

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNÉE : 2022-2023**

**THESE 2022 TOU3 2065**

# **THESE**

**POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

SAUZEAU DE PUYBERNEAU Isabelle

LES DYSLIPIDÉMIES EN 2022 :  
NOUVELLES RECOMMANDATIONS ET THÉRAPIES INNOVANTES

Date de soutenance  
14 septembre 2022

Directeur de thèse : LEMARIE Anthony

## **JURY**

Président : SALLERIN, Brigitte

1<sup>er</sup> assesseur : LEMARIE, Anthony

2<sup>eme</sup> assesseur : BOUSQUET, Carole



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline administrative : Pharmacie

---

Présentée et soutenue : SAUZEAU DE PUYBERNEAU Isabelle

Le 14 septembre 2022

Titre : LES DYSLIPIDÉMIES EN 2022 : NOUVELLES RECOMMANDATIONS ET  
THÉRAPIES INNOVANTES

---

### JURY

Président : SALLERIN Brigitte  
1<sup>er</sup> assesseur : LEMARIE Anthony  
2<sup>e</sup> assesseur : BOUSQUET Carole

---

Ecole doctorale : Faculté de pharmacie de Toulouse  
Directeur de thèse : LEMARIE Anthony



**PERSONNEL ENSEIGNANT  
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé  
au 4 avril 2022**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)		
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé (version du 04 avril 2022)

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

## **A madame SALLERIN Brigitte,**

Merci d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury. Votre disponibilité et votre rapidité à répondre à chacune de mes sollicitations m'ont été très précieuses.

## **A monsieur LEMARIE Anthony,**

Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre bienveillance, votre soutien et d'avoir corrigé ma thèse aussi rapidement et consciencieusement. Cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans vous.

## **A madame BOUSQUET Carole,**

Tu es la pharmacienne la plus aboutie que j'ai rencontrée. Au cours de mon stage de 6ème année de pharmacie, Eric et toi, vous m'avez montré le vrai métier de pharmacien. L'écoute, la bienveillance et le conseil sont vos maîtres-mots. Vous avez su me transmettre l'amour du métier. Je vous remercie infiniment.

## **A ma famille**

### **Maman et papa,**

C'est bon vous pouvez enfin dire que votre fille est pharmacienne ! Merci pour votre soutien inébranlable et de votre amour inconditionnel. Merci d'avoir accepté de me laisser quitter la Guadeloupe afin de m'épanouir professionnellement et personnellement. Les mots me manquent pour dire à quel point je vous aime. Je vais terminer par quelques mots pour chacun de vous deux.

Papa, tu es un modèle pour moi. Tu m'as appris la persévérance et la valeur du travail. Tu m'as suivi tout au long de mon cursus scolaire, en passant par des réveils à l'aube pour me déposer à l'école jusqu'à la récitation des verbes irréguliers en anglais. J'espère que tu es fière de mon parcours car je suis fière d'être ta fille.

Maman, grâce à ton parcours officinale, j'ai pu découvrir le métier de préparateur et de pharmacien. J'espère avoir autant d'empathie et de bienveillance envers mes patients que toi. Ton amour maternel et ton soutien m'ont souvent sortie des tourbillons d'inquiétude qu'on rencontre durant sa vie de jeune adulte.

### **Nanou et Guigid, mes sistas,**

Comment expliquer le lien fraternel entre sœur ? Vous êtes mes piliers, mes deuxièmes mères, mes exemples de femmes accomplies. Je regrette un peu d'être loin de vous et ne pas profiter de mes nièces et de mon neveu. Je vous aime tout simplement.

### **Les copains de pharma**

#### **Ma chachou,**

Tu es l'une des personnes les plus importantes dans ma vie. Tu as toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. Je te considère comme ma sœur. Mon acolyte de soirée et de voyage, je sais que je peux te faire confiance et que tu seras toujours à mes côtés. Reste comme tu es et n'oublie pas que tu es une très belle personne.

#### **Les Mich,**

Duo de choc, vous savez mettre l'ambiance en soirée. Ma grande mich, tu as toujours su voir le bon dans chacun de nous. Tu es un des piliers majeurs de ce groupe. Sans toi le groupe ne serait pas aussi uni. Merci pour toutes ces soirées au Donjon et à tous les coups que tu nous a offerts. Ma petite mich, tu es tellement bienveillante. Tu as toujours le petit mot gentil qui reconforte nos petits cœurs. Mon souhait le plus cher est que tu nous refasses un grand écart sur le bar du BL.

#### **Les saucisses,**

Duo aussi emblématique que les Mich. Mes petites commères, merci pour toutes ces bonnes soirées et ces fous rires ensemble.

### **Malaucul,**

Ma petite femme, ta nonchalance a toujours été admirative. En soirée, ton petit pas mystique, avec le nez pincé et en te dandinant le cul, m'a toujours fait sourire. Ce qui me plaît chez toi c'est ton côté perché et ton sourire communicateur.

PS : J'attends impatiemment ton mariage :-)

### **Jojo le breton,**

Le seul mec de la bande. Toujours le mot pour faire rire, tu as su nous créer des souvenirs mémorables comme ton saut sur une chaise de bureau abandonné, ton côté petit poucet et bien sûr ton mariage. Tu es un mec adorable et j'espère te voir plus souvent quand vous viendrez vivre dans le sud. ;-)

### **Chloé,**

La petite arracheuse de dent, merci pour tes petits déhanchés sur les chansons endiablées de nos soirées. J'espère passer bientôt à ton cabinet pour un petit détartrage.

### **Tangouille, mon binôme d'amour**

Tout d'abord, merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir permis d'avoir d'excellentes notes en TP !!!! Sans ça, je pense que j'aurai eu beaucoup plus de rattrapages. Tout a commencé le jour de la rentrée en PACES, où tu t'es imposé dans ce petit groupe de filles qui n'étaient pas enjouées de ta présence. Mais, tu as su très vite d'intégrer dans le groupe. Tes blagues recherchées et ton sarcasme m'ont toujours plu chez toi. Et enfin, merci de m'avoir choisi en tant que témoin de ton mariage et j'espère qu'on pourra se voir plus souvent à l'avenir.

### **Les copines du foyer : Canou, Do, Ju, Soph et Cam**

Je suis tellement heureuse de vous avoir connu dans ce foyer où on a passé deux ans de folie. Un lien fort s'est tissé entre nous et j'espère que cela durera le plus longtemps possible. Je vous aime les copines !!! J'espère qu'on pourra se retrouver bientôt en vacances comme avant.

**Ma gnès,**

Tu es remplie de bonté et de gentillesse. Je suis heureuse d'avoir partagé une partie de ma vie avec toi. On a partagé tellement de choses ensemble que notre amitié ne peut que durer. Et enfin, merci de m'avoir choisi en tant que témoin de ton mariage.

**Lé zanmi : owen, elisa, dylan, gio, yohan, géry, ME, rémi, laeti**

Si je devais décrire notre amitié et raconter toutes nos aventures, ce serait beaucoup trop long. Donc, je vais dire un petit mot pour chacun de vous.

**Mon Wenou,** tu es toujours présent dans les moments décisifs de ma vie. Je te remercie de tous tes conseils et du soutien que tu m'as apporté. Tu resteras toujours mon number one.

**Ma pichenette,** je ne puis décrire notre amitié. Je crois que tu es la personne la plus drôle que je connaisse (malgré toi). On a partagé tellement de bons moments ensemble, surtout en cours de math au lycée. Malgré la distance, notre amitié reste inchangée. J'espère retrouver bientôt le duo Clichette et Béckette. **Dydy,** je vais clore le débat tout de suite, tu es la personne la plus gentille du groupe. Nos fous rires resteront gravés dans ma mémoire. **Gio, Yohan et Géry,** vous trois, je vais mettre dans le même sac. Les moqueries et les blagues pourries sont vos maîtres-mots. Grâce à vous, j'ai passé des soirées de fous rires inoubliables.

**ME,** je sais que nous ne sommes pas très proches. Mais, ta présence dans le groupe apporte un plus. Merci d'être là pour replacer les mecs à leurs places. ;)

**Arthur <3**

Mon cœur, merci de m'avoir soutenu et de m'avoir encouragé pendant mes études. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée. Je t'aime tout simplement.



# Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels

- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>14</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>18</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>Partie 1 : Les lipides : définition, métabolisme et rôle dans l'organisme..</b>	<b>23</b>
1.1 Définition.....	23
1.2 Les différents rôles des lipides dans l'organisme .....	23
1.3 Métabolisme des lipides .....	23
1.3.1 Voie exogène (entéro-hépatique) .....	23
1.3.2 Voie endogène.....	27
1.3.3 Voie inverse .....	28
<b>Partie 2 : Physiopathologie de dyslipidémies</b> .....	<b>31</b>
2.1 Définition des dyslipidémies .....	31
2.1.1 Classification des dyslipidémies .....	31
2.1.2 Etiologies .....	33
2.1.3 Conséquences physiopathologiques .....	36
1. L'athérosclérose.....	36
2. Conséquences vasculaires des plaques d'athérome .....	39
2.2 Manifestations cliniques.....	40
2.3 Dépistage et diagnostic .....	45
2.3.1 Dépistage.....	45
2.3.2 Diagnostic.....	46
1. Exploration d'anomalie lipidique .....	47
2. Condition de prélèvement.....	47
3. Aspect du sérum .....	48
4. Dosage sanguin .....	49
5. Résultats .....	51

<b>Partie 3 : Nouvelles recommandations en cardiologie et prise en charge des dyslipidémies en 2022 .....</b>	<b>56</b>
3.1 Evaluation du risque cardiovasculaire .....	56
3.2 Prise en charge des dyslipidémies .....	67
3.2.1 Modification du mode de vie et conseil diététique.....	68
3.2.2 Traitement médicamenteux .....	72
1. Statine.....	73
2. Ezétimibe .....	86
3. Résines chélatrices d'ions .....	90
4. Fibrate.....	92
5. Acide nicotinique.....	97
3.2.3 Cas particuliers .....	97
1. Hypercholestérolémie familiale .....	97
2. Personnes âgées de plus de 65 ans.....	99
3. Femmes enceintes.....	100
<b>Partie 4 : Nouvelles thérapies commercialisées et en cours d'études ....</b>	<b>102</b>
4.1 Molécules réduisant l'absorption de lipides alimentaires .....	102
4.1.1 Lomitapide .....	102
1. Statut .....	102
2. Mécanisme d'action .....	104
3. Indication .....	105
4. Posologie .....	105
5. Effets indésirables.....	105
6. Interactions médicamenteuses .....	105
7. Contre-indications .....	106
4.1.2 Pradigastat.....	106
1. Statut .....	106
2. Mécanisme d'action .....	106
3. Indication .....	107
4. Interactions médicamenteuses .....	107
4.2 Action au niveau hépatique .....	107

4.2.1 Nouveau fibrate : Pémafibrate .....	107
1. Statut .....	107
2. Mécanisme d'action .....	108
3. Indications.....	109
4. Effets indésirables.....	109
4.2.2 Action sur l'ATP citrate lyase : Acide bempédoïque .....	109
1. Statut .....	109
2. Mécanisme d'action .....	110
3. Indications.....	111
4. Posologies .....	111
5. Effets indésirables fréquents.....	112
6. Interactions médicamenteuses .....	113
7. Contre-indications .....	113
4.2.3 Action sur la synthèse hépatique d'Apo B100 : Mipomersen.....	114
1. Statut .....	114
2. Mécanisme d'action .....	114
3. Indication .....	114
4. Effets indésirables.....	114
5. Interactions médicamenteuses .....	115
4.2.4 Action sur l'enzyme LAL (Lysosomal Acid Lyase): Sébélipase alpha ....	115
1. Statut .....	115
2. Mécanisme d'action .....	115
3. Indication .....	117
4. Posologies .....	117
5. Effets indésirables fréquents.....	118
6. Interactions médicamenteuses .....	119
7. Contre-indications .....	119
4.2.5 Anti-PCSK9 .....	120
4.2.5.1 Découverte du gène PCSK9.....	120
4.2.5.2 Anticorps monoclonaux anti-PCSK9.....	121

1. Généralités .....	121
2. Mécanisme d'action .....	122
3. Indication .....	122
4. Posologies .....	124
5. Effets indésirables fréquents.....	128
6. Interactions médicamenteuses .....	130
7. Contre-indications .....	130
4.2.5.3 Oligonucléotide anti-sens: Inclisiran .....	130
1. Généralités .....	130
2. Mécanisme d'action .....	130
3. Indications.....	131
4. Posologies .....	132
5. Effets indésirables.....	132
6. Interactions médicamenteuses .....	132
7. Contre-indications .....	133
8. 4.2.6 Action sur la LPL.....	133
4.2.6.1 Inhibiteur de l'Apo CIII: Volanesorsen.....	133
1. Généralités .....	133
2. Mécanisme d'action .....	133
3. Indication .....	134
4. Posologies .....	134
5. Effets indésirables fréquents.....	136
6. Interactions médicamenteuses .....	138
7. Contre-indications .....	138
4.2.6.2 Inhibiteur de l'ANGPTL3: Evinacumab .....	139
1. Généralités .....	139
2. Mécanisme d'action .....	139
3. Indications.....	140
4. Posologies .....	140
5. Effets indésirables.....	141

6. Interactions médicamenteuses .....	142
7. Contre-indications .....	142
4.2.6.3 Virus transporteur du gène LPL : alipogène tiparovec .....	142
1. Généralités .....	142
2. Mécanisme d'action .....	143
3. Indication .....	143
4. Posologie .....	144
5. Effets indésirables.....	144
6. Contre-indications .....	144
4.2.7 Voie de retour du cholestérol.....	145
1. Généralité .....	145
2. Transporteurs ABCA1 et ABCG1 .....	145
3. CSL 112.....	146
4. Inhibiteur de la CEPT .....	147
<b>Conclusion .....</b>	<b>149</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>150</b>

# Liste d'abréviations

- ACL** : Adénosine triphosphate Citrate lyase
- ACSVL1** : Very long-chain acyl-CoA synthetase
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AIT** : Accident Ischémique Transitoire
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- ANGPTL3** : Angiopoïétin like 3 protein
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- Apo A1** : Apoprotéine A-1
- Apo B** : Apoprotéine B
- Apo B-48** : Apoprotéine B-48
- Apo B100** : Apoprotéine B100
- Apo C-II** : Apoprotéine C-II
- Apo CII/CIII** : Apoprotéine CII/CIII
- Apo E** : Apoprotéine E
- ARNm** : Acides RiboNucléiques
- ASAT** : Aspartate aminotransférase
- ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- ASSIGN** : *Cardiovascular risk estimation model from the scottish intercollegiate network*
- ATP** : Adénosine triphosphate
- AUC** : *Area Under the Curve* , Aire sous la courbe
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébrale
- AVK** : AntiVitamine K
- CAC** : *Coronary Artery Calcium*
- CE** : Cholestérol Estérifié
- CETP** : CholesterylEster Transfer Protein

**CHMP** : Comité des médicaments à usage humain

**COX 2** : Cyclooxygenase 2

**CPK** : Créatine Phosphokinase

**CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogène

**CV** : Cardiovasculaire

**CYP 3A4** : Cytochrome P450 3A4

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DGAT1** : DiacylGlycerol AcylTransferase 1

**DSMB** : Data Safety Monitoring Board

**DT1** : Diabète de Type 1

**DT2** : Diabète de Type 2

**EAL** : Exploration Anomalie Lipidique

**EAS** : Société française de la cardiologie

**ESC** : Société Européenne de cardiologie

**FCS** ou **SHCF** : *Familial chylomicronemia syndrome* Syndrome de HyperChylomicronémie Familiale

**FDA** : Food and Drug Administration

**FH** : Hypercholestérolémie Familiale

**GalNAc** : N-acetyl galactosamine

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HDL** : *High Density Lipoprotein*

**HFH O** : Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

**HMG-CoA** : HydroxyMéthylGlutaryl-CoA

**IDL** : *Intermediate Density Lipoprotein*

**IDM** ou **IM** : Infarctus de Myocarde

**IL-1** : Interleukine 1

**IL-6** : Interleukine 6

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**JUPITER** : *Justification for the Use of statins In Prevention : an intervention trial Evaluating*

**LAL** : Lysosomal Acid Lipase



**LCAT** : *Lecithine Cholestérol Acyl Transferase*

**LDL** : Low Density Lipoprotein

**LDL-c** : Low density lipoprotein cholestérol

**LE** : Lipase Endothéliale

**LH** : Lipase Hépatique

**LOF** : Loss Of Function

**LPL** : Lipoprotein lipase

**LPR** : Récepteur au LDL

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NPC1-L1** : Niemann-PickC1-Like 1

**OAT** : Ornithine aminotransferase

**OMS** : Organisme Mondial de la Santé

**pARNi** : Acide ribonucléique interférent

**PCI** : Percutaneous Coronary Intervention

**PCSK9** : Proprotéine convertase subtilisine/Kexine 9

**PL** : Phospholipide

**PMT** ou **MTP** : Protéine microsomale de transfert de triglycérides

**PPAR $\alpha$**  : *Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha*, récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes

