie & Goldberg 2015).

Le cholestérol est un lipide vital chez l'homme. Il joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions physiologiques : Nécessaire pour la fluidité des membranes cellulaires, précurseur de plusieurs macromolécules essentielles (corticostéroïdes, hormones sexuelles, acides biliaires...) Cependant, il est aujourd'hui mondialement connu comme étant délétère pour la santé, surtout pour le rôle qu'on lui attribue dans les affections cardiovasculaires. Il n'est toutefois pas seul responsable.

De fait, étant un lipide (et donc hydrophobe), il ne peut être transporté dans le sang tel quel et a besoin d'un transporteur afin d'être déplacé entre les organes du corps. Ces transporteurs sont nommés lipoprotéines, constituées de cholestérol estérifié ou libre, de phospholipides, de protéines, de triglycérides mais aussi d'acides gras libres. Elles se différencient de par la proportion de leurs composants, mais également de par leur densité et leur fonction. On en compte 5 principales : Les chylomicrons, les moins denses (mais les plus gras) transportent les lipides digérés depuis l'intestin jusqu'au foie, les Very Low Density Lipoprotein (VLDL), composées surtout de triglycérides, transportent ces lipides hors du foie, Les Intermediate Density Lipoprotein (IDL), résultent d'une division des VLDL, les Low Density Lipoprotein (LDL) aussi appelées LDL-cholestérol, sont majoritairement constituées de cholestérol et le transportent vers les autres organes, les High Density Lipoprotein (HDL ou HDL-C), qui sont surtout composées de phospholipides et de cholestérol et qui le réacheminent vers le foie (Mayes & Botham 2003).

Maintenant que les différents types de transporteurs du cholestérol ont été introduits, l'HF peut être définie de la façon suivante : il s'agit d'une maladie pour laquelle les patients atteints ont un taux de LDL-C anormalement élevé et ce dès le plus jeune âge (Descamps 2016). La cause de cette maladie se retrouve dans les gènes des patients : certains allèles

codant pour des protéines essentielles au métabolisme adéquat du LDL-C sont mutés ce qui entraîne une malformation de ces mêmes protéines. A l'heure actuelle, il existe plus de 900 mutations répertoriées dans ce type de maladie (Bouhairie & Goldberg 2015).

La première protéine dysfonctionnelle à avoir été identifiée dans cette pathologie est le récepteur aux LDL (ou LDL receptor) (Gidding et coll. 2015). Ces récepteurs présents à la surface des cellules hépatiques, sont responsables de l'absorption des LDL-C et des VLDL-C dans le foie et de leur élimination de la circulation sanguine (Dietschy et coll. 1993). Par la suite, en continuant d'étudier ce récepteur, de nouveaux mécanismes expliquant la maladie ont pu être découverts, telles qu'une mutation du gène codant pour l'apolipoprotéine B (ApoB), intermédiaire situé à la surface des lipoprotéines et nécessaire à la liaison entre une LDL-C et son récepteur hépatique¹, ou encore une mutation du gène codant pour la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9, augmentant l'activité de cette molécule à dégrader les récepteurs à LDL (Descamps 2016, Gidding et coll. 2015).

Il existe deux formes pour cette maladie : homozygote et hétérozygote. En effet, le caractère dominant de la plupart des mutations responsables de la pathologie entraîne un taux élevé de LDL-C même si elle ne touche qu'un seul allèle du patient. Il est toutefois à préciser que les malades souffrant d'HF homozygote ont un taux de LDL-C largement supérieur à celui des hétérozygotes puisque ces derniers n'ont qu'une moitié de leurs récepteurs aux LDL non-fonctionnels (Descamps 2016, Nabel 2003). A l'inverse, les homozygotes, n'ayant aucun LDL-R valables, sont sujets à une physiopathologie bien plus grave. D'ailleurs si cette population demeure non-traitée, les patients ne passent généralement pas la trentaine d'année de par les conséquences cardiovasculaires qui en découle (Vallejo-Vaz & Ray 2018). Il faut également préciser qu'il existe des formes encore plus rares telles que les doubles hétérozygotes, lesquels ont 2 mutations différentes entraînant un taux de LDL-C encore plus haut (Nordestgaard et coll. 2013).

Afin d'exprimer la maladie en quantité de LDL-C, il faut d'abord poser une valeur « standard ». Ainsi, il est établi que la concentration optimale en LDL-C a été référée à moins de 100 mg/dL (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood

¹ Cette apolipoprotéine peut également être utilisée pour quantifier la concentration plasmatique de lipoprotéine.

Cholesterol in Adults 2001).² Un patient atteint de HF de type hétérozygote non traitée atteindra une concentration en LDL-C d'au moins 190 mg/dL à l'âge de 20 ans, qui augmente à au moins 250 mg/dL à 30 ans (Hopkins et coll. 2011). Chez un homozygote non traité, la concentration en LDL-C peut atteindre des valeurs supérieures à 500 mg/dL avant la première décennie du patient (Cuchel et coll. 2014), engendrant de lourdes conséquences.

1.1. Les conséquences de la maladie

Il y a plusieurs conséquences à l'hypercholestérolémie familiale, mais le plus souvent, les patients atteints ne présentent pas de symptômes « visibles » ou alors ils en présentent mais ne les considèrent pas comme inquiétants, c'est pourquoi il est si difficile de diagnostiquer cette pathologie.

D'abord, on peut observer chez les malades atteints de HF un « tropisme » du cholestérol vers certains tissus, créant ainsi des dépôts visibles. De fait, le trop haut taux de cholestérol s'amasse au niveau des yeux et des tendons par exemple, c'est ce qu'on appelle xanthome tendineux, xanthélasmas (au niveau des paupières) et arc cornéen (confer Figure 1, 2 et 3) (Descamps 2016). Ces signes cliniques sont une conséquence très claire d'une dislipidémie, et une analyse sanguine est requise chez tout patient se présentant avec une de ces formes de manifestation de la pathologie. Une autre conséquence catastrophique chez les patients atteints d'HF non traitée est l'apparition de maladie cardiovasculaire à un âge bien trop jeune. De fait, il y a longtemps que la corrélation entre le taux de LDL-C et les affections vasculaires a été établie.

En effet, le LDL-C se trouve généralement dans le sang mais peut traverser l'endothélium et arriver alors dans la couche sous-endothéliale (Scott 2004). Là, il peut subir une réaction d'oxydation, et être reconnu et absorbé par des macrophages. Cela entraîne une réaction inflammatoire, amenant d'autres macrophages ainsi que d'autres cellules immunitaires dans la couche sous-endothéliale. Par la suite, les cellules musculaires lisses répondent à

²Cependant, on sait aujourd'hui que la concentration cible idéale de LDL-C dépend de beaucoup d'autres facteurs tels que l'âge du patient, son sexe, sa pression artérielle, son taux de HDL-C... Tous ceux-ci sont actuellement établis dans la table de risque SCORE, qui permet de calculer le risque de mortalité cardiovasculaire du patient dans les 10 ans (Descamps et coll. 2012).

l'inflammation en produisant du collagène, développant ainsi un mélange fibreux fait de cholestérol, de cellules immunitaires, de débris cellulaires au niveau sous-endothélial...



Fig. 1 : Xanthelasmas

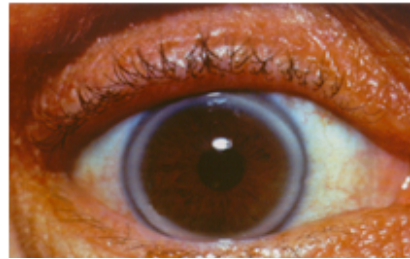


Fig. 2 : Arc cornéen



Fig. 3 : Xanthomes tendineux

(Source images: https://www.fhcanada.net/?page_id=392&lang=fr)

Il s'agit là de l'origine de l'athérosclérose, qui continue de se développer, de grossir au fil des années, d'être remodelée par l'organisme, jusqu'à devenir une plaque stable, pouvant évoluer vers une plaque instable, très fragile et facilement sujette à la rupture. Les plaques d'athéromes peuvent ainsi évoluer, grossir et réduire la taille des vaisseaux ou se rompre et entraîner la formation de thrombus de taille importante, pouvant obstruer partiellement ou totalement les vaisseaux. Si un tel processus se passe au niveau d'une artère coronaire, il peut y avoir un manque en apport sanguin au niveau du cœur, provoquant alors un angor, ou de façon plus dramatique une interruption totale de cet apport, ayant pour conséquence un infarctus du myocarde (IM).

Les IM précoces représentent ainsi la pire conséquence CV pour un patient atteint d'HF mais ce n'est pas la seule : le risque de contracter de façon précoce un angor ou un acute coronary syndrom (ACS) augmente également. Cependant, selon une étude récente, il semble que les patients en HF aient moins de chance de développer un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (Vallejo-Vaz & Ray 2018).

Chez un sujet sain, de tels troubles vasculaires se contractent à un âge plutôt avancé lorsque le taux de LDL-C de l'individu est plus haut que la norme, mais aussi lorsqu'il a d'autres facteurs de risque (pression artérielle élevée, obésité, tabagisme...). De plus, le processus évolue lentement, en prenant des années pour arriver au stade de la plaque athéromateuse instable... Cependant, pour un malade en HF, pour qui le taux de LDL-C est beaucoup trop élevé dès la naissance, les maladies cardiovasculaires, avec dans le pire des cas un IM, se présentent alors de manière beaucoup plus précoce : Selon l'American Heart Association, un

infarctus du myocarde peut être observé chez des patients hétérozygotes âgés d'une trentaine d'année ; chez les homozygotes, certaines études ont décelé des cas d'enfants âgés d'à peine 4 ans en contracter...(Gidding et coll. 2015)

Il est difficile de donner un chiffre exact exprimant l'augmentation du risque de développer une maladie CV en cas de HF. En effet, il existe plusieurs études qui donnent des résultats différents. Par exemple, l'une d'elle mentionne le fait que « le risque de contracter un infarctus du myocarde est 13 fois plus élevé chez un jeune adulte en HF par rapport à la population saine» (Béliard et coll. 2018). Cependant, une autre étude (Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Groupe 1999) ayant observé les risques de mortalité par atteinte CV dans une population en HF hétérozygotes est arrivée à d'autres conclusion :

Enfant (0-19 ans) : pas de différences observées avec la population normale (aucun décès)

Jeunes adultes (20-39 ans) :

- Pour l'homme : Risque relatif (RR) = 48,4 et Risque absolu (RA) dans la population en HF = 0,46% (contre \sim 0,01% dans la population saine)
- Pour la femme : RR = 125.0 et RA = 0,17% (contre \sim 0,001% dans la population saine)

Adultes (40-59 ans) :

- Pour l'homme : RR = 3,5 et RA = 0,59 % (contre \sim 0,17% dans la population saine)
- Pour la femme : RR= 8,4 et RA = 0,39 % (contre \sim 0,046% dans la population saine)

Personnes âgées (60-79 ans) :

- Pour l'homme : RR = 1,1 et RA = 1,12% (contre \sim 1,00% dans la population saine)
- Pour la femme : RR= 2,6 et RA= 1,14 % (contre \sim 0,44% dans la population saine).

De par ces résultats, il est d'abord possible de dire que les enfants en HF hétérozygote n'observent normalement pas plus d'événement CV fatal que des enfants non-touchés par la maladie (sur 479 patients observés).³ Ensuite, le risque de contracter ce type d'accident CV est respectivement 50 et 125 fois supérieur pour les hommes et les femmes de 20 à 39 ans dans cette population. Il s'agit des risques relatifs les plus importants. Cependant, les risques absolus n'augmentent pas de façon exponentielle vu le faible risque de base dans cette

³ Cela ne signifie pas pour autant qu'ils n'ont pas d'athéroscléroses prématurées...

fourchette d'âge. Il semble également que les patientes atteintes de la maladie et âgées de 60 à 79 ans ont un RA similaire à celui des hommes du même âge alors que dans la population saine, les femmes ont à peu près deux fois moins de chance que les hommes de cet âge de mourir d'une affection CV.

Pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, le risque n'est pas aussi simple à calculer vu la faible prévalence de la maladie et qu'il dépend aussi beaucoup des gènes qui sont touchés. Ainsi selon la gravité de la mutation, l'âge de mortalité moyen de ces patients peut varier de 18 à 40 ans (Varghese 2014).

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité au monde, l'infarctus du myocarde est donc une cause de mortalité très fréquente aujourd'hui. Cependant, la pire conséquence de l'HF n'est pas la maladie CV en tant que telle mais plutôt la précocité de l'apparition de ces complications. Il est donc logique de traiter les patients atteints le plus tôt possible.

1.2. Diagnostic

Comme dit précédemment, l'HF est une maladie difficile à diagnostiquer car l'apparition de signes cliniques évidents est souvent tardive (xanthomes, arc cornéen...)⁴ voire fatale (infarctus du myocarde).

Pourtant l'hypercholestérolémie familiale de type hétérozygote est l'une des maladies d'origine génétique les plus fréquentes pour laquelle la recherche s'accorde à donner une prévalence de 1 personne sur 500 (Hopkins et coll. 2011, Singh & Bittner 2015) mais d'autres sources plus récentes suggèrent une présence encore plus fréquente avec une prévalence de 1 personne sur 200 (Bouhairie & Goldberg 2015). Selon ces mêmes sources, la prévalence de l'HF n'est pas la même dans toutes les populations. En effet, l'HF hétérozygote serait plus fréquente parmi la population africaine par exemple avec une prévalence de 1 individu sur 100. Evidemment, il est compliqué d'estimer cette valeur avec exactitude vu la difficulté du diagnostic de cette maladie mais, dans l'optique de ce mémoire, il est important de noter que la prévalence de l'HF varie entre les populations.

⁴ Ce genre de signe clinique ne se développe qu'avec un haut taux de cholestérol et donc pas directement à la naissance, il faut une certaine période de temps pour que le LDL-C augmente de façon suffisante.

En estimant la prévalence à 1 personne sur 500, le vrai montant d'individus touchés en Belgique devrait être d'environ 22000 personnes... Cependant selon l'auteur O.S Descamps (Descamps 2016), le nombre de patients dont les médicaments sont remboursés pour une hypercholestérolémie familiale en Belgique s'élèverait aux alentours de 13000 patients. Cela signifie que seulement la moitié des individus atteints en Belgique seraient diagnostiqués.

Table 1 Dutch Lipid Clinic Network criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in adults

Group 1: family history	Points
(i) First-degree relative with known premature (<55 years, men; <60 years, women) coronary heart disease (CHD) OR	1
(ii) First-degree relative with known LDL cholesterol >95th percentile by age and gender for country	1
(iii) First-degree relative with tendon xanthoma and/or corneal arcus OR	2
(iv) Child(ren) <18 years with LDL cholesterol >95th percentile by age and gender for country	2
Group 2: clinical history	
(i) Subject has premature (<55 years, men; <60 years, women) CHD	2
(ii) Subject has premature (<55 years, men; <60 years, women) cerebral or peripheral vascular disease	1
Group 3: physical examination	
(i) Tendon xanthoma	6
(ii) Corneal arcus in a person <45 years	4
Group 4: biochemical results (LDL cholesterol)	
>8.5 mmol/L (>325 mg/dL)	8
6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
Group 5: molecular genetic testing (DNA analysis)	
(i) Causative mutation shown in the <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> genes	8

A 'definite FH' diagnosis can be made if the subject scores >8 points. A 'probable FH' diagnosis can be made if the subject scores 6 to 8 points. A 'possible FH' diagnosis can be made if the subject scores 3 to 5 points. An 'unlikely FH' diagnosis can be made if the subject scores 0 to 2 points. Use of the diagnostic algorithm: per group only one score, the highest applicable, can be chosen. For example, when coronary heart disease and tendon xanthoma as well as dyslipidaemia are present in a family, the highest score for family history is 2. However, if persons with elevated LDL cholesterol levels as well as premature coronary heart disease are present in a family, but no xanthoma or children with elevated LDL cholesterol levels or a causative mutation are found, then the highest score for family history remains 1.

Il sera vu ultérieurement (cfr Point IV.4 Coût) qu'un patient en Belgique est considéré comme atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote lorsqu'il obtient un score supérieur à 8 selon le Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), retrouvé dans les guidelines de l'ESC (Nordestgaard et coll. 2013) et représenté par la table 1. Ce genre d'outil permettant de diagnostiquer une HF n'est pas unique, il en existe d'autres tel que les tables « Simon-Broome » ou encore MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths), non représentés ici.

Table 1. Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (Nordestgaard et coll. 2013)

Il semble que l'HF de type homozygote est heureusement beaucoup moins fréquente avec seulement 1 cas sur 1 million référencé en général (Descamps 2016, Singh & Bittner 2015) même si à nouveau cette prévalence a été jugée supérieure avec des données plus actuelles (1 personne sur 250 000 selon l'article (Bouhairie & Goldberg 2015)).

Ces données démontrent à quel point l'HF reste une maladie sous-estimée malgré les graves conséquences qu'elle engendre. Il est donc important de rechercher le meilleur traitement possible pour ces malades une fois diagnostiqués.

1.3. Traitements

Les types de traitements

Il existe de nombreux traitements destinés à diminuer la cholestérolémie pouvant être utilisés dans l'hypercholestérolémie familiale. Le fait d'avoir une HF augmente fortement le risque de développer un événement CV athérosclérotique et cette augmentation n'est malheureusement pas représentée dans la table de risque SCORE et doit donc être prise à part. C'est pourquoi, l'ESC a posé des directives supplémentaires pour prendre en compte ces patients : Selon l'ESC (Mach et coll. 2019), « l'objectif pour un patient à haut risque CV et atteint d'HF est de baisser son taux de LDL-C d'au moins 50% par rapport au départ et à moins de 55 mg/dL. Un patient en HF sans risque majeur d'évènement CV doit diminuer son taux de LDL-C d'au moins 50 % et au moins à moins de 70 mg/dL. ». Pour ce faire, les médicaments suivants peuvent-être indiqués en Europe (Catapano et coll. 2016) :

1.3.1. Statines

Cette classe thérapeutique, chef de file des hypocholestérolémiants, est l'une des deux classes phares de cette recherche. Elle est utilisée comme traitement de premier choix pour diminuer le LDL-C pour tout patient le nécessitant, atteint d'HF ou non. Les points ultérieurs permettront aux lecteurs d'observer la raison de ce choix.

1.3.2. Résines échangeuses d'anion

Reprenant la colestyramine et le colestipol, ces médicaments empêchent la réabsorption intestinale des acides biliaires,⁵ entraînant donc une diminution globale de la cholestérolémie et par conséquent une diminution du taux de LDL-C.

1.3.3. Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

L'ézétimibe est le représentant de cette classe qui, comme son nom l'indique, empêche l'absorption intestinale du cholestérol entraînant une diminution de la cholestérolémie.⁶ Il

⁵ Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol. Généralement ils sont réabsorbés dans l'intestin pour être réutilisés, mais en présence de résines échangeuses d'anions, ils sont excrétés dans les fèces et l'organisme en synthétise de nouvelles en diminuant son stock de cholestérol.

⁶ Une légère diminution car la source principale du cholestérol dans l'organisme reste sa biosynthèse par le foie (Russell 1992)

peut être combiné à une statine pour augmenter l'efficacité de celle-ci ou pour diminuer sa dose en observant la même efficacité. Il s'agit également du médicament de premier choix en cas d'intolérance aux statines, pour son efficacité et surtout son faible coût.

1.3.4. Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9 (IPCSK9)

Les IPCSK9 sont de nouveaux médicaments, qui n'ont actuellement qu'une place très limitée dans le traitement de l'HF : ils sont indiqués en cas d'intolérance ou d'inefficacité des statines. Il sera vu dans les points ci-dessous, si cette limitation est justifiée.

1.3.5. Acide nicotinique

En Belgique, son produit associé est l'Acipimox (Christiaens et coll. 2019). Ce médicament diminue le taux de LDL-C ainsi que celui des triglycérides tout en augmentant le taux de HDL-C (high density lipoprotein-cholesterol), considéré dans le langage courant comme le « bon » cholestérol puisqu'il transporte le lipide des tissus périphériques vers le foie où il est dégradé ou recyclé.

1.3.5. Fibrates

Les fibrates agissent sur l'expression de certains gènes codant pour des enzymes responsables du métabolisme de certains lipides, dont le cholestérol. Cependant, la diminution en LDL-C qu'ils induisent n'est pas fortement importante et leur utilité en cas de HF est limitée.

1.3.6. Associations de médicaments

Il est également possible de combiner les différents médicaments cités plus haut afin d'augmenter leur efficacité ou de diminuer leurs effets indésirables en diminuant leur dose. Cette recherche n'ayant pas pour but d'exposer toutes les associations envisageables, il semble inutile d'approfondir ces méthodes thérapeutiques, tout en rappelant simplement que cette alternative est tout à fait réalisable. Toutefois, il est à noter que les associations ézétimibe-statine sont très souvent employées pour traiter l'HF. C'est pourquoi ce genre d'association sera développée dans certains points pour donner au lecteur une meilleure idée de la place thérapeutique que pourrait prendre les IPCSK9 dans le cadre de l'HF.

Traitement standard de l'HF en Belgique

Il semble opportun de décrire le traitement standard actuel d'un patient atteint d'HF diagnostiquée à la naissance afin d'avoir une idée du poids médicamenteux qu'entraîne cette maladie sur la vie du patient mais aussi quelle place les médicaments cités ci-dessus peuvent prendre dans cette maladie.

Selon l'article suivant (Descamps 2016), le traitement médicamenteux peut commencer vers la première décennie du patient afin de normaliser le plus tôt possible son taux de LDL-C.⁷ Pour ce faire, une statine puissante (atorvastatine ou rosuvastatine) peut-être délivrée. Le patient doit être suivi de façon régulière, avec un taux de LDL-C idéal ne dépassant pas les 130 mg/dL. Ce traitement doit continuer jusqu'à l'âge adulte avec une éventuelle augmentation de dose pour rester sous la limite.

A l'âge adulte, le taux idéal de LDL-C est inférieur à 100 mg/dL. Le patient continuera le traitement qu'il avait l'habitude d'utiliser avec un changement de dose si nécessaire. Il s'agit d'un traitement à vie vu le risque cardiovasculaire élevé du patient.

2. Les traitements d'intérêt

2.1. Les statines

Les statines représentent le premier choix lorsqu'un traitement hypocholestérolémiant est nécessaire. Elles sont utilisées depuis plus de 20 ans, l'utilisation qu'on en fait aujourd'hui est donc appuyée sur une large expérience à tout point de vue.

Ces médicaments sont très pratiques : ils sont administrables en voie orale, plutôt efficaces pour diminuer le cholestérol (cfr Point IV. 1. Efficacité), sont très bon marché (cfr Point IV. 4. Coût) ... Ils sont tellement faciles à utiliser que 3 d'entre eux se retrouvaient dans « le top 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2018 » (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) 2019) en Belgique : En treizième position se trouvait l'atorvastatine remboursée pour 539 700 patients, à la dix-

⁷ Selon les résumés des caractéristiques des produits de toutes les statines, un traitement à base de statine est contre-indiquée avant 10 ans du fait de l'importance du cholestérol dans le développement cérébral avant cet âge. Avant 10 un régime hypocholestérolémiant peut toutefois être mis en place.

huitième place : la simvastatine avec 548 494 patients remboursés et enfin la rosuvastatine en vingt-troisième position avec 306 413 patients remboursés.

Il existe actuellement 5 statines sur le marché belge : l'atorvastatine, la fluvastatine, la simvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine, ayant toutes des propriétés plus ou moins différentes en terme d'efficacité, de propriétés pharmacocinétiques, d'effets indésirables...