**PROMINENT** : Pemaafibrate to Reduce cardiovasculaire outcomes by reducing triglyceride IN diabetic patients

**REFERCHOL** : Registre française de l'hypercholestérolémie familiale

**rhLAL** : Lipase acide lysosomale recombinante humaine

**RXR** : *Retinoid X receptor* , Récepteur X des rétinoïdes

**SCA** : Syndrome Coronaire Aigue

**SCORE** : *Systemic Coronary Risk Estimation*

**SREBP2** : *Sterol regulatory element - binding protein 2*

**SIDA** : Syndrome d'Immuno-Déficiencie Acquis

**SMR** : Service Médical Rendu

**SPPARM** : Alpha detective peroxisome proliferator - activated receptor alpha modulator

**TES** : Traitement enzymatique substitutif

**TG** : Triglycéride

**TNF $\alpha$**  : *Tumor Necrosis Factor*, Facteur de nécrose tumorale

**TSH** : *Thyroid Stimulating Hormone*

**UGT** : Uridine 5'-diphosphoGlucuronosyltransferase

**VIH** : Virus Immunodéficience Humaine

**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein

**WOSCOPS** : West of Scotland Coronary Prevention Study

# Liste des figures

Figure 1 : Les différentes voies du métabolisme des lipides alimentaires et des lipides endogènes : la voie exogène, la voie endogène et la voie inverse.....	24
Figure 2 : Voie exogène du métabolisme des lipides .....	25
Figure 3 : Voie endogène du métabolisme des lipides .....	27
Figure 4 : Voie inverse du métabolisme des lipides.....	28
Figure 5 : Formation des plaques d'athérome .....	37
Figure 6 : Les différents territoires de formation de plaque d'athérome.....	40
Figure 7 : Symptômes cliniques et complications de l'athérosclérose .....	41
Figure 8 : Xanthome tendineux au niveau du tendon d'achille .....	42
Figure 9 : Xanthome tendineux.....	42
Figure 10 : Gérontoxon ou arc sénile .....	43
Figure 11 : Xanthélasma bilatérale au niveau de la paupière supérieure et Inférieure .....	43
Figure 12 : Xanthomes au niveau des striés palmaires .....	44
Figure 13 : Xanthomes éruptifs.....	45
Figure 14 : Les différents aspects du sérum.....	49
Figure 15 : Test de crémage.....	49
Figure 16 : Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique sur gel d'agarose et coloration par le Noir Soudan .....	53
Figure 17 : SCORE 2016 : risque sur 10 ans de maladie cardiovasculaire mortelle (CVD) dans les populations à faible risque de MCV basé sur différents facteurs de risque.....	61

Figure 18 : SCORE 2019 : risque sur 10 ans de maladie cardiovasculaire mortelle (CVD) dans les populations à faible risque de MCV basé sur différents facteurs de risque.....	63
Figure 19 : Activités recommandées selon l’OMS .....	70
Figure 20 : Synthèse du cholestérol .....	76
Figure 21 : Interaction entre l’HMG CoA réductase et les récepteurs LDL .....	77
Figure 22 : Potentialisation de la NO synthase endothéliale par l’association arginine/statine .....	78
Figure 23 : Schéma décisionnel sur la gestion des douleurs musculaires sous traitement par Statine .....	86
Figure 24 : Mécanisme d’action de l’Ézétimibe.....	87
Figure 25 : Mécanisme d’action du Cholestyramine .....	91
Figure 26 : Mécanisme d’action des Fibrates .....	93
Figure 27 : Répartition des pourcentages des gènes à l’origine d’hypercholestérolémie familiale en 2019.....	98
Figure 28 : Mécanisme d’action du Lomitapide .....	104
Figure 29 : Mécanisme d’action de l’acide bempédoïque .....	110
Figure 30 : Mécanisme de la LAL dans les lysosomes.....	116
Figure 31 : Histoire des anti-PCSK9.....	120
Figure 32 : Description des différentes parties du REPATHA ® stylo.....	127
Figure 33 : Stylo prérempli de PRALUENT ®.....	128
Figure 34 : Mécanisme d’action de l’Inclisiran .....	134
Figure 35 : Mécanisme d’action d’Evinacumab sur ANGPTL3 .....	140
Figure 36 : Mécanisme d’entrée de l’adénovirus dans la cellule cible .....	143
Figure 37 : Mécanisme d’efflux du cholestérol.....	146

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de dyslipidémies .....	32
Tableau 2 : Classification des dyslipidémies primaires en fonction du déficit génétique, de l'hérédité, de la prévalence, des signes cliniques et des traitements .....	35
Tableau 3 : Niveaux de risque cardiovasculaire en fonction de différents antécédents et de facteurs de risque cardiovasculaire (SCORE 2016) .....	62
Tableau 4 : Objectifs de LDL cholestérol et interventions thérapeutiques en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (SCORE 2016) .....	62
Tableau 5 : Niveaux de risque cardiovasculaire SCORE 2019.....	64
Tableau 6 : Stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire et selon le taux de LDL cholestérol en 2019 .....	65
Tableau 7 : Récapitulatif de la prise en charge en fonction du niveau de risque et de l'objectif du taux de LDL cholestérol en 2019 .....	66
Tableau 8 : Seuil de LDL cholestérol pour lequel l'initiation d'un traitement médicamenteux est nécessaire ou obligatoire en fonction des facteurs de risque d'un patient selon les recommandations 2019 .....	68
Tableau 9 : Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'IMC selon l'HAS .....	71
Tableau 10 : Effets indésirables rapportés chez les nourrissons recevant le Sébélipase alpha .....	118
Tableau 11 : Effets indésirables rapportés chez les enfants et les adultes recevant la Sébélipase alpha .....	119
Tableau 12 : Effets indésirables du WAYLIVRA ® .....	138
Tableau 13 : Effets indésirables de l'EVKEEZA ®.....	141

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. En France, elles sont la deuxième cause de mortalité avec plus de 140 000 morts chaque année. Selon le ministère des solidarités et de la santé, en 2018, 4.1 millions d'assurés du régime général étaient traités pour une maladie cardio-neurovasculaire (1).

Les principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont les dyslipidémies, le tabagisme, le diabète et l'hypertension artérielle. En effet, les dyslipidémies correspondent à l'augmentation des lipides dans le sang qui a pour conséquence la création de plaques d'athérome. Ces dernières vont à terme obstruer les vaisseaux artériels et entraîner des syndromes coronariens aigus, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires ou bien des maladies artérielles périphériques (2).

Les dyslipidémies sont souvent asymptomatiques sauf en cas d'un taux sanguin de lipide trop élevé. Les médecins et les pharmaciens ont donc une place prépondérante dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie. Ainsi, au comptoir, le pharmacien peut repérer les patients à risque et les accompagner dans leur prise en charge thérapeutique avec des conseils adaptés.

Afin de bien comprendre le sujet de cette thèse, nous allons la diviser en plusieurs parties. Les deux premières parties permettent de définir et de comprendre la physiopathologie des dyslipidémies et ensuite, les deux autres parties auront pour objet l'essence même de la thèse : la prise en charge des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations en 2022 ainsi que les nouvelles thérapies en développement.

# **Partie 1 : Les lipides : définition, métabolisme et rôle dans l'organisme**

## **Partie 1 : Les lipides : définition, métabolisme et rôle dans l'organisme**

### **1.1 Définitions**

Les lipides sont des constituants indispensables de l'alimentation. Ces derniers ont une connotation négative car ils sont souvent associés au mot "graisse". Mais, les lipides font partie de la famille des macronutriments au même statut que les protéines et les glucides (3).

Il existe différents lipides :

- Les acides gras libres
- Les triglycérides
- Le cholestérol (libre ou estérifié à un acide gras)
- Les lipides complexes comme les phospholipides, les sphingolipides, etc.

### **1.2 Les différents rôles des lipides dans l'organisme**

Les lipides ont 3 grands rôles dans l'organisme (4) :

- Source d'énergie (1g de lipide permet de produire 9 calories) et stockage d'énergie (sous forme de triglycéride)
- Structural : on les retrouve dans la membrane des cellules sous forme de phospholipides, de sphingolipides, de cholestérol.
- Précurseurs des hormones stéroïdiennes et des sels biliaires grâce au cholestérol



### 1.3 Métabolisme des lipides

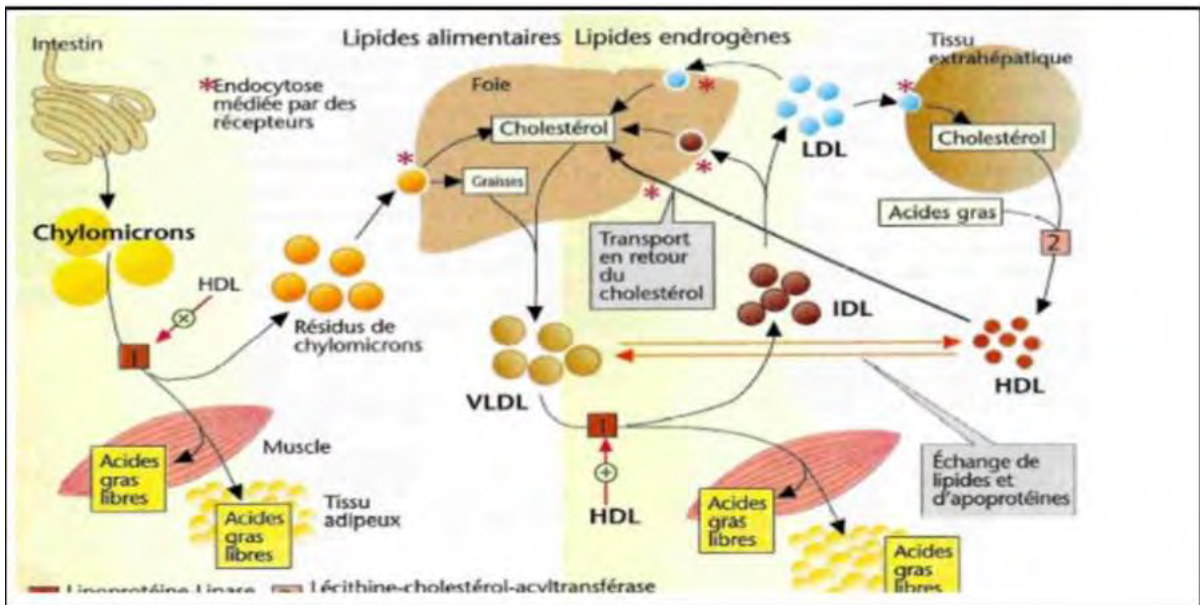


Figure 1 : Les différentes voies du métabolisme des lipides alimentaires et des lipides endogènes : la voie exogène, la voie endogène et la voie inverse

La voie exogène est principalement dirigée par les Chylomicrons qui récupèrent les lipides alimentaires pour les amener aux muscles. La voie endogène correspond à l'échange de lipides entre le foie et les tissus extra-hépatiques par l'intermédiaire des VLDL (very low density lipoproteins), des HDL (High Density Lipoproteins) et des IDL (intermediate density lipoproteins). La voie inverse permet d'éviter l'accumulation du cholestérol dans la circulation sanguine en ramenant le cholestérol vers le foie. (5)

Il existe différentes voies de métabolisme des lipides qui se relient pour permettre d'assimiler, distribuer, utiliser et éliminer les différents lipides (Figure 1)

- La voie exogène (lipides apportés par l'alimentation)
- La voie endogène (lipide présent dans les tissus)
- La voie inverse

Ces différentes voies sont détaillées ci-après :

### 1.3.1 Voie exogène (entéro-hépatique)

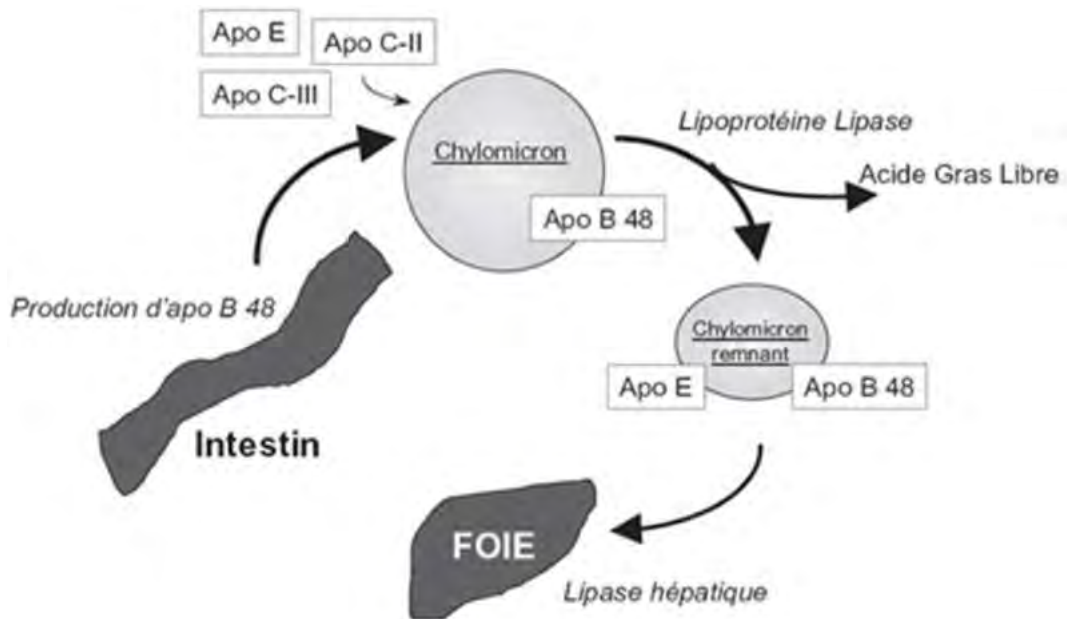


Figure 2 : Voie exogène du métabolisme des lipides

(Apo E : apoprotéine E, Apo C-II : apoprotéine C-II, Apo C-III : Apoprotéine C-III, Apo B 48 : apoprotéine B 48) (6)

Dans l'alimentation, les lipides à courte chaîne sont directement assimilés par l'organisme, ce qui n'est pas le cas des triglycérides et du cholestérol. En effet, ces derniers ne sont pas solubles dans l'eau. Ils doivent subir différentes étapes avant d'être absorbés par notre intestin.

Lorsque le bol alimentaire arrive dans l'estomac et le duodénum, les triglycérides doivent être solubilisés. Pour cela, les triglycérides (TG) subissent très majoritairement une transformation par les lipases gastriques et pancréatiques en monoglycérides et en acides gras libres. Quant au cholestérol, il est sous forme estérifiée dans notre alimentation. Il est transformé en cholestérol libre par hydrolyse des liaisons ester grâce aux lipases gastrique et pancréatique (7). Ensuite, les acides gras libres, les monoglycérides et le cholestérol libre seront solubilisés dans l'intestin sous forme de micelles par les acides biliaires. Elles vont être absorbées par les villosités intestinales par endocytose (8).

Après la traversée des lipides dans les entérocytes, les TG vont se reformer par estérification, ainsi que le cholestérol et les phospholipides (PL). Puis, les TG, le

cholestérol estérifié (CE) et les PL vont se rassembler avec des protéines, apoprotéines B-48 (apo B-48) et apoprotéines A1 (apo A1), pour former des chylomicrons. Les chylomicrons font partie de la classe des lipoprotéines (associations structurales et fonctionnelles de protéines et de lipides par des liaisons non covalentes) (9).

Les chylomicrons vont passer dans la circulation lymphatique par exocytose pour ensuite rejoindre la circulation sanguine. Ensuite, ces derniers vont se retrouver dans les capillaires des tissus adipeux et musculaires. Ils vont recevoir l'apoprotéine C-II (apo C-II) et l'apoprotéine E (apo E) provenant des HDL (High Density Lipoproteins), lipoprotéines circulantes. L'apo C-II permet l'activation des lipoprotéines lipases (LPL) situées à la surface interne de l'endothélium. A la suite de cette activation, 90% des triglycérides présents dans les chylomicrons vont être convertis en acide gras et en glycérol. Les acides gras et le glycérol vont être récupérés par les adipocytes et les cellules musculaires pour le stockage et la production d'énergie, respectivement. L'apo C-II et l'apo A1 sont ensuite récupérés par les HDL.

Puis, on obtient des résidus de chylomicrons très enrichis en esters de cholestérol, appelés aussi "remnants", qui seront acheminés vers le foie, où la lipase hépatique va finir le travail commencé par la LPL en dégradant les TG restant. Enfin, ils vont être captés par endocytose grâce à l'apo E présent sur les remnants. Après dégradation du cholestérol par le foie, une partie sera éliminée par la bile (10).

### 1.3.2 Voie endogène

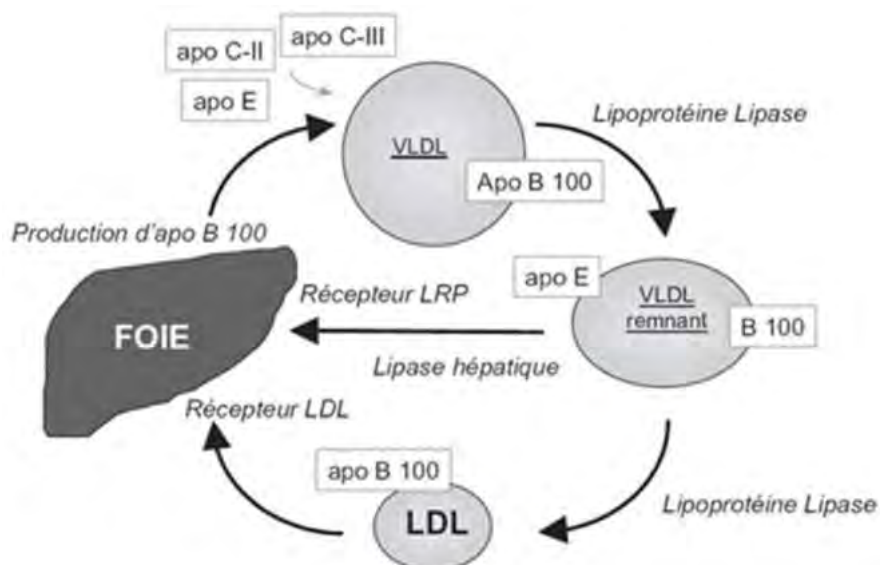


Figure 3 : Voie endogène du métabolisme des lipides (6)