2.2. Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9 (IPCSK9)

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont quant à eux une alternative thérapeutique toute récente, très peu utilisée. Et pour cause, il y a beaucoup de points obscurs avec ce type de médicament du fait de sa fraîche apparition sur le marché. Il existe toutefois bon nombre d'études portant sur ces anticorps et il est donc aujourd'hui possible de les comparer sur plusieurs niveaux avec les médicaments de premier choix que sont les statines.

Deux médicaments de ce type sont commercialisés en Belgique : l'alirocumab et l'evolcumab.

3. Question de la recherche

Ce mémoire a pour but de déterminer l'apport thérapeutique amené par les IPCSK9 dans le combat contre l'hypercholestérolémie familiale. Pour ce faire, la balance bénéfice-risque du médicament sera comparée à celle de la thérapie considérée en premier choix : les statines.

III. Balance bénéfice-risque

Avant de commencer à comparer les différentes propriétés des deux traitements choisis, il faut préciser que les études sur lesquelles s'appuient cette recherche seront basées sur des patients atteints d'HF de type hétérozygote à moins qu'il n'y ait une autre précision spécifique. En effet, la prévalence du type homozygote est tellement faible qu'il y a extrêmement peu d'études satisfaisantes portant sur cette maladie.

1. Efficacité

Pour comprendre l'efficacité d'un médicament, il faut avant tout connaître son fonctionnement au sein de l'organisme. Il est donc logique de décrire ici le mode d'action des deux traitements d'intérêt :

1.1. Mode d'action des statines

Découverte pour la première fois en 1976 par Akira Endo, les statines sont des inhibiteurs de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMGCoA R), nécessaire pour réduire la HMGCoA en mévalonate (Pinal-Fernandez et coll. 2018). Cette métabolisation est essentielle à la synthèse du cholestérol endogène, étant un précurseur de ce lipide (cfr Figure 4). De par ce mécanisme, il paraît évident que les statines auront une bonne efficacité en diminuant directement le cholestérol à sa source principale. Cependant, il sera également observé ultérieurement que ce mode d'action entraîne d'autres conséquences que la diminution de la cholestérolémie (cfr Point 2.A. Effets indésirables des statines).

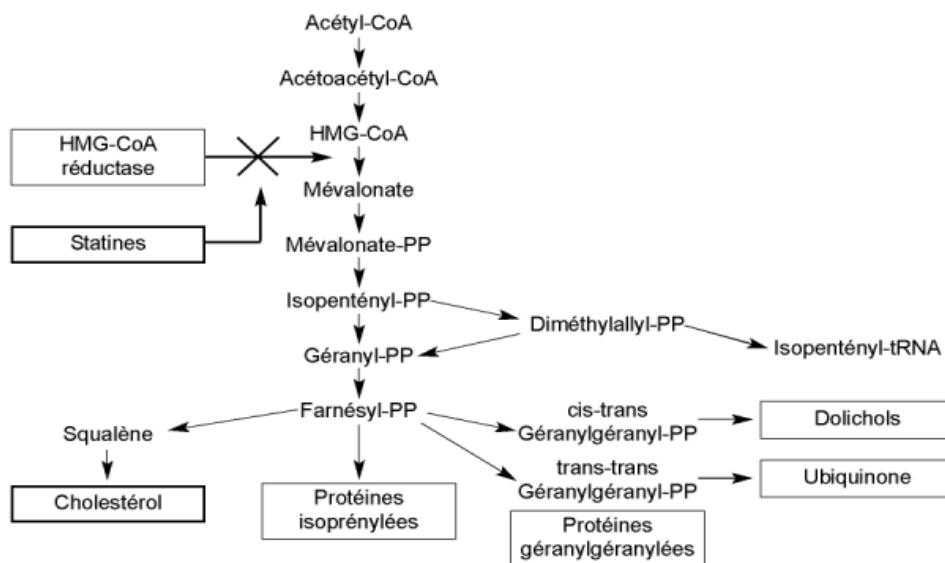


Figure 4 (Scheen & Sadzot 2005)

1.2. Mode d'action des IPCSK9

Ces anticorps inhibent la protéine convertase subtilisine klexine de type 9. Celle-ci, grâce à une activité sérine protéase, est responsable d'une augmentation de la dégradation des récepteurs aux LDL-C présents à la surface des cellules hépatiques, ce qui entraîne une

diminution de la récupération de ce type de cholestérol au niveau du foie (G. Seidah et coll. 2014). Par conséquent, en inhibant cette molécule, on augmente la capacité hépatique à métaboliser le LDL-C ce qui diminue sa concentration plasmatique. De façon intuitive, cette classe thérapeutique pourrait s'avérer particulièrement prometteuse chez les patients atteints de mutation au niveau des gènes codant pour cette protéine.

1.3. Comparaison de l'efficacité au point de vue des lipides

L'analyse portera ici sur la diminution de lipides délétères pour le risque CV (surtout le LDL-C mais aussi le cholestérol total, les triglycérides, le VLDL-C) et dans l'augmentation de lipides « bénéfiques » (HDL-C).

IPCSK9 : Evolocumab

Selon une méta-analyse reprenant les résultats de 8 essais randomisés contrôlés (Randomised Control Trial ou RCT) portant sur l'évolocumab dans le traitement de l'HF (Eslami et coll. 2017), une nette diminution de concentration de la lipoprotéine a été observée : une chute moyenne de 54,7% (IC₉₅ : 59,39 – 50,03) a été rapportée.

Les 8 essais sur lesquels s'appuient cette méta-analyse étaient comparés à un placebo avec une posologie en evolocumab de 420 mg par mois ce qui est la dose standard selon le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.

La diminution du taux de LDL-C était le critère de jugement primaire mais les études avaient également plusieurs critères de jugement secondaire. Ainsi, la méta-analyse a également rapporté les données suivantes : une diminution moyenne du taux de cholestérol total (CT) de 35,08% (IC₉₅ : 38,34 – 31,81) ; une augmentation moyenne du taux de HDL-C de 6,06% (IC₉₅ : 4,7 – 7,43) ; une diminution moyenne du taux de VLDL-C de 28,37% (IC₉₅ : 36,7 – 20,04); une diminution du ratio CT/HDL-C de 39,14 % (IC₉₅ : 43,34 – 34,95) et une diminution du taux de triglycéride (TG) de 12,11% (IC₉₅ : 16,05 – 8,16).

Une autre méta-analyse (Qian et coll. 2017) portée sur 15 RCT⁸ dans le cadre de l'HF confirme ces résultats et mentionne le fait que la plus grande efficacité observée était celle

⁸ 14 d'entre elles étaient contrôlées par placebo.

rencontrée avec une prise bihebdomadaire de 140 mg (diminution de 59,3% de LDL-C avec IC₉₅ : 57,9 – 60,8). Une telle dose n'est cependant pas autorisée en Belgique...

IPCSK9 : Alirocumab

D'après la même méta-analyse (Qian et coll. 2017), les résultats pour l'alirocumab dans le traitement de l'HF semblent indiquer que l'efficacité de l'IPCSK9 était similaire à celle de l'evolocumab : la diminution maximale du LDL-C observée était de 58,8% (IC₉₅ : 54,4 à 63,2) pour une dose bihebdomadaire de 150 mg d'alirocumab. A nouveau, cette dose n'est pas autorisée en Belgique mais d'autres études démontrent que l'efficacité de l'alirocumab à dose standard est à peu près équivalente à celle de l'evolocumab : diminution de LDL-C aux alentours de 45%, diminution du taux de CT, légère augmentation du taux de HDL-C, diminution du taux de VLDL-C et de TG, ... (Farnier et coll. 2018, Ginsberg et coll. 2016, Kastelein et coll. 2015, Kastelein et coll. 2017, Stein et coll. 2012).

Statines :

Avant de parler d'efficacité, il faut rappeler que les statines ne sont pas toutes aussi puissantes les unes que les autres. En effet, pour une même dose, la rosuvastatine sera plus efficace, suivie par l'atorvastatine, puis par la simvastatine, la pravastatine, et enfin la fluvastatine (Scheen 2011). Chaque statine est donc différente, entre autres de par sa puissance, mais cette divergence peut être comblée en ajustant la posologie.

Aucune méta-analyse portant sur l'efficacité des statines dans le cadre d'hypercholestérolémie familiale n'a pu être récupérée dans la recherche pour ce mémoire.⁹ Cependant, il existe 3 revues issues de « The Cochrane database of systematic reviews » qui ont utilisé plusieurs études pour en inférer quelques résultats intéressants sur l'efficacité de la rosuvastatine et de l'atorvastatine, les deux statines les plus puissantes, et la fluvastatine, qui est pour rappel la moins puissante.

⁹ Une méta-analyse extrêmement complète et récente existe mais étant donné que celle-ci porte spécifiquement sur les enfants, une analyse en sera faite dans la section prévue à cet effet (cfr Point IV.5. Pédiatrie).

Rosuvastatine :

D'après la première revue (Adams et coll. 2014), portant sur la rosuvastatine, la concentration plasmatique en LDL-C diminuait en moyenne de 37,0% pour une dose de 5 mg par jour, de 48,54% pour une dose de 10 mg par jour, de 44,67 % pour une dose de 20 mg par jour et enfin de 55,70% pour une dose de 40 mg par jour. Ces posologies reprennent bien la fourchette existante en Belgique (dose standard de 5 mg par jour et dose maximale à 40 mg par jour selon le CBIP).

Selon d'autres essais (Cheng 2004, Olsson et coll. 2002, Stein et coll. 2003), les résultats suivants ont été observés :

Une diminution en LDL-C plasmatique pouvant excéder les 50% (comme vu antérieurement), une augmentation du taux de HDL-C pouvant atteindre les 12 %, une diminution du cholestérol total maximale aux alentours de 50%¹⁰ et une diminution du taux de TG maximale aux alentours de 25%.

Atorvastatine :

Selon la revue portant sur l'atorvastatine (Adams et coll. 2015), en reprenant les études utilisant des sous-groupes de patients atteints d'HF, avec une posologie standard d'atorvastatine de 10 mg par jour (le standard d'après le CBIP), il y avait une diminution moyenne de 34,7 % dans le taux de LDL-C. Lorsque la dose était doublée (20 mg par jour), cette diminution augmentait à 38,0 %. Aucun résultat pour des doses plus puissantes n'était repris mais il faut rappeler que ces deux posologies restent plutôt faible compte tenu de la dose maximale à 80 mg par jour (toujours selon le CBIP).

De plus, puisque ce mémoire doit comparer dans ce point l'efficacité des statines pour les patients en HF, il paraît judicieux d'évoquer ici une suggestion induite par cette revue : il est possible que l'atorvastatine soit plus efficace dans les cas d'hypercholestérolémies secondaires que primaires. Cependant cette information doit être prise en compte avec précaution : il faudrait d'autres études pour l'affirmer.

¹⁰ Mais la dose maximale était de 80 mg par jour, qui n'est pas donnée en Belgique. A 40 mg par jour le résultat avoisinait plus les 40%.

Selon les résultats d'autres études (Marais et coll. 1997, Nozue et coll. 2008, Stein et coll. 2003, Van Wissen et coll. 2003, Wierzbicki et coll. 1997), cette statine agit également de la façon suivante :

A dose maximale (80 mg par jour), la diminution du taux de LDL-C se trouve aux alentours des 50%, la concentration en HDL-C augmente légèrement, le taux de CT diminue et atteint un pourcentage situé vers les 40%. Enfin, les TG plasmatiques diminuent d'environ 30%.

Simvastatine :

Lors de la recherche pour ce mémoire, aucune revue ou méta-analyse portant sur l'efficacité de la simvastatine pour traiter la HF ne fut analysée. Cependant, plusieurs essais étudiant cette question (De Sauvage Nolting et coll. 2002, Feillet et coll. 1995, Van Wissen et coll. 2003) ont été repris pour exposer les résultats suivants :

Une diminution de LDL-C maximale aux environs de 50% pour une dose de 80 mg par jour (dose maximale utilisée en Belgique selon le CBIP), une diminution du CT ainsi qu'une légère augmentation en HDL-C.