En période interprandiale, les besoins en triglycérides et en cholestérol sont assurés par les lipoprotéines circulantes, produites par le foie. Les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) vont donc être synthétisées au niveau hépatique à partir l'apoprotéine B100 (apo B100) et de TG majoritairement. Ces VLDL vont transiter dans la circulation pour arriver jusqu'au tissus périphériques, tout en s'enrichissant en apoprotéine CII/CIII (apo CII/CIII) et apo E au contact des HDL circulantes. Les VLDL font libérer ensuite des acides gras à partir des TG en contact des LPL présentes sur l'endothélium. Les acides gras libérés vont alors être source d'énergie pour les muscles et différents organes périphériques. Comme les chylomicrons, les VLDL appauvris en TG vont donner des remnants ou IDL (Intermediate Density Lipoproteins). Les IDL vont s'enrichir en CE grâce à la CETP (Cholesterylester Transfer Protein) via des échanges TG contre CE avec les HDL. Ensuite, une partie des IDL va être captée rapidement par les récepteurs apparentés au récepteur aux LDL (LRP) du foie, via l'Apo E. L'autre partie, qui ne contient pas ou peu d'apoE, va subir une hydrolyse complète de leurs triglycérides dans la circulation par l'action de la lipase hépatique (LH) pour former des lipoprotéines de basse densité ou LDL. Ces LDL riches en CE vont circuler dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux tissus extra-hépatiques. Leurs rôles sont de fournir du cholestérol aux tissus par la liaison des récepteurs aux LDL grâce à l'apo B100 présent sur ces LDL. Ces dernières seront

alors endocytées. Ces récepteurs au LDL sont physiologiquement dégradés par une protéase nommée **proprotéine convertase subtilisine/kexine 9** ou **PCSK-9**, qui a pour rôle de réguler le taux de LDL dans le sang via le contrôle de ces récepteurs. L'étude de cette protéase a permis la sortie d'un nouveau traitement pour les dyslipidémies (11).

### 1.3.3 Voie inverse

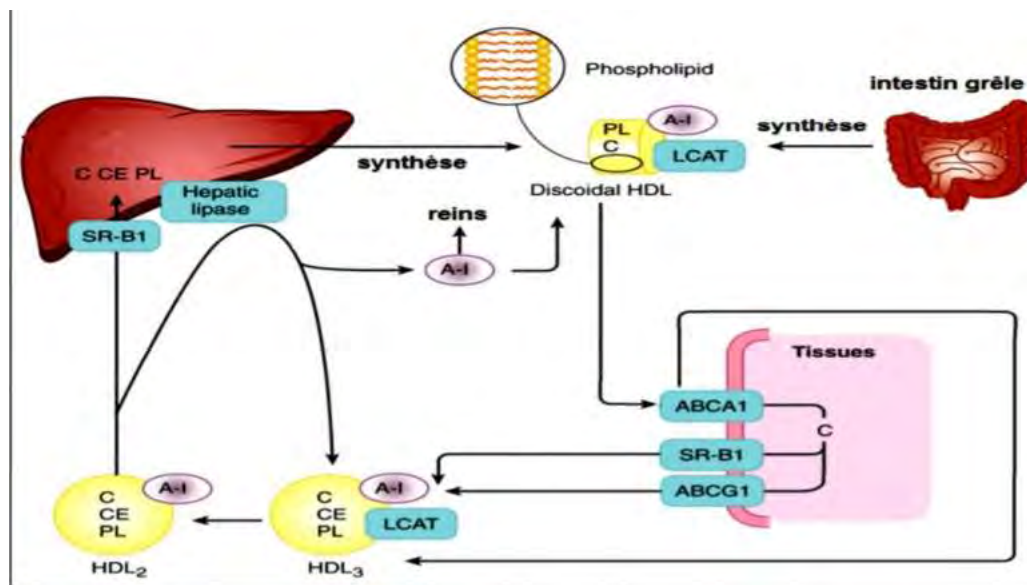


Figure 4 : Voie inverse du cholestérol (ABCA1: ATP-binding cassette A1 ,ABCG1: ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1, LCAT: lécithine-cholestérol-acyl-transférase , SR-B1: Scavenger receptor class B type 1 (12)

La voie inverse repose sur les HDL. Ils sont synthétisés notamment par le foie et l'intestin sous forme de HDL natives de forme discoïdale. Les apolipoprotéines qui les composent sont principalement l'apo AI et l'apo AII, mais aussi l'apo C-II. Dans la circulation, les HDL vont donner les apo C-II aux autres lipoprotéines riches en TG, ce qui leur permettra d'activer la LPL au niveau des tissus périphériques. D'autre part, l'interaction de l'apo AI et la membrane cellulaire des tissus va stimuler l'hydrolyse du CE présent dans les cellules et l'export du cholestérol grâce aux récepteurs ABC-A1. Le cholestérol libéré va être estérifié par la LCAT (Lecithine Cholesterol Acyl Transferase) contenue dans ces HDL, et ce CE va alors entrer dans les HDL et permettre la formation d'HDL sphérique (HDL 3)

Dans la circulation, ces HDL 3, riches en CE, vont encore plus récupérer de CE à partir des tissus périphériques et grossir. En même temps, ces dernières, au contact des autres lipoprotéines constituées d'apo B vont activer la CETP et permettent l'échange du CE contre des triglycérides contenus dans les CM et les VLDL (13).

Il en découle la formation de HDL riches en CE et en triglycéride (HDL2). Ces HDL vont se fixer aux récepteurs SR-B1 au niveau du foie. Ils seront endocytés et ainsi, éliminés par les sels biliaires. Les récepteurs SR-B1 sont présents aussi, sur les tissus stéroïdogènes, qui permettent la synthèse des hormones stéroïdiennes et le stockage du cholestérol. Par ailleurs, les HDL 2 redeviennent alors des HDL3, qui se remettront à capter du CE à partir des différents tissus périphériques pour se recharger à nouveau (14,15). Le but de cette voie inverse est donc, entre autres, d'effluer l'excès de cholestérol contenu dans les tissus périphériques et de l'acheminer vers les organes qui l'utilisent (tissus stéroïdogènes) et/ou permettent son élimination dans la bile (foie).

## **Partie 2 : Physiopathologie des dyslipidémies**

## Partie 2 : Physiopathologie des dyslipidémies

### 2.1 Définition des dyslipidémies

*“Une dyslipidémie se définit par une élévation du cholestérol plasmatique, des triglycérides (TG) ou par un taux de cholestérol HDL bas, anomalies contribuant à l'apparition de l'athérosclérose”* (16). Il existe différents types de dyslipidémies avec comme origine des dyslipidémies primitives (génétiques) ou secondaires.

#### 2.1.1 Classification des dyslipidémies

La classification repose sur le taux de cholestérol et de triglycérides. On peut distinguer trois groupes qui reposent sur la classification simplifiée **de Fredrickson** (17) :

- **Hypercholestérolémie** pure ou isolée (augmentation isolée du taux de LDL-cholestérol dans le sang)
- **Hypertriglycéridémie** pure ou isolée (augmentation isolée du taux de triglycérides dans le sang)
- **Hyperlipidémie mixte ou combinée** (augmentation du taux de cholestérol et triglycérides dans le sang)

On peut retrouver une autre classification internationale de Fredrickson qui est un peu plus détaillée qui repose sur l'électrophorèse des lipides sériques (tableau 1).



Phénotype	Lipoprotéine(s) Élevée(s)	Cholestérolémie	Triglycéridémie	Fréquence (en %)
I	Chylomicrons	N a ↑	↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	N	10
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	N a ↑	↑↑	45
V	VLDL et chylomicrons	↑ a ↑↑	↑↑↑↑	5

*Tableau 1 : Les différents types de dyslipidémies (18)*

Différents taux de LDL-cholestérol et de triglycérides, correspondant à des objectifs thérapeutiques, sont définis par plusieurs guidelines aux niveaux national, européen, américain (entre autres) selon le niveau de risque cardiovasculaire. En France, les anciennes guidelines de l'AFSSAPS (ANSM) ont été mises à jour en 2017 par l'HAS. Néanmoins ces guidelines ont été retirées en 2018 à la suite de problèmes de conflits d'intérêts non déclarés. De nouvelles guidelines ont été publiées récemment par la société européenne de cardiologie (ESC) et la société française de la cardiologie (EAS) en 2019 afin d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de dyslipidémie (19).

On retrouve un peu plus rarement des hypolipidémies, correspondant à la diminution du taux de lipides dans le sang. On retrouve principalement les hypocholestérolémies qui ont pour origine, soit des pathologies génétiques rares, soit une insuffisance alimentaire ou une pathologie du tube digestif. Comme les hypolipidémies restent rares, nous parlerons surtout des hyperlipidémies.

## 2.1.2 Etiologies

L'origine des dyslipidémies est diverse. On distingue deux catégories d'étiologie :

- Les formes secondaires, qui lors du diagnostic doivent être exclues en premier. On les retrouve surtout dans les pathologies endocriniennes (hypothyroïdie, affections hépatobiliaires ou rénales, infections par le VIH (virus immunodéficience humaine), diabète de type 1 et 2, au cours de la grossesse, et suite à l'exposition chronique à certains agents toxiques (alcool tabac) ou certains médicaments (glucocorticoïdes, bêtabloquants, rétinoïdes, pilules oestro-progestatives) (17,18,20,21).
- Les formes primaires qui résultent d'une mutation d'un ou plusieurs gènes entraînant l'augmentation du taux de cholestérol et/ou triglycérides dans le sang. La transmission génétique se fait de manière dominante, récessive ou oligogénique.

On peut retrouver ci-dessous un tableau récapitulatif de l'ensemble des dyslipidémies primaires

Trouble	Défaut génétique/mécanisme	Hérédité	Prévalence	Signes cliniques	Traitement
Déficit en Apo C-II	Apo C-II (provoquant un déficit fonctionnel en LPL)	Récessif	< 1/1 million	Pancréatite (chez certains adultes), syndrome métabolique (souvent présent) Triglycérides: > 750 mg/dL (> 8,5 mmol/L)	Alimentation: restriction sévère des matières grasses avec supplémentation en vitamines liposolubles et triglycérides à chaîne moyenne
Xanthomatose cérébrotendineuse	Déficit mitochondrial hépatique en 27-hydroxylase Blocage de la synthèse des acides biliaires et de la conversion du cholestérol en cholestanol, qui s'accumule	Récessif	Rare	Cataracte, coronaropathie prématurée, neuropathie, ataxie	Acide chénodéoxycholique
Maladie de surcharge en esters du cholestérol et maladie de Wolman	Déficit en lipase acide lysosomale	Récessif	Rare	Coronaropathie précoce Accumulation lysosomale de cholestérol estérifié et de triglycérides dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques Cirrhose	Éventuellement statines Remplacement d'enzymes
Déficit/mutation familiale de l'apo AI	Apo AI	Inconnue	Rare	Opacités cornéennes, xanthomes, coronaropathie prématurée (chez certains individus) HDL: 15-30 mg/dL (0,39-0,78 mmol/L)	Non spécifique

Hyperlipidémie familiale combinée	Inconnu, probablement anomalies et mécanismes multiples	Dominant	1/50 à 1/100	Coronaropathie précoce, responsable d'environ 15% des infarctus du myocarde chez les sujets de < 60 ans Apo B: élevée de façon disproportionnée Cholestérol total: 250-500 mg/dL (6,5-13,0 mmol/L) Triglycérides: 250-750 mg/dL (2,8-8,5 mmol/L)	Régime Perte de poids Médicaments hypolipémiants
Apo-B-100 déficiente familiale	Apo B (déficience du domaine de liaison des LDL) Clairance diminuée des LDL	Dominant	1/700	Xanthomes, gérontoxon, coronaropathie prématurée Cholestérol total: 250-500 mg/dL (6,5-13 mmol/L)	Régime Médicaments hypolipémiants
Dysbétalipoprotéïnémie familiale	Apo E (habituellement homozygotes e2/e2) Chylomicrons et clairance des VLDL diminués	Récessif (plus fréquents) ou dominant (plus rares)	1/5000 Présent dans le monde entier	Xanthomes (en particulier palmaire et tubéreux), plis palmaires jaunes, coronaropathie prématurée Cholestérol total: 250-500 mg/dL (6,5-13,0 mmol/L) Triglycérides: 250-500 mg/dL (2,8-5,6 mmol/L)	Régime Médicaments hypolipémiants
Déficit familial en HDL	Gène ABCA1	Dominant	Rare	Coronaropathie précoce	Régime pauvre en graisses
Hypercholestérolémie familiale	Anomalie des récepteurs LDL Clairance diminuée des LDL	Codominant	Présenté dans le monde entier, mais de façon plus importante chez les canadiens français, les chrétiens libanais et les Afrikaners	—	Régime Médicaments hypolipémiants Aphérese des LDL (pour les homozygotes et les hétérozygotes qui ont une maladie sévère) Transplantation hépatique (pour les homozygotes)
			Hétérozygotes: 1/200	Xanthomes tendineux, gérontoxon, coronaropathie prématurée (âges de 30-50 ans), responsable d'environ 5% des infarctus du myocarde chez les sujets de < 60 ans Cholestérol total: 250-500 mg/dL (6,5-13 mmol/L)	
			Homozygotes: 1/250 000-1/1 million (plus important chez les canadiens français, les chrétiens libanais et les populations d'Afrique du sud)	Xanthomes tendineux et plantaires et xanthomes tubéreux, coronaropathie prématurée (avant l'âge de 18 ans) Cholestérol total > 500 mg/dL (> 13 mmol/L)	
Hypertriglycéridémies familiales	Inconnu, probablement anomalies et mécanismes multiples	Dominant	1/100	Habituellement, il n'y a aucune symptomatologie; parfois hyperuricémie, et parfois athérosclérose précoce Triglycérides: 200-500 mg/dL (2,3-5,6 mmol/L), peuvent être plus élevés en fonction de la consommation d'alcool et du régime alimentaire	Régime Perte de poids Médicaments hypolipémiants

Déficit familial en LCAT	Gène <i>LCAT</i>	Récessif	Extrêmement rare	Opacités cornéennes, anémie, maladie rénale chronique HDL: < 10 mg/dL (< 0,26 mmol/L)	Restriction des graisses Transplantation rénale
Fish eye disease (maladie des yeux de poisson) (déficit partiel en LCAT)	Gène <i>LCAT</i>	Récessif	Extrêmement rare	Opacités cornéennes HDL: < 10 mg/dL (< 0,26 mmol/L)	Non spécifique
Déficit en lipase hépatique	Lipase hépatique	Récessif	Extrêmement rare	Coronaropathie précoce Cholestérol total: 250–1500 mg/dL (6,5– 39 mmol/L) Triglycérides: 395–8200 mg/dL (4,5–93 mmol/L) HDL: variable	Empirique: régime, médicaments hypolipémiants
Déficit en LPL	Déficit en LPL endothéliale Clairance des chylomicrons diminuée	Récessif	Rare mais présente dans le monde entier	Retard de croissance (chez le nourrisson), xanthomes éruptifs, hépatosplénomégalie, pancréatite Triglycérides: > 750 mg/dL (> 8,5 mmol/L)	Alimentation: restriction sévère des matières grasses avec supplémentation en vitamines liposolubles et triglycérides à chaîne moyenne Thérapie génique (approuvée dans l'Union européenne)
Mutations de PCSK9 avec gain de fonction	Dégradation accrue des récepteurs des LDL	Dominant	Inconnu	Similaire à l'hypercholestérolémie familiale	Régime Médicaments hypolipémiants
Hypercholestérolémie polygénique	Inconnu, probablement anomalies et mécanismes multiples	Variable	Fréquent	Coronaropathie précoce Cholestérol total: 250–350 mg/dL (6,5–9,0 mmol/L)	Régime Médicaments hypolipémiants
Hypoalphalipoprotéïnémie primaire (familiale ou non familiale)	Inconnu, éventuellement apo A-I, C-III ou A-IV	Dominant	Environ 5%	Coronaropathie précoce HDL: 15–35 mg/dL (0,39–0,91 mmol/L)	L'effort Médicaments abaissant les LDL
Sitostérolémie	Gènes <i>ABCG5</i> et <i>ABCG8</i>	Récessif	Rare	Xanthomes tendineux, coronaropathie prématurée	Restriction des graisses Séquestrants des acides biliaires Ézétimibe
Maladie de Tangier	Gène <i>ABCA1</i>	Récessif	Rare	Coronaropathie précoce (chez certains individus), neuropathie périphérique, anémie hémolytique, opacités cornéennes, hépatosplénomégalie, amygdales orange HDL: < 5 mg/dL (< 0,13 mmol/L)	Régime pauvre en graisses

ABCA1 = ATP-binding cassette transporter A1; ABCG 5 et 8 = ATP-binding cassette subfamily G members 5 et 8; apo = apoprotéine; = HDL = high-density lipoprotein (lipoprotéines de haute densité); LCAT = lécithine cholestérol acyltransférase; LDL = lipoprotéines de basse densité; LPL = lipoprotéine lipase; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9; CT = cholestérol total; TG = triglycérides; VLDL = lipoprotéine de très basse densité.

**Tableau 2 : Classification des dyslipidémies primaires en fonction du déficit génétique, de l'hérédité, de la prévalence, des signes cliniques et des traitements (22)**

### 2.1.3 Conséquences physiopathologiques

#### 1. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie qui se développe au fil des années chez une personne. Elle se caractérise par des dépôts lipidiques et fibreux dans la paroi des vaisseaux. L'accumulation de ces dépôts va former des plaques d'athérosclérose par processus inflammatoire chronique.

Des lipoprotéines athérogènes passent, au fur à mesure des années, dans l'espace sous-endothélial à la suite de lésions ou de dysfonctionnement endothélial. Puis, ces lipoprotéines vont subir une oxydation et activer des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales vont produire des facteurs chimiotactiques qui vont attirer les monocytes et lymphocytes T circulants. En parallèle, elles expriment à leurs surfaces des protéines d'adhérence permettant l'entrée des monocytes et les lymphocytes T dans l'espace sous-endothélial. Les monocytes vont alors se différencier en macrophages. Les macrophages expriment à leur surface des récepteurs « scavenger » qui permettent l'absorption des lipoprotéines oxydées, surtout les LDL, pour aboutir *in fine* à la formation de cellules spumeuses. De plus, une migration des cellules musculaires lisses, initialement présentes dans la média, vont migrer vers l'intima. La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 (interleukine 1), de substances vasoactives et de facteurs de croissance vont accélérer l'inflammation locale et induisent l'accroissement de la plaque d'athérome.