Pravastatine :

Comme pour la simvastatine, aucune revue évoquant l'efficacité de la pravastatine dans le cadre de l'HF n'a pu être reprise dans ce mémoire, mais plusieurs résultats d'études (Betteridge et coll. 1992, Feillet et coll. 1995, Saxenhofer et coll. 1990) ont fait l'objet d'une analyse pour en induire ces informations :

La posologie la plus importante de pravastatine permise en Belgique est de 40 mg par jour. Avec cette dose, on observe une chute de LDL-C entre 25 à 30 % ; à nouveau, il y a une légère élévation de HDL-C et une diminution de CT avoisinant les 25%. Le taux de TG diminue également.

Fluvastatine :

Dans la dernière revue issue de « The Cochrane database of systematic reviews » (Adams et coll. 2018), la diminution moyenne du taux de LDL-C étaient de 26,9% pour une dose de 40 mg par jour. En Belgique, la dose standard est de 40 mg par jour et la dose maximale est de 80 mg par jour (selon le CBIP).

Comme pour l'atorvastatine, la plupart des résultats (tous sauf pour 40 mg par jour) suggéraient une efficacité inférieure dans le traitement d'une HF par rapport à une hypercholestérolémie secondaire. A nouveau, plus de recherches sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

En observant les résultats d'autres études (Broyles et coll. 1995, Koizumi et coll. 1995, Leitersdorf et coll. 1993), on peut ajouter qu'il y a une diminution de LDL-C aux alentours de 30% pour une dose de 60 mg/jour, une diminution du CT moins importante que les autres statines, une augmentation très faible du HDL-C et une diminution plutôt faible en TG.

Association statine-ézétimibe

Cette association étant très souvent utilisée dans le cadre de l'hypercholestérolémie familiale, il paraît opportun de discuter de son efficacité.

Selon la revue suivante (Hamilton-Craig et coll. 2010), la diminution du taux de LDL-C dans le cadre d'une HF serait de 61% pour l'association atorvastatine 80 mg / ézétimibe 10 mg (dose maximale en Belgique selon le CBIP) et de 58% pour l'association simvastatine 80 mg / ézétimibe 10 mg (dose maximale en Belgique selon le CBIP). Aucune étude portant sur l'association rosuvastatine / ézétimibe dans le cadre spécifique de l'HF n'a pu être analysée dans cette recherche mais selon l'étude suivante (Rubba et coll. 2009), l'association rosuvastatine 40 mg / ézétimibe 10 mg (dose maximale en Belgique selon le CBIP) peut diminuer le taux de LDL-C de 69,8 % pour des patients à risque élevé de maladie coronarienne reprenant certains individus en HF.

Les résultats ci-dessus permettent de comprendre l'intérêt de l'association statine-ézétimibe : il semble en effet que ce genre de combinaison est beaucoup plus efficace qu'une monothérapie.

1.4. Comparaison de l'efficacité au point de vue de la diminution des événements CV

La comparaison de l'efficacité par la diminution du risque CV est essentielle puisqu'il s'agit de la conséquence problématique de l'HF. Un médicament qui ne fait que diminuer le LDL-C mais qui n'a aucun impact sur le risque CV est en fin de compte inutile.

Ainsi, il existe énormément de preuves démontrant que les statines diminuent le risque de mortalité cardiovasculaire, voire de mortalité totale, que ce soit dans la population en général (Yebyo et coll. 2019) ou parmi des patients atteints d'HF (Besseling et coll. 2016). De plus, l'association statine / ézétimibe semble augmenter la diminution du risque de mortalité des patients (Cannon et coll. 2015). Mais même avec cette thérapie, il semble que les patients en HF traités à base de statines ont toujours plus de risques d'atteinte CV que les patients sains (Vuorio et coll. 2016).

De l'autre côté, il y a moins de preuves que les IPCSK9 diminuent le risque de mortalité cardiovasculaire même si elles commencent à voir le jour (Sabatine et coll. 2017, Schwartz et coll. 2018). Bien entendu cela est dû à son apparition récente sur le marché mais il est important de le rappeler car finalement l'efficacité réelle de ces médicaments devrait se comparer par la différence du risque de mortalité. Même s'il est prouvé que ce risque chute avec la diminution de LDL-C (Navarese et coll. 2018), encore faut-il prouver que ce soit le cas avec les IPCSK9 en cas d'HF spécifiquement.

1.5. Conclusion de la comparaison de l'efficacité

Après avoir énoncé ci-dessus les différentes propriétés permettant de jauger l'efficacité des traitements, il est possible d'en faire maintenant un tableau récapitulatif :

Différence du taux de :	IPCSK9	Statines
LDL-C	< -50 %	< -50 %
CT	- 30 à 40 %	- 30 à 40 %
HDL-C	+ 5 à 7 %	+ 10 à 15 %
TG	- 8 à 16 %	- 25 à 30 %

Table 2. Tableau récapitulatif de la comparaison de l'efficacité maximale des IPCSK9 versus les Statines en cas d'HF.

En faisant une comparaison de l'efficacité au niveau du taux de LDL-C uniquement, il est possible de dire que l'evolocumab et l'alirocumab diminuent le taux de lipoprotéine en quantité similaire que les deux statines les plus puissantes : la rosuvastatine et l'atorvastatine. Les trois autres statines semblent être moins efficaces sur ce point primordial dans le cas de

l'hypercholestérolémie familiale. Il ne faut cependant pas perdre de vue que les statines ont déjà fait très largement leurs preuves.

Les preuves indiquant que les statines diminuent le risque de mortalité cardiovasculaire sont mieux établies que pour les IPCSK9. Cependant, il est tout de même prouvé que les IPCSK9 ont cet effet, en tous cas sur la population générale. Enfin, il faut ajouter un dernier point important dans cette comparaison. Rappelons-le : l'objectif de ce mémoire n'est pas de déterminer lequel des deux traitements est le meilleur, mais plutôt d'évaluer la place thérapeutique que pourrait occuper la nouvelle classe médicamenteuse des IPCSK9 dans le cadre de l'HF. Dès lors, il est à noter qu'une étude a démontré que l'association d'une statine avec un IPCSK9 avec des doses standards pourrait être plus efficace qu'une seule des deux avec une posologie maximale dans la population en général (Robinson et coll. 2014). De par ce résultat, il semble qu'une éventuelle place thérapeutique des IPCSK9 pourrait se trouver dans une association avec une statine pour traiter l'HF.

2. Effets indésirables

Après avoir passé en revue les différences d'efficacité dans le point antérieur, cette analyse de comparaison en arrive maintenant au risque des deux traitements d'intérêt : la comparaison des effets indésirables.

Les effets indésirables des deux classes ont d'abord été listés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments princeps issus du site de l'agence européenne des médicaments (EMA) avant d'être regroupés dans cette section.

Il paraît opportun de débiter la recherche d'effets indésirables dans les RCP. Cependant, ces effets indésirables ont été observés sur des populations totales, d'autres études seront donc nécessaires par la suite pour compléter au mieux ce point du mémoire et répondre à ces questions fondamentales : est-ce que la population atteinte d'HF est vraiment touchée par ses effets secondaires et avec la même fréquence ? N'y aurait-il pas d'effets secondaires supplémentaires dans cette population ?

2.1. Effets indésirables des statines

En général

Après avoir analysé les différents RCP relatifs aux statines (European Medicines Agency (EMA) 2004, European Medicines Agency (EMA) 2004, European Medicines Agency (EMA) 2005, European Medicines Agency (EMA) 2009, European Medicines Agency (EMA) 2012), voici les principaux effets indésirables (EI) observés :

Pour tout type de statine, il existe toujours un risque d'atteinte musculosquelettique appelée aussi « Statin-Associated Muscle Symptoms » (SAMS), probablement dû au mode d'action de ces hypocholestérolémiants. En effet, comme vu précédemment, les statines inhibent la biosynthèse du cholestérol en empêchant l'action de l'HMG-CoA réductase. Cependant en analysant les autres précurseurs du lipide (cfr. Figure 4), on observe que la biosynthèse du squalène est aussi stoppée. Or, cette molécule est également à l'origine du coenzyme Q10 ou ubiquinone, qui est un transporteur d'électron essentiel dans la chaîne de la respiration cellulaire, fournissant l'ATP nécessaire à la survie des cellules. Les cellules musculaires lisses ayant besoin d'une plus grande quantité d'énergie pour pouvoir se mouvoir souffrent probablement bien plus que tout autre organe du corps de ce déficit en coenzyme Q10 d'où les myalgies, les myopathies, les faiblesses musculaires ou encore les crampes survenant lors de la prise du médicament. Le risque de cet effet est toujours présent mais la fréquence de son apparition n'est pas la même selon la statine et peut varier de 1 cas sur 10 à 1 cas sur 10 000.

Une atteinte dérivant de ces effets musculaires est la rhabdomyolyse. Ce type de EI est toujours beaucoup plus rare (moins d'1 cas sur 10 000) mais également beaucoup plus grave car elle peut dériver vers une insuffisance rénale aigue avec myoglobinurie et entraîner la mort (extrêmement rare). Cette rhabdomyolyse peut être prévue par des analyses sanguines de créatine phosphokinase (CPK) dès l'apparition de douleurs musculaires. En effet, un taux de CPK supérieur à la normale peut signaler une future rhabdomyolyse et est par conséquent un signe clinique inquiétant indiquant qu'il faut immédiatement arrêter le traitement.

Il est également observé pour tout patient sous statine une élévation des transaminases hépatiques, la plupart du temps bénigne, mais il faut remarquer quelques rares hépatites lors de traitement à base de fluvastatine, d'atorvastatine ou de simvastatine.

De plus, il existe d'autres EI d'apparences plus bénignes qui diffèrent selon la statine utilisée et d'apparition plus ou moins fréquente : Céphalées, asthénies, réactions allergiques, réactions cutanées, hyperglycémie, troubles gastro-intestinaux (GI), Il en existe également de plus graves mais qui sont aussi plus rares : choc anaphylactique, thrombocytopenie, ...

Il faut noter que tous ces effets sont de façon générale dose-dépendants et qu'une diminution de la dose diminue le risque de les contracter.

Enfin, pour donner une meilleure idée au lecteur des différentes places thérapeutiques existantes pour traiter l'HF, les éventuels effets indésirables de l'association statine-ézétimibe doivent être passés en revue : Il sera discuté au point 3.3 Interactions médicamenteuses que cette association augmente le risque d'observer un SAMS ainsi qu'une rhabdomyolyse.

En cas d'hypercholestérolémie familiale

Selon certaines études portant sur les différents effets indésirables des statines chez des patients atteints d'HF, les mentions supplémentaires suivantes apparaissent :

De par les résultats obtenus par l'étude rétrospective suivante (Khine et coll. 2016), sur 278 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, 97 ont contracté des symptômes musculaires¹¹, ce qui représente donc 35% des individus ou 3 cas sur 10... Cette proportion pour laquelle apparaît des SAMS semble par conséquent plus importante que dans la population totale. Il est possible toutefois que cette différence soit due à l'utilisation prolongée ou à dose plus élevée de statines nécessaires pour le traitement de cette maladie et que la fréquence d'apparition baisse en alternant la statine ou en l'associant avec d'autres types de thérapies. Il n'est cependant pas possible de l'affirmer et il faudrait plus d'études dans ce domaine pour avoir ces informations manquantes.

D'après cette même étude, les patients atteints d'HF les plus à risque de développer ces symptômes sont « les patients d'un âge plus avancé ». Le nombre d'individus ayant développé des SAMS était également significativement inférieur pour ceux « atteints d'hypertension, à indice de masse corporelle (IMC) plus élevée, avec un taux de CPK plus bas ou encore ayant contracté une maladie coronarienne prématurée ».