Des complications peuvent survenir par calcification de la plaque ou par ulcération de la surface luminale ou encore par hémorragies internes par suite d'une rupture des petits vaisseaux au sein de la plaque (23).

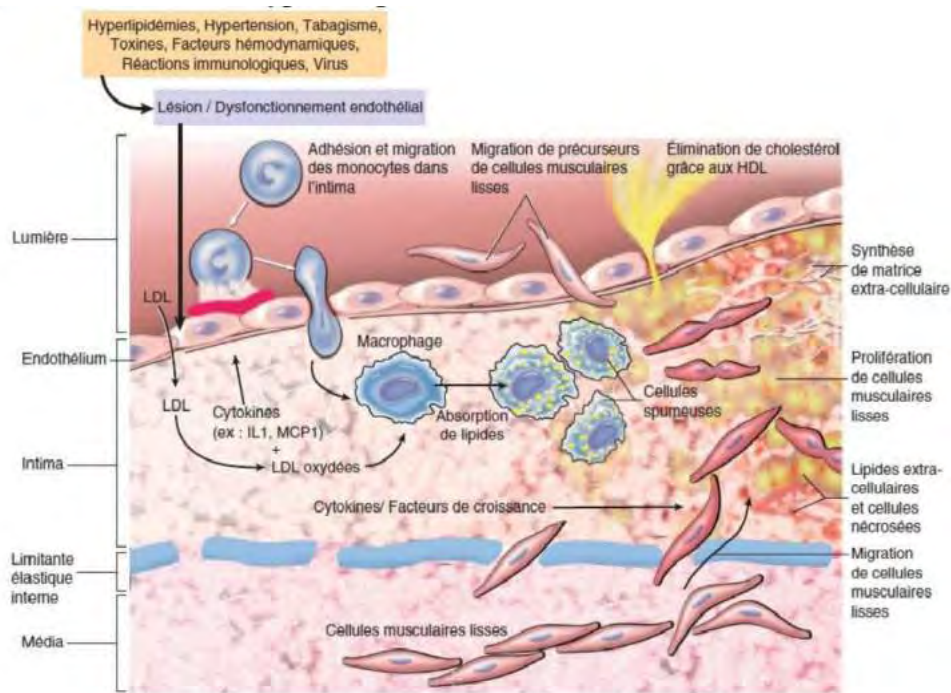


Figure 5 : Formation de la plaque d'athérome (24)

L'athérosclérose résulte de différents facteurs (21,25) :

➤ **Facteurs non modifiables**

L'âge est un facteur intrinsèque de l'athérosclérose. En effet, les premières lésions de l'athérosclérose apparaissent dès l'adolescence. Puis, elles s'étendent de plus en plus avec l'âge. Des chercheurs ont démontré que le vieillissement est un facteur direct de l'athérosclérose, indépendamment de l'hyperlipidémie. Ils ont comparé l'aorte de souris jeunes et âgées et ils ont observé une augmentation de l'IL-6 (interleukine 6), cytokine inflammatoire, une augmentation du dysfonctionnement mitochondrial, une augmentation de la mitophagie (dégradation des mitochondries par autophagie) associés à une élévation de la quantité de la protéine Parkine. La Parkine est une protéine jouant un rôle dans l'évolution de la maladie de Parkinson. Elle exerce une activité sur les mitochondries, éléments cellulaires participant à la production d'énergie et la régulation métabolique. Tout ceci a pour conséquence une fragilisation des vaisseaux sanguins (26,27).

Le **sexe** détermine l'apparition précoce ou tardive de l'athérosclérose. Avant la ménopause, la femme est moins à risque d'apparition de l'athérosclérose que les hommes car elles sont protégées par l'imprégnation tissulaire en œstrogène. Puis, après la ménopause, la fréquence d'apparition des lésions athéromateuses augmente avec l'âge jusqu'à s'égaliser avec les hommes à l'âge de 70 ans (28).

L'**hérédité** et l'apparition des plaques d'athérome ont fait l'objet de plusieurs études pour prouver un lien causal entre les deux. En effet, l'étude "Off-spring" de Framingham, publiée en 2004, a montré un risque important chez les patients ayant des antécédents familiaux prématurés (accident cardiovasculaire avant l'âge de 55 ans pour le père et 65 ans pour la mère). De plus, certains gènes vus précédemment sur le tableau 2, subissent des polymorphismes entraînant soit l'augmentation ou la diminution du risque de formation de plaques d'athérome (23).

Par exemple, on retrouve la maladie de Tangier qui correspond à une mutation du gène ABCA1. Cette mutation cause une diminution sévère de la concentration de HDL-C (< 1 g/L). Les symptômes se caractérisent par l'apparition d'opacités cornéennes, une augmentation de la taille et une couleur orangée des amygdales et des plaques d'athérome disséminées.

➤ **Facteurs modifiables** (25,30,31)

- **Le tabac** : abaissement du taux de HDL-C, risque de thrombose liée à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire et le taux de fibrinogène et de la viscosité sanguine.
- **L'hyperlipidémie**
- **L'hypertension**
- **Le diabète**
- **La sédentarité**
- **L'obésité**
- **Une alimentation déséquilibrée**

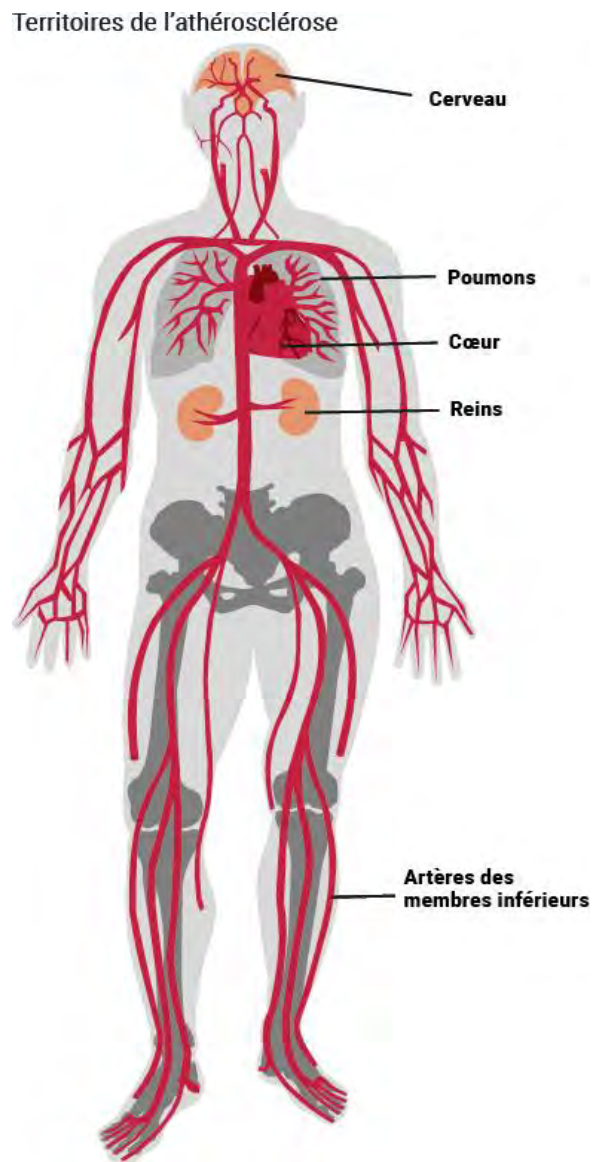
## **2. Conséquences vasculaires des plaques d'athérome**

A terme, l'athérosclérose entraîne l'apparition de lésions au niveau des vaisseaux, rétrécissement de la lumière des artères (sténose), mais surtout, l'obstruction totale ou partielle (thrombose) des artères principales du corps humain. On retrouve le plus souvent les plaques d'athérome au niveau des artères qui irriguent le cœur, les poumons, les carotides et les membres inférieurs.

Lorsque la circulation est entravée par l'épaississement des vaisseaux, les organes sont dépourvus d'oxygène et engendrent des douleurs localisées principalement au niveau du cerveau, du cœur, des poumons, des reins et des membres inférieurs.

D'autre part, la plaque d'athérome peut aussi se désagréger et libérer des morceaux de plaque appelés aussi embolies qui vont boucher des petits vaisseaux, ce qui entraîne des embolies (30).





*Figure 6 : Les différents territoires de formation de plaque d'athérome (32)*

## **2.2 Manifestations cliniques**

Les dyslipidémies restent silencieuses pendant des années sauf lors d'une augmentation brutale des lipides. La survenue de symptômes apparaît alors rapidement. On retrouve des symptômes spécifiques de l'athérosclérose qui dépendent de localisation des plaques d'athérome (Figure 7) (11).