¹¹Selon l'article : « Ces symptômes étaient définis par des douleurs musculaires, des crampes, des raideurs, des sensations de lourdeur suffisamment importantes pour que le patient arrête la statine »

Il semble que les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et pratiquant du sport de haut niveau supportent moins les statines que d'autres types de populations. De fait, selon un article publié dans le « british journal of clinical pharmacology » (Sinzinger & O'Grady 2004), « seulement 20 % des patients issus de cette population sous statines toléraient le médicament sans observer d'effets secondaires ». Il faut toutefois noter que cette étude ne comportait que 22 patients et qu'il est par conséquent difficile d'extrapoler ce pourcentage à l'entièreté de la sous-population, mais il est pertinent de mentionner ces résultats puisque l'étude a été faite précisément sur des cas présentant la maladie d'intérêt de ce mémoire.

2.2. Effets indésirables des IPCSK9

En général

Voici les EI exposés dans les RCP de l'evolocumab et de l'alirocumab (European Medicines Agency (EMA) 2015, European Medicines Agency (EMA) 2015) :

Les deux médicaments comportent un risque de contracter une infection des voies respiratoires supérieures (VRS) tels que « des douleurs oro-pharyngées, des rhinopharyngites, des rhinorrhées, des éternuements ». De fait, généralement, 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10 développent ce type d'EI.

A la même fréquence, des cas de réaction au site d'injection ont été relevés pour les deux médicaments. En effet, ce type d'effet est courant pour des injectables sous-cutanés comme les IPCSK9. Il se caractérise par des douleurs locales, des rougeurs, des gonflements à l'endroit où l'hypoglycémiant a été injecté.

A nouveau, les deux médicaments peuvent induire des réactions d'hypersensibilité de façon plus ou moins fréquentes (1 cas sur 10 000 à 1 cas sur 10) ainsi que des affections cutanées (prurit, urticaire, ...) ou un syndrome pseudo-grippal.

Enfin, la prise d'evolocumab peut également conduire à des arthralgies, dorsalgies, ou encore des nausées...

En cas d'hypercholestérolémie familiale

Les auteurs de la méta-analyse (Qian et coll. 2017) déjà étudiée au Point IV.1.C. Comparaison de l'efficacité des statines et des IPCSK9 ont émis la conclusion suivante en analysant les résultats des études reprises dans cette méta-analyse:

« Il semble qu'il n'y ait pas de différence significative d'apparition d'effets indésirables entre la prise d'un IPCSK9 ou la prise d'un placebo, excepté pour l'apparition de n'importe quel type d'effet secondaire commun ou l'apparition de paresthésies. »

Etant donné que cette méta-analyse comprend 15 RCT portant sur la thérapie à base d'IPCSK9 contre une HF, il semble opportun de prendre en compte ces résultats : il est possible que l'apparition d'EI soit moins fréquente lorsque le patient est en HF.

2.3. Conclusion de la comparaison des effets indésirables

Comme pour l'efficacité, il est possible de faire un tableau récapitulatif retrouvé à la page suivante (Table 3).

Après analyse de ce tableau, il est possible de dire que la prise de statine est plus délétère que la prise d'IPCSK9 (Plus d'EI sévères possibles, SAMS très fréquentes...). Toutefois, les effets indésirables répertoriés pour les statines s'appuient sur plus de 20 ans de pharmacovigilance alors que ceux des IPCSK9 sont issus principalement d'études cliniques, de méta-analyses qui ne reflètent peut-être pas leur utilisation dans la vie réelle.

De plus, pour les patients atteints de HF, il semble que la fréquence des effets indésirables des statines soit plus variable que dans la population générale : d'après les études reprises ci-dessus, les patients en HF sous statine souffriraient plus souvent de SAMS, surtout pour les individus plus âgés ou les patients pratiquant du sport de haut niveau. A l'inverse, les IPCSK9 provoqueraient moins d'effets indésirables pour les patients atteints d'HF par rapport à la population générale. De par tous ces résultats, il est possible de conclure que les IPCSK9 sont probablement¹² moins délétères que les statines dans le cadre de l'hypercholestérolémie familiale.

¹² Probablement car rappelons que les IPCSK9 sont des médicaments récents et qu'une plus longue pharmacovigilance est nécessaire pour s'assurer de cette conclusion.

	Statines	IPCSK9
Rhabdomyolyse	Très rare	/
Insuffisance rénale aiguë	Très rare	/
Affection hépatique	Rare	/
Autre EI sévère	Rare : Anaphylaxie, Thrombocytopénie	Peu fréquent : Hypersensibilité
SAMS	Très fréquent	/
Arthralgie	Fréquent	Fréquent
Dorsalgie	/	Fréquent
Infection des VRS	/	Fréquent
Réaction au site d'injection	/	Fréquent
Réaction cutanée	Fréquent	Fréquent
Trouble GI	Fréquent	Nausées : Fréquent
Elévation des transaminases hépatiques	Fréquent	/
Autre EI commun	Fréquent : Céphalées, Asthénies, Allergies, Hyperglycémies...	Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal

Table 3. Tableau récapitulatif de la comparaison des effets indésirables des IPCSK9 versus les Statines en cas d'HF. En gris : EI sévères ; en blanc : EI communs. Fréquence d'apparition définie selon les standards des RCP de l'EMA : « Très Fréquent ≥ 1 cas sur 10, Fréquent ≥ 1 cas sur 100 à < 1 cas sur 10, Peu Fréquent ≥ 1 cas sur 1 000 à < 1 cas sur 100, Rare ≥ 1 cas sur 10 000 à < 1 cas sur 1 000 et Très Rare < 1 cas sur 10 000. »

3. Pharmacocinétique

Ce point sera divisé en trois thématiques : Le mode d'administration sera abordé en premier lieu, étant essentiel pour cette partie. Ensuite, la pharmacocinétique en tant que telle, avec les différentes propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du médicament. Et enfin, les différentes interactions médicamenteuses existantes pour les deux thérapies seront définies.

3.1. Mode d'administration

Statines

Il sera vu ultérieurement que les statines ont une biodisponibilité orale suffisante et par conséquent peuvent être consommées oralement. Usuellement, elles sont prises quotidiennement à raison d'un à deux comprimés selon la posologie indiquée. De plus, la biosynthèse du cholestérol se faisant principalement la nuit, il est préférable de prendre le médicament au soir avant d'aller se coucher.¹³

IPCSK9

Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9 sont des médicaments d'origine biologique : il s'agit d'anticorps monoclonaux. Etant constitués de glycoprotéines, ils ne peuvent en aucun cas se trouver en présence d'un milieu acide (entre autres l'estomac) sous peine d'être dégradés. Par conséquent ils sont administrés par voie injectable sous cutanée à raison d'une fois par mois voire une fois toutes les deux semaines selon la posologie désirée. (Selon le CBIP, l'evolocumab REPATHA® peut être donné « en 3 injections en moins d'une demi-heure lorsque le patient prend des doses mensuelles de 420 mg »)

3.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il n'existe malheureusement que peu de données sur les propriétés pharmacocinétiques des deux types de médicaments dans la population en HF. Les informations suivantes proviennent dès lors des RCP des molécules dans des populations généralement saines. Par conséquent, il sera fait des suppositions de différences pharmacocinétiques entre population saine et population en HF dans d'autres points si les résultats semblent se distinguer de ceux issus d'une population saine.

¹³ Cependant, vu la longue durée d'action de l'atorvastatine et la rosuvastatine, ces deux statines peuvent également être prises à n'importe quel moment de la journée

3.2.1. Statines

Comme pour l'efficacité, les statines diffèrent entre elles de par leur propriété pharmacocinétique, il y aura donc un point consacré pour chaque statine afin de les distinguer au mieux.

Rosuvastatine

Principales propriétés	
Absorption	
Biodisponibilité absolue T_{max}	20% ~5h
Distribution	
Volume de distribution Liaison aux protéines plasmatiques	~134 L 90% (surtout à l'albumine)
Métabolisme	
Cytochrome P450 (CYP 450) Métabolite actif	Surtout CYP 2C9 N-desméthyl-rosuvastatine (50% moins actif)
Élimination	
Mode d'élimination principale $T_{1/2\ el}$	Dans les selles (90% sous forme inchangée) ~19h

Table 4. Résumé des propriétés pharmacocinétiques de la rosuvastatine

Atorvastatine

Principales propriétés	
Absorption	
Biodisponibilité absolue T_{max}	12% 1-2h
Distribution	
Volume de distribution Liaison aux protéines plasmatiques	~381 L ≥ 98%
Métabolisme	
Cytochrome P450 (CYP 450) Métabolite actif	CYP 3A4 Orthohydroxy- et Parahydroxy-atorvastatine
Élimination	
Mode d'élimination principale $T_{1/2}$ et	Voie biliaire (selles) ~14h

Table 5. Résumé des propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Simvastatine

Principales propriétés	
Absorption	
Biodisponibilité absolue T_{max}	~85% 1-2 h
Distribution	
Volume de distribution Liaison aux protéines plasmatiques	Ne passe pas la barrière hématoencéphalique > 95%
Métabolisme	
Cytochrome P450 (CYP 450) Métabolite actif	CYP 3A4 Bétahydroxyacide-simvastatine
Élimination	
Mode d'élimination principale $T_{1/2}$ et	Dans les selles ~5h

Table 6. Résumé des propriétés pharmacocinétiques de la simvastatine.

Pravastatine

Principales propriétés	
Absorption	
Biodisponibilité absolue T_{max}	17% 1-2h
Distribution	
Volume de distribution Liaison aux protéines plasmatiques	~0,5 L/Kg ~ 50%
Métabolisme	
Cytochrome P450 (CYP 450) Métabolite actif	/ 3 α -hydroxy-pravastatine (60 à 90 % moins actif)
Élimination	
Mode d'élimination principale $T_{1/2\text{ el}}$	Dans les selles 1-2h

Table 7. Résumé des propriétés pharmacocinétiques de la pravastatine

Fluvastatine

Principales propriétés	
Absorption	
Biodisponibilité absolue T_{max}	~ 24% (mieux absorbée à jeun) ~ 6h
Distribution	
Volume de distribution Liaison aux protéines plasmatiques	~ 0,35 L/Kg > 98%
Métabolisme	
Cytochrome P450 (CYP 450) Métabolite actif	/ /
Élimination	
Mode d'élimination principale $T_{1/2\text{ el}}$	Dans les selles 1-3h

Table 8. Résumé des propriétés pharmacocinétiques de la fluvastatine

Résumé global des propriétés pharmacocinétiques des statines

D'après les tables 4 à 8, il semble que les statines sont généralement mal absorbées (sauf la simvastatine), qu'elles ont une action rapide, qu'elles se distribuent facilement en dehors de la circulation sanguine, mais qu'elles sont fortement liées aux protéines plasmatiques. De plus, la plupart ont au moins un métabolite actif, augmentant ainsi la durée de l'effet. Cependant, elles ont toute un temps de demi-vie d'élimination très court, d'où la nécessité d'une prise quotidienne.

3.2.2. IPCSK9

Principales propriétés		
Absorption		
	Evolocumab	Alirocumab
Biodisponibilité absolue T_{max}	72% 3-4 jours	85% 3-7 jours
Distribution		
Volume de distribution	3,3 L	~ 0,045 L/Kg
Métabolisme		
Cytochrome P450 (CYP 450) Métabolite actif	/ /	/ /
Élimination		
Mode d'élimination principale $T_{1/2}$ et	Probablement recyclage des acides aminés et des glucides 11-17 jours	Probablement recyclage des acides aminés et des glucides 17-20 jours

Table 9. Résumé des propriétés pharmacocinétiques des IPCSK9

D'après la table 9, les IPCSK9 semblent avoir une bonne biodisponibilité en voie sous-cutanée. Leur délai d'action paraît lent et ils semblent rester principalement dans le compartiment sanguin. De plus, ils ne se distribuent pas beaucoup dans les autres tissus et étant formés de glycoprotéines, ils ne se lient pas aux protéines plasmatiques. En addition à cela, ils ne sont pas métabolisés mais plutôt dégradés en acides aminés et glucides soit

recupérés par le corps, soit éliminés par voie urinaire. Enfin, ils ont un temps de demi-vie d'élimination fort long, ce qui permet une administration espacée (1 à 2 fois par mois).

3.3. Interactions médicamenteuses

Statines

La concentration en statines peut augmenter en cas d'insuffisance rénale sévère (rosuvastatine, simvastatine, pravastatine) ou en cas d'insuffisance hépatique (atorvastatine, pravastatine).

Il existe également plusieurs médicaments qui, utilisés en concomitance avec les statines augmentent ou diminuent la concentration de celles-ci.

	Augmentent le taux de statine	Diminuent le taux de statine
Rosuvastatine	Ciclosporine,	Antiacides, érythromycine
Atorvastatine	Inhibiteurs du CYP 3A4, ciclosporine,	Inducteurs du CYP 3A4, colestipol
Simvastatine	Inhibiteurs du CYP 3A4, ciclosporine,	
Pravastatine	Ciclosporine,	Cholestyramine, colestipol
Fluvastatine	Fluconazole, ranitidine, oméprazole,	Rifampicine, cholestyramine, colestipol

Table 10. Médicaments augmentant ou diminuant la concentration plasmatique des statines.

Il y a donc plusieurs effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique des statines. De plus, il semble que la prise concomitante de statines avec les fibrates ou l'ézétimibe tend à augmenter le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cfr Point IV.2.A Effets indésirables des statines). Les statines semblent aussi augmenter globalement la concentration des contraceptifs oraux et l'INR (international normalized ratio) lors de prise d'antivitamine K. Enfin une interaction essentielle des statines pour ce mémoire est l'augmentation du taux de PCSK9... Cet effet peut s'avérer délétère lorsque les statines sont administrées à un patient en HF chez qui la mutation augmente justement l'expression de cette protéine.

IPCSK9

Il existe peu d'études portant sur les interactions médicamenteuses des IPCSK9. En effet, du fait de leur nature (anticorps monoclonal), il ne devrait pas exister de grandes modifications pharmacocinétique avec la prise d'autres médicaments. Cela dit, il a tout de même été mis en évidence que l'utilisation conjointe de statines avec ces médicaments augmente la clairance de l'anticorps monoclonal et diminue donc son efficacité.

3.4. Conclusion de la comparaison pharmacocinétique

Il semble que la comparaison pharmacocinétique soit plus complexe que d'autres points de ce mémoire :

Premièrement, il n'y a pas vraiment de « meilleur » mode d'administration mais il peut y avoir une préférence du patient. De fait, certains préféreront prendre un simple comprimé tous les jours tandis que d'autres préféreront recevoir une injection cutanée tous les mois ou toutes les deux semaines.

Deuxièmement, les propriétés cinétiques nous montrent que les modes et délais d'administration sont appliqués de manière à avoir un effet optimal du médicament. De plus, il semble que la statine a une cinétique plus complexe que les IPCSK9 (faible biodisponibilité, fortement liée aux protéines plasmatiques, haute distribution dans les tissus, métabolisation par CYP...).

Troisièmement, il faut remarquer que les statines peuvent interagir avec plusieurs médicaments ou inversement, tandis que les IPCSK9 n'interagissent que très peu avec les autres molécules du fait de leur nature (anticorps monoclonal).

Ce point cinétique semble donc plus pencher en faveur des IPCSK9 dans la balance bénéfice-risque mais à nouveau, rappelons que le but de ce mémoire n'est pas de déterminer le meilleur médicament entre statine et IPCSK9, mais d'étudier la place que pourrait prendre les anticorps monoclonaux dans l'arsenal thérapeutique pour traiter une hypercholestérolémie familiale. Pour ce faire, la balance bénéfice-risque doit être analysée à tout point de vue ; ce qui amène donc la thématique suivante: le coût des médicaments.

4. Coût

Il est important de parler du coût des médicaments car ce point n'est absolument pas négligeable pour un traitement dans la vie quotidienne. Les prix seront bien entendu évalués en Belgique avec les éventuels remboursements possibles et l'impact que celui-ci a sur la société.

Statines

Les statines sont des médicaments plutôt bon marché. De fait, en reprenant les différents prix des spécialités à base d'atorvastatine dans le CBIP, on observe que ceux-ci oscillent dans une fourchette de 10 à 25€ selon le nombre de comprimés (28 à 100) et la dose de statine (10 à 80 mg) (Christiaens et coll. 2019).

Il faut ajouter à cela le fait que ces médicaments font l'objet d'un remboursement de catégorie A en Belgique pour des patients atteints d'HF et remplissant certaines conditions (Selon (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) 2019)):

« -Adultes : diagnostiqués en hypercholestérolémie familiale hétérozygote par un score supérieur à 8 par le Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (retrouvé dans les guidelines de l'ESC suivantes :(Nordestgaard et coll. 2013), cfr Point III. 2.B Diagnostic)

-Mineurs (<18 ans) : Soit le taux de LDL-C est ≥ 190 mg/dL lors de deux mesures successives après 3 mois de régime adéquat ; soit le taux de LDL-C est ≥ 160 mg/dL lors de deux mesures successives après 3 mois de régime adéquat et qu'il y a des antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée ou un parent au premier degré ayant une cholestérolémie initiale élevée ; soit le taux de LDL-C est ≥ 135 mg/dL et qu'il y a eu un diagnostic d'une HF par analyse génétique du mineur ou d'un parent au premier degré. L'hypercholestérolémie secondaire doit avoir été préalablement exclue.

-Hypercholestérolémie familiale Homozygote : si diagnostiquée par analyse génétique, ou si le taux de LDL-C non traité est > 500 mg/dL ou si le taux de LDL-C traité est > 300 mg/dL. »

Cela signifie que pour autant qu'elle soit correctement diagnostiquée, toute HF peut être prise en charge avec des statines gratuitement en Belgique.

D'après l'ESC (Nordestgaard et coll. 2013), les statines représentent « un traitement très rentable / coût-efficace pour prendre en charge les HF. De fait, si un traitement à base de haute dose de statine était utilisé pour chaque patient européen atteint de HF (estimés à environ 1 000 000 de personnes), à peu près 86 millions d'euros de soins en événement cardiovasculaire seraient économisés chaque année. »

IPCSK9

Etant d'origine biologique, les IPCSK9 sont beaucoup plus chers que les statines. En observant les différents prix issus du CBIP, le coût de l'un de ces médicaments peut être compris entre 600 à 1450 € selon le nombre d'injectables par boîtes (2 à 6) et la dose par injectable (75 à 150 mg/mL). Ces prix sont à peu près 60 fois plus élevés que ceux des statines.

En cas d'HF, ils font également l'objet de remboursement en Belgique mais vu le prix et l'apparition récente sur le marché du médicament, les conditions de ce remboursement sont beaucoup plus strictes que celles des statines :

Pour REPATHA® (Evolocumab) selon (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) 2020) : « Remboursement en catégorie A pour les patients :

-Adultes diagnostiqués en hypercholestérolémie familiale hétérozygote par un score supérieur à 8 par le Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), et pour autant que la spécialité soit ajoutée au traitement décrit dans les situations suivantes: Soit un taux de LDL-C \geq 100 mg/dL avec antécédent de syndrome coronarien aigu, soit un taux de LDL-C \geq 100 mg/dL et $<$ 130 mg/dL avec antécédent d'un accident vasculaire cérébral thrombotique ou d'une revascularisation artérielle (coronarienne ou périphérique), soit un taux de LDL-C \geq 130 mg/dL. De plus, le patient doit dans toutes ces situations suivre un traitement avec une association statine-ézétimibe à dose maximale tolérée ou avec ézétimibe sans statine (si intolérance ou contre-indication des statines) ou avec statine sans ézétimibe (si intolérance ou contre indication des statines).

-Mineurs à partir de 12 ans diagnostiqués en HF homozygote par analyse génétique, ou présentant un taux de LDL-C non traité $>$ 500 mg/dL ou un taux de LDL-C traité $>$ 300 mg/

dL, lors de deux mesures successives après un régime adéquat associé à l'apparition de xanthomes avant l'âge de 10 ans ou la preuve que les deux parents du patient sont atteints d'HF hétérozygote. De plus, le patient doit présenter un taux de LDL-C > 100 mg/dL lors d'au moins 2 contrôles successifs malgré un traitement hypolipidémiant maximal toléré et bien observé.

-Adultes diagnostiqués en HF homozygote par analyse génétique, ou présentant un taux de LDL-C non traité > 500 mg/dL ou un taux de LDL-C traité > 300 mg/dL, lors de deux mesures successives après un régime adéquat associé à l'apparition de xanthomes avant l'âge de 10 ans ou la preuve que les deux parents du patient sont atteints d'HF hétérozygote et pour autant que la spécialité soit ajoutée au traitement décrit dans les situations suivantes: Soit un taux de LDL-C \geq 100 mg/dL avec antécédent de syndrome coronarien aigu, antécédent d'un accident vasculaire cérébral thrombotique ou d'une revascularisation artérielle (coronarienne ou périphérique), soit un taux de LDL-C \geq 130 mg/dL. De plus, le patient doit dans toutes ces situations suivre un traitement avec une association statine-ézétimibe à dose maximale tolérée ou avec ézétimibe sans statine (si intolérance ou contre-indication des statines) ou avec statine sans ézétimibe (si intolérance ou contre indication des statines). »

Pour PRALUENT® (Alirocumab) selon (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) 2020): « Remboursement en catégorie A pour les patients :

-Adultes diagnostiqués en hypercholestérolémie familiale hétérozygote par un score supérieur à 8 par le Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), et pour autant que la spécialité soit ajoutée au traitement décrit dans les situations suivantes: Soit un taux de LDL-C \geq 100 mg/dL avec antécédent de syndrome coronarien aigu, soit un taux de LDL-C \geq 100 mg/dL et < 130 mg/dL avec antécédent d'un accident vasculaire cérébral thrombotique ou d'une revascularisation artérielle (coronarienne ou périphérique), soit un taux de LDL-C \geq 130 mg/dL. De plus, le patient doit dans toutes ces situations suivre un traitement avec une association statine-ézétimibe à dose maximale tolérée ou avec ézétimibe sans statine (si intolérance ou contre-indication des statines) ou avec statine sans ézétimibe (si intolérance ou contre indication des statines). »

Cela signifie qu'en Belgique, aucun IPCSK9 n'est remboursé chez les mineurs atteints d'HF hétérozygote... Seuls les adultes peuvent en bénéficier sous conditions strictes.

Sans doute par manque de preuve de leur efficacité sur la mortalité cardiovasculaire, il est difficile d'estimer la valeur du cost-effectiveness des IPCSK9. Il existe toutefois une étude (Kazi et coll. 2016) réalisée aux Etats-Unis en 2016, selon laquelle ce type de médicament n'est pas suffisamment rentable et son coût devrait être divisé par 3 pour être suffisamment coût-efficace.¹⁴ Cependant, cette étude fut réalisée avec les prix des IPCSK9 américains en 2015, or les prix européens de cette classe médicamenteuse sont largement inférieurs à ceux repris aux Etats-Unis (Bargoin 2016).

Il n'empêche que le coût de ces médicaments est incroyablement élevé compte tenu des faibles preuves quant à son efficacité sur la mortalité. C'est pourquoi les conditions de remboursement belges sont aussi sévères. Cela étant dit, rappelons que le nombre de preuves pour ces médicaments augmente chaque année et que les prix pourraient diminuer dans le futur.

Conclusion de la comparaison du coût

Ce point de comparaison est probablement le plus gros inconvénient des IPCSK9 et au vu des différents éléments présentés ci-dessus, il s'agit actuellement du plus gros obstacle dans l'utilisation de la nouvelle classe thérapeutique. En plus d'être coûteux, le manque de preuve et d'expérience de ce type de traitement implique une grosse incertitude sur les éventuelles dépenses pouvant être économisées dans le cas d'une HF. Cependant, le prix de ces médicaments sera probablement renégocié à la baisse dans le futur et les preuves de leur efficacité au niveau cardiovasculaire continuent de voir le jour. Evidemment, étant d'origine biologique, ils n'atteindront jamais la rentabilité des statines mais il est possible que leur coût-efficacité devienne suffisamment rentable pour occuper une place importante dans le combat contre l'HF.

¹⁴ La valeur seuil coût-efficace aux Etats-Unis est de 100 000 \$ par QALY (Quality-adjusted life-year) gagné ce qui est un montant déjà extrêmement important par rapport aux différents seuils européens (par exemple ce seuil est de 20 à 30 000 £ en Grande Bretagne (Cleemput, et coll. 2008))

5. Pédiatrie

Jusqu'ici, la recherche était principalement basée sur des patients adultes prenant des doses plus ou moins importantes de médicaments mais pas vraiment orientée vers le long terme.

L'HF étant une maladie génétique, le patient est en hypercholestérolémie dès la naissance et si elle est diagnostiquée, il faut lui administrer un traitement dès l'enfance, traitement dont l'intensité dépendra de l'importance des signes cliniques du patient. Il est donc primordial de s'intéresser à la réaction de la population pédiatrique face aux deux types de traitement et s'il y a éventuellement des conséquences pour cette administration à long terme.

Statines

Selon l'étude suivante (Braamskamp et coll. 2015), reprenant les résultats d'une thérapie de 10 ans sous statines sur 205 patients en HF âgés au départ de l'étude de 8 à 18 ans, le médicament semblait mieux toléré que chez l'adulte (pas d'effets indésirables graves, seulement 3 patients ont stoppé leur traitement dû à une intolérance et 40 patients ont développé des EI communs). Cependant, peu de patients ont atteint le taux de LDL-C désiré. De fait, seulement 9 patients ont atteint une concentration en LDL-C inférieure à 100 mg/mL optimale et aucun des patients n'a observé une diminution de 50% en LDL-C... Même si peu d'entre eux utilisaient une dose de statine maximale (24 patients), celle-ci ne devrait normalement pas être nécessaire car les enfants en HF hétérozygote ont un taux en LDL-C inférieur à celui des adultes atteints de la même maladie. Or chez les adultes, la dose maximale n'était pas toujours nécessaire pour atteindre une diminution de 50 %. Par conséquent, il est possible que les enfants tolèrent mieux la statine que les adultes et ce même à long terme, mais que l'efficacité en soit diminuée.

Selon une méta-analyse récente étudiant les résultats de 10 RCT (Radaelli et coll. 2018), il semble que la population pédiatrique en HF n'observe pas plus d'EI que les adultes. De plus l'efficacité apparaît similaire à celle obtenue chez les adultes. Cependant, aucune des 10 études n'utilisaient de dose maximale comme chez l'adulte et aucune ne reprenait des résultats à long terme. Cela ne réfute pas l'hypothèse que les statines peuvent être mieux tolérées mais peuvent aussi être moins efficaces à long terme chez des patients de moins de 18 ans en HF par rapport à la même population à l'âge adulte. Ceci dit, cela ne corrobore pas non

plus cette hypothèse et c'est pourquoi plus d'études devraient être menées dans ce sens pour compléter ces informations.

IPCSK9

Actuellement, il n'y malheureusement aucune donnée probante permettant de juger de l'efficacité, de la tolérance ou de l'efficacité des IPCSK9 dans des cas d'enfants en HF.

Cependant un RCT (Gaudet et coll. 2018) est en cours depuis septembre 2018 et les résultats qui seront obtenus permettront de faire un pas de plus dans la recherche portée sur ces médicaments.

Conclusion de la comparaison en pédiatrie

Il est dommage de n'avoir aucun essai conduit dans une population pédiatrique en HF avec des IPCSK9 à ce jour. Cependant, vu le manque de preuves, une place pour la nouvelle classe thérapeutique pour traiter cette population n'est pas encore à écarter. Il faut attendre les résultats de l'étude menée par Mr Gaudet et ses collègues pour en inférer une éventuelle place thérapeutique des IPCSK9 pour traiter des enfants atteints d'HF.

IV. Méthode

Au départ, afin de réaliser ce mémoire, l'analyse du sujet a été conduite en reprenant plusieurs sources issues des différents travaux précédents (ex pré-mémoire). Par la suite, la recherche d'informations s'est faite petit à petit en avançant point par point. Le site le plus utilisé fut Pubmed, avec lequel plusieurs termes MeSH furent recherchés : le terme le plus utilisé était « Hyperlipoproteinemia Type II » pour l'hypercholestérolémie familiale qui est bien évidemment le plus essentiel puisqu'il s'agit du sujet même de ce mémoire. Ensuite les termes « Evolocumab », « Alirocumab » et/ou « Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors » (ou « atorvastatin », « rosuvastatin », « simvastatin », « pravastatin », « fluvastatin » selon le besoin). Selon le point abordé, les termes suivants étaient également ajoutés : « effectiveness », « safety », « adverse effects », « pharmacokinetic », « cost-effectiveness », « pediatric » ...

Pour la plupart des recherches, la mention « meta-analysis » ou « review » était cochée afin d'obtenir des résultats plus pertinents. Autrement, certaines études ont également été prises en compte avec la mention « Randomised control trial » cochée.

Le site Cochrane a également été utilisé lors de la recherche d'études analysant l'efficacité des médicaments. Avec les termes « familial hypercholesterolemia » et « statin » ou « evolocumab/alirocumab » dans la barre de recherche.

Le site du CBIP a été beaucoup consulté, notamment pour les prix, les posologies, les noms génériques ou princeps, ... Les RCP ont été recherchés sur le site de l'EMA. Les conditions de remboursement des médicaments sont issues du site de l'INAMI.

Enfin, étant dans un contexte de maladie cardiovasculaire, le site de l'ESC a également été consulté afin d'avoir des informations sur les différentes guidelines en vigueur actuellement.

V. Conclusion

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie fort sous-estimée par la société. Les risques d'atteintes CV qu'elle entraîne ne sont pas négligeables et c'est pourquoi la maladie doit être prise en charge le plus tôt et le plus efficacement possible. Le médicament de premier choix indiqué pour cette pathologie est la statine, et au vu de tous les points abordés précédemment, le lecteur peut se rendre compte des énormes bénéfices apportés par cette thérapie : Grande efficacité, tant au niveau de la diminution du taux de LDL-C que de la baisse du risque de maladie CV ; des effets indésirables peu nombreux et rarement graves ; un coût très démocratique. Cependant, il existe toujours des patients intolérants aux statines ou pour qui les interactions sont trop délétères et qui doivent interrompre leur traitement. Pour ce type de patients, il y a peu d'alternatives aussi efficaces que les statines et il est difficile d'appliquer un traitement.

L'apparition des IPCSK9 est un changement innovant pour traiter cette maladie : nouveau mode d'action, nouveau type de médicament... Il semble en plus avoir une efficacité au moins similaire à celle des statines au niveau du taux de LDL-C et peut-être au niveau du risque CV. Additionné à cela, ces anticorps semblent actuellement présenter beaucoup moins d'effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses qui risqueraient de faire interrompre le traitement. Ils pourraient également s'avérer fort utile pour traiter certaines sous-

populations atteintes d'hypercholestérolémie familiale, telle que celles atteintes de mutations au niveau du gène codant justement pour une surexpression de PCSK9 ou celles pour lesquelles l'utilisation de statines pourraient s'avérer plus délétère comme les personnes d'un âge plus avancé.

Cependant, du fait de sa nature comme anticorps monoclonal, le coût de ce traitement est beaucoup trop élevé même dans cette maladie génétique tellement à risque et il manque beaucoup de données pour avoir une idée précise de son impact contre l'HF (efficacité au niveau cardiovasculaire, tolérance et sécurité chez les enfants, cinétique dans d'autres populations...). De par ces faits, il est évident que cette classe thérapeutique ne sera jamais mise sur le même pied que celle des statines.

Malgré cela, le nouveau médicament amène une nouvelle arme au panel thérapeutique existant pour traiter l'HF dont la société aurait tort de se priver, particulièrement pour les populations intolérantes aux statines ou dont l'efficacité est insuffisante. En effet, de par leur bon profil thérapeutique, mais également de par leur efficacité supérieure lors de leur association aux statines, l'evolcumab et l'alirocumab pourraient devenir une thérapie de second choix tout à fait appropriée pour l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

VI. Remerciements

Merci à Jonathan Douxfils, le promoteur de ce mémoire, pour m'avoir aiguillé sur les points importants dont cette étude avait besoin. Merci à tous ceux qui ont apporté leur aide dans l'établissement de cette recherche, professeurs comme assistants. Et merci à ma famille ainsi qu'à mes amis pour m'avoir supporté dans cette tâche

VII. Bibliographie

Adams SP, Sekhon SS, Tsang M & Wright JM (2018) Fluvastatin for lowering lipids. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 3, 1465-1858.

Adams SP, Sekhon SS & Wright JM (2014) Rosuvastatin for lowering lipids. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 11, 1465-1858.

Adams SP, Tsang M & Wright JM (2015) Atorvastatin for lowering lipids. **The Cochrane database of systematic reviews** 3, 1465-1858.

Béliard S, Boccarda F, Cariou B, Carrié A, Collet X, Farnier M, Ferrières J, Krempf M, Peretti N, Rabès J, Varret M, Vimont A, Charrière S & Bruckert E (2018) High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry. **Atherosclerosis** 277, 334-340.

Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP & Hutten BA (2016) Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. **Journal of the American College of Cardiology** 68, 252-260.

Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, Durrington PN, Evans GR, Flax H, Jay RH, Lewis-Barned N, Mann J, Matthews DR, Miller JP, Reckless JPD, Sturley R, Taylor KG & Winder AF (1992) Treatment of familial hypercholesterolaemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. **British medical journal** 304, 1335-1338.

Bouhairie VE & Goldberg AC (2015) Familial Hypercholesterolemia. **Cardiology Clinics** 33, 169-179
Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Smets EM, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A & Hutten BA (2015) Long-Term Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: More Insight into Tolerability and Adherence. **Paediatr Drugs** 17, 159-166.

Broyles FE, Walden CE, Hunninghake DB, Hill-Williams D & Knopp RH (1995) Effect of fluvastatin on intermediatedensity Lipoprotein (remnants) and other lipoprotein levels in hypercholesterolemia. **The American journal of cardiology** 76, 129A-135A.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E & Calif RM (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. **The new england journal of medicine** 372, 2387-2397.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA & Zamorano JL (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **Atherosclerosis** 253, 281-344.

Cheng JW (2004) Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. **Clinical therapeutics** 26, 1368-1387.

Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen M-R, Wiegman A, Wiklund O & Chapman MJ (2014) Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial

Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. **European Heart Journal** 35, 2146–2157.

De Sauvage Nolting PR, Twickler MB, Dallinga-Thie GM, Buirma RJ, Hutten BA & Kastelein JJ (2002) Elevated Remnant-Like Particles in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and Response to Statin Therapy. **Circulation** 106, 788-792.

Descamps OS (2016) Hypercholestérolémie familiale. **Louvain Médical** 135, 283-290

Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ, Belgian atherosclerosis society & Belgian Lipid club (2012) Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. **Revue médicale de Liège** 67, 118-127.

Dietschy JM, Turley SD & Spady DK (1993) Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. **Journal of Lipid Research** 34, 1637-1659.

Eslami MS, Nikfar S, Ghasemi M & Abdollahi M (2017) Does Evolocumab, as a PCSK9 Inhibitor, Ameliorate the Lipid Profile in Familial Hypercholesterolemia Patients? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques** 20, 81-96.

Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **Journal of the American Medical Association** 285, 2486-2497.

Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G & Guyton JR (2018) Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. **Atherosclerosis** 278, 307-314.

Feillet C, Farnier M, Monnier LH, Percheron C, Colette C, Descomps B & De Pauleta AC (1995) Comparative effects of simvastatin and pravastatin on cholesterol synthesis in patients with primary hypercholesterolemia. **Atherosclerosis** 118, 251-258.

G. Seidah N, Awan Z, Chrétien M & Mbikay M (2014) PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. **Circulation Research** 114, 1022-1036.

Gaudet D, Langslet G, Gidding SS, Luirink IK, Ruzza A, Kurtz C, Lu C, Somaratne R, Raal FJ & Wiegman A (2018) Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. **Journal of clinical lipidology** 12, 1199-1207.

Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, McCrindle B, Raal F, Rader D, Santos R, Lopes-Virella M, Watts GF & Wierzbicki AS (2015) The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation** 132, 2167-2192.

Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R & Stroes E (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. **Cardiovascular drugs and therapy** 30, 473-483.

Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D & Woodhouse S (2010) Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. **Vascular health and risk management** 6, 1023-1037.

Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM & Rader DJ (2011) Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. **Journal of clinical lipidology** 5, S9-S17.

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) (2019) Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2018 **Infospot** 2018, 1-5

Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ & Farnier M (2015) ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. **European heart journal** 36, 2996-3003.

Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, Zhao J, Minini P & Farnier M (2017) Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of clinical lipidology** 11, 195-203.

Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D & Bibbins-Domingo K (2016) Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Journal of the American Medical Association** 316, 743-753.

Khine H, Yuet WC, Adams-Huetn B & Ahmad Z (2016) Statin-associated Muscle Symptoms and SLC01B1 rs4149056 Genotype in Patients with Familial Hypercholesterolemia. **American heart journal** 179, 1-9.

Koizumi J, Haraki T, Yagi K, Inazu A, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Ohta M, Takegoshi T, Takeda M, Uno Y, Mabuchi H & Takeda R (1995) Clinical efficacy of fluvastatin in the long-term treatment of familial hypercholesterolemia. **The American journal of cardiology** 76, 47A-50A.

Leitersdorf E, Eisenberg S, Eliav O, Berkman N, Dann EJ, Landsberger D, Sehayek E, Meiner V, Peters TK, Muratti EN, Bard J-M, Fruchart J-C & Stein Y (1993) Efficacy and safety of high dose fluvastatin in patients with familial hypercholesterolaemia. **European Journal of Clinical Pharmacology** 45, 513-518.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L & Wiklund O (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal** 41, 111-188.

Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C & Mountney J (1997) Atorvastatin: An Effective Lipid-Modifying Agent in Familial Hypercholesterolemia. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology** 17, 1527-1531.

Mayes PA & Botham KMf (2003) Lipid Transport & Storage. Harper's Illustrated Biochemistry, pp. 205-218 [Foltin, J, Ransom, J & Oransky, JM, editor]. New York; Chicago; San Francisco; Lisbon; London; Madrid; Mexico City; Milan; New Delhi; San Juan; Seoul; Singapore; Sydney; Toronto: Books/McGraw-Hill, LM.

Nabel EG (2003) Cardiovascular Disease. **The New England journal of medicine** 349, 60-72.

Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P & Gurbel PA (2018) Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American Medical Association** 19, 1566-1579.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen

PT, Boileau C, Aversa M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen M-R & Tybjærg-Hansen A (2013) Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease **European Heart Journal** 34, 3478–3490.

Nozue T, Michishita I, Ito Y & Hirano T (2008) Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of atherosclerosis and thrombosis** 15, 146-153.

Olsson AG, McTaggart F & Raza A (2002) Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. **Cardiovascular drug reviews** 20, 303-328.

Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M & Mammen AL (2018) Statins: pros and cons. **Medicina clínica** 23, 398-402.

Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J & Xu D (2017) Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. **Scientific Reports** 7, 238.

Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, De Souza Santos F, Portal VL, Neyeloff JL & Campos Pellanda L (2018) Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis **Arquivos brasileiros de cardiologia** 111, 810-821.

Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM & Weiss R (2014) Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia **Journal of the American Medical Association** 311, 1870-1882.

Rubba P, Marotta G & Gentile M (2009) Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. **Vascular health and risk management** 5, 343-352.

Russell DW (1992) Cholesterol Biosynthesis and Metabolism. **Cardiovascular Drugs and Therapy** 6, 103-110.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, H W, T L, S.M. W & P.S. S (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **The New England journal of medicine** 376, 1713-1722.

Saxenhofer H, Weidmann P, E Riesen W, Beretta-Piccoli C, Fragiaco C, Wunderlin R & Nosedà G (1990) Therapeutic efficacy of the HMG-CoA-reductase inhibitor pravastatin in hyperlipoproteinaemia type II **European journal of clinical pharmacology** 39, 101-105.

Scheen AJ (2011) Les statines dans la prise en charge des dyslipidémies. **Revue du Praticien** 61, 1120-1126.

Scheen AJ & Sadzot B (2005) Quelles indications pour les statines hormis le traitement de l'hypercholestérolémie ? **Revue Médicale Suisse** 1, 1954-1959.

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby J-F, Tricoci P, White HD & Zeiher AM (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. **New England Journal of Medicine** 379, 2097-2107.

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Groupe (1999) Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. **Atherosclerosis** 142, 105-112.

Scott J (2004) Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease **Current Opinion in Genetics & Development** 14, 271-279.

Singh S & Bittner V (2015) Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. **Current atherosclerosis reports** 17, 482-490.

Sinzinger H & O'Grady J (2004) Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. **The British Journal of Clinical Pharmacology** 57, 525-528.

Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E & Swergold GD (2012) Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. **The New England journal of medicine** 366, 1108-1118.

Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ & Miller E (2003) Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **The American Journal of Cardiology** 92, 1287-1293.

Vallejo-Vaz AJ & Ray KK (2018) Epidemiology of familial hypercholesterolemia : Community and clinical. **Atherosclerosis** 277, 289-297.

Van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, De Boo T, Kastelein JJP & Stalenhoef AFH (2003) Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. **Heart** 89, 893-896.

Varghese MJ (2014) Familial hypercholesterolemia: A review. *Annals of pediatric cardiology*. **Annals of pediatric cardiology** 7, 107-117.

Vuorio A, Watts GF & Kovanen PT (2016) Initiation of PCSK9 inhibition in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia entering adulthood: a new design for living with a high-risk condition? **European Heart Journal** 37, 1353-1356.

Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK & Crook MA (1997) High-dose atorvastatin therapy in severe heterozygous familial hypercholesterolaemia. **QJM : monthly journal of the Association of Physicians** 91, 291-294.

Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M & Puhan MA (2019) Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. **American Heart Journal** 210, 18-28.

Bargoin V. "Cholestérol : les anti-PCSK9 jugés 3 fois trop chers aux Etats-Unis" *Medscape* [En ligne]. no (Dernière mise à jour le 22 Août 2016), p. <https://français.medscape.com/voirarticle/3602601> (Page consultée le 1 Août 2020).

Christiaens T, De Loof G, Maloteaux JM, Antoine MH, Bogaert M, Boudry D, Buylaert W, Crepel A, De Paepe P, Fierens N, Hamitiaux L, Laekeman G, Latour I, Leyh D, Marsily H, Roisin T, Van Ermen A & Vansnick L. "Acipimox" *Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP)* [En ligne]. no (Dernière mise à jour le 05 novembre 2019), p. Point 1.12.4. https://www.cbip.be/fr/chapters/2?frag=1685&view=pvt&vmp_group=554 (Page consultée le 12 novembre 2019).

Christiaens T, De Loof G, Maloteaux JM, Antoine MH, Bogaert M, Boudry D, Buylaert W, Crepel A, De Paepe P, Fierens N, Hamitiaux L, Laekeman G, Latour I, Leyh D, Marsily H, Roisin T, Van Ermen A & Vansnick L. "Atorvastatine" *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutiques (CBIP)* [En ligne]. no (Dernière mise à jour le 05 Novembre 2019), p. Point 1.12.1. <https://www.cbip.be/fr/chapters/2?frag=1552> (Page consultée le 31 Novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produit (RCP)" *Zocord - Article 30 referral - Annex I, II, III* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 09 Juin 2004), p. 35-46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zocord-article-30-referral-annex-i-ii-iii_fr.pdf (Page consultée le 28 Novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produits (RCP)" *Pravachol - Article 30 referral - Annex I, II, III* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 13 Mai 2004), p. 19-28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/pravachol-article-30-referral-annex-i-ii-iii_fr.pdf (Page consultée le 28 Novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produit (RCP)" *Crestor 5 mg - Article 29 referral - Annex I, II, III* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 09 Août 2005), p. 7-17. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/crestor-5-mg-article-29-referral-annex-i-ii-iii_fr.pdf (Page consultée le 28 novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produit RCP" *Lescol - Article 30 referral - Annex I-III* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 13 Septembre 2011), p. 27-38. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lescol-article-30-referrals-annex-i-iii_fr.pdf (Page consultée le 28 Novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produit (RCP)" *Lipitor-Article 30 referral-Annex III* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 10 avril 2012), p. 31-49. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lipitor-article-30-referral-annex-iii_fr.pdf (Page consultée le 28 novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produit (RCP)" *Repatha : EPAR - Product Information* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 27 Novembre 2019), p. 1-18. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_fr.pdf (Page consultée le 28 Novembre 2019).

European Medicines Agency (EMA). "Résumé des caractéristiques du produit (RCP)" *Praluent : EPAR - Product Information* [Rapport en ligne]. no (Dernière mise à jour le 13 Novembre 2019), p. 1-21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_fr.pdf (Page consultée le 28 Novembre 2019).

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI). "Liste - specialites - chapter4 - §8310100, §8310200, §8310400" *Spécialités pharmaceutiques remboursables* [Liste de référence en ligne]. no (Dernière mise à jour le 01 Décembre 2019), p. 2557-2632. <https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste-specialites-chapter4-20191201.pdf> (Page consultée le 03 Décembre 2019).

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI). "Liste - specialites - chapter4 - §8280100, §8280200" *Spécialités pharmaceutiques remboursables* [Liste de référence en ligne]. no (Dernière mise à jour le 01 Décembre 2019), p. 2557-2632. <https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste-specialites-chapter4-20191201.pdf> (Page consultée le 03 Décembre 2019).

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI). "Liste - specialites - chapter4 - §8670100, §8670200, §8670300, §8670400" *Spécialités pharmaceutiques remboursables* [Liste de référence en ligne]. no (Dernière mise à jour le 01 Décembre 2019), p. 2901-2917. <https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste-specialites-chapter4-20191201.pdf> (Page consultée le 03 Décembre 2019).

L'hypercholestérolémie familiale est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes au monde. Cependant, malgré des conséquences cardiovasculaires catastrophiques, elle reste méconnue et souvent non-diagnostiquée. Actuellement, la classe thérapeutique de premier choix pour traiter cette maladie est la statine. Ces médicaments s'appuient sur 20 ans d'expérience pharmaceutique, ils sont très efficaces et ont peu d'effets secondaires. Mais il existe tout de même une certaine proportion de patients intolérants à ce type de thérapie.

Depuis peu, une nouvelle classe médicamenteuse hypolipémiante est apparue sur le marché : les inhibiteurs de proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9. Ces médicaments apportent un tout nouveau mode d'action ainsi que de belles perspectives d'avenir dans le combat contre l'hypercholestérolémie familiale.

Cependant, où pourrait bien se placer cette nouvelle classe thérapeutique par rapport à celle considérée aujourd'hui comme chef de file pour traiter l'hypercholestérolémie familiale?

Familial hypercholesterolemia is one of most recurrent genetic disease in the world. However she is often unknown and undiagnosed despite catastrophic consequences. Currently, the first choice therapy to treat this disease is statin. These medicines have 20 years of pharmaceutical experience, they are very effective and they have few side effects. But there are still some patients who are intolerant to this therapy sort.

Recently, a new therapy class is appeared on the market : proprotein convertase subtilisin/klexin type 9 inhibitors. These medicines bring a new mode of action and handsome perspectives for futur in familial hypercholesterolemia.

However, what could this new therapy class bring compared to the one considered as leader therapy to treat familial hypercholesterolemia?