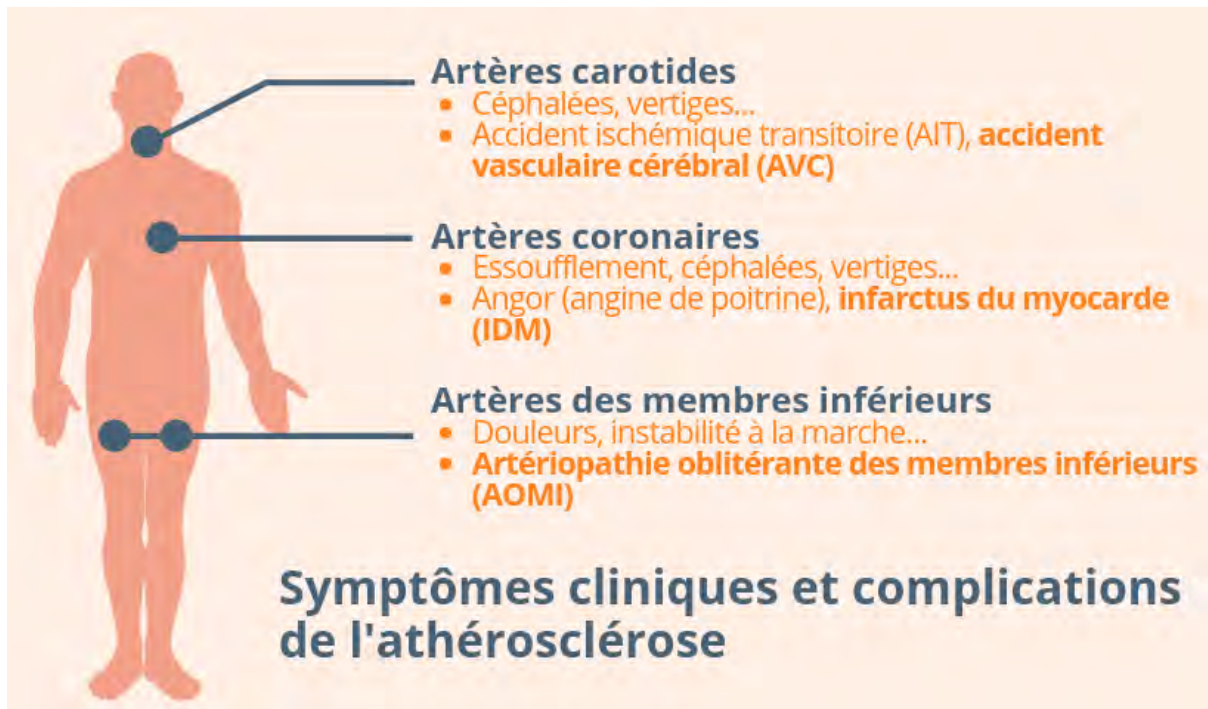


Figure 7 : Symptômes cliniques et complications de l'athérosclérose (37)

Les dyslipidémies peuvent induire des manifestations cardiovasculaires brutales comme des coronaropathies (angine de poitrine, infarctus du myocarde), des AVC (accident vasculaire cérébral) ou une artériopathie périphérique (artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Des manifestations cliniques plus spécifiques peuvent résulter d'une hypercholestérolémie :

- Xanthomes tendineux (Tendon d'achille et tendon extenseur des doigts non visible) correspondent à des pseudotumeurs bénignes caractéristiques de l'hypercholestérolémie familiale de type IIa (34).

Des accumulations de cholestérol sous la peau vont former des nodules ou des taches jaunâtres brunâtre au regard des tendons



*Figure 8 : Xanthome tendineux au niveau du tendon d'Achille (35)*

- Les xanthomes tubéreux juxta articulaires en relief au niveau des articulations principales (genoux, coudes, doigts) correspondent aussi aux symptômes de l'hypercholestérolémie familiale. Ils constituent des lésions papulaires de couleurs jaunâtres qui augmentent en taille progressivement (36).



*Figure 9 : Xanthome tendineux (1a : vue d'ensemble, 1b : vue rapprochée) (37)*

- Le gérontoxon, appelé aussi arc sénile, est une infiltration de cholestérol dans le stroma cornéen. On peut l'observer en général chez les personnes âgées ou chez des jeunes patients atteints de dyslipidémie. Cet arc jaune-blanc, qui peut être partiel ou total, est asymptomatique et n'a aucune atteinte fonctionnelle sur l'oeil (38).



*Figure 10 : Gérontoxon ou arc sénile (39)*

- Le xanthélasma est un dépôt de cholestérol (couleur jaune pâle ou beige) sur la paupière supérieur ou inférieur (40).



*Figure 11 : Xanthélasma bilatérale au niveau de la paupière supérieure et inférieure (41)*

- Les xanthomes striés palmaires correspondent à des xanthomes au niveau des plis de flexion de la paume de la main et entre les doigts (42). Ils sont plutôt caractéristiques d'une dysbétalipoprotéinémie (type III).



*Figure 12 : Xanthomes au niveau des striés palmaires (43)*

Des manifestations cliniques plus spécifiques peuvent résulter d'une hypertriglycémie (11) :

- Douleurs abdominales en post prandial
- Splénomégalie
- Stéatose hépatique non alcoolique
- Xanthomatoses éruptives : petites tâches jaunes vifs réparties un peu partout sur le corps (thorac, flancs, genoux,coudes, fesses...), apparaissant pour des taux très élevés de TG.





*Figure 13 : Xanthomes éruptifs (apparition au niveau du dos, du torse, des fesses, des genoux, des coudes, des mains et des pieds, avec des taux élevés de triglycérides)*

(44)

## **2.3 Dépistage et diagnostic**

### **2.3.1 Dépistage**

Le dépistage se réalise dans le cadre d'un risque de maladie cardiovasculaire chez les hommes âgés de plus de 40 ans et chez les femmes à partir de 50 ans ou ménopausées. D'autre part, on peut retrouver un bilan lipidique lors d'une prescription de contraceptions oestroprogestatives ou d'autres médicaments pouvant altérer le bilan lipidique.

Indépendamment de l'âge, un dépistage est réalisé pour les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou signe d'athérosclérose présents ci-dessous (45) :

- Diabète
- Hypertension artérielle
- Obésité
- Tabagisme actuel ou l'année précédente

- Manifestation d'hyperlipidémie (xanthélasma, gérontoxon...)
- Dyspnée, douleurs des membres inférieurs, dysfonctionnement érectile, malaise thoracique
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
- Antécédents familiaux de maladie génétique dyslipidémique
- Recherche étiologique pour une pancréatite aiguë

Chez les enfants, un bilan lipidique est indiqué dans les cas suivants (46):

- Une hyperlipidémie familiale
- Dépôts de cholestérol extravasculaire
- Antécédents cardiovasculaires précoces dans la famille
- Existence d'une stéatose hépatique ou d'une rétinite pigmentaire à la recherche d'une abêtalipoprotéinémie (hypercholestérolémie génétique rare entraînant une baisse permanente du taux d'Apo B) (47)
- Lors de la survenue d'une pancréatite aiguë faisant suspecter une hypertriglycémie majeure.

### **2.3.2 Diagnostic**

Une dyslipidémie peut être suspectée lorsque le patient présente des signes cliniques caractéristiques ou des complications de la dyslipidémie. Ainsi, les troubles lipidiques primitifs sont suspectés lorsque les patients ont :

- Des signes cliniques tels que les xanthomes tendineux (signe spécifique de l'hypercholestérolémie familiale)
- Maladie athéroscléreuse prématurée (homme <55 ans, Femme < 60 ans)
- Des antécédents familiaux de maladie athéroscléreuse prématurée ou d'hyperlipidémie sévère
- Cholestérol sanguin > 1,9 g/L (4,9 mmol/L)

## 1. Exploration d'anomalie lipidique

Afin de confirmer la présence d'une dyslipidémie, un bilan lipidique simple est réalisé en première intention à partir du sérum. En effet, l'**exploration d'une anomalie lipidique (EAL)** correspond dans un premier à déterminer le taux de cholestérol total (CT) et le taux de triglycérides (TG). Compte tenu de leur présence dans toutes les lipoprotéines, mais en proportions différentes, leurs taux permettront d'orienter vers un type de dyslipoprotéinémie.

Afin d'évaluer le risque athérogène, il sera nécessaire de connaître la proportion de LDL et de HDL dans le sang. Pour cela, on utilise la **formule de Friedewald** (48) :

$$LDL\text{-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - HDL\text{-cholestérol (g/l)} - \text{triglycérides (g/l)} / 5$$

Ou

$$LDL\text{-cholestérol (mmol/L)} = \text{cholestérol total (mmol/L)} - HDL\text{-cholestérol (mmol/L)} - \text{triglycérides (mmol/L)} / 2,2$$

Cette formule est valable que si le taux de Tg est inférieur à 3,4 g/L

Les dosages des apolipoprotéines A1, B et de la Lp (a) ainsi qu'un lipoprotéinogramme peuvent être effectués en complément dans certains cas en particulier lors d'hypertriglycéridémies importantes ou dans certaines interprétations difficiles.

Ces dosages complémentaires seront développés un peu plus loin dans ce chapitre.

Pour aller plus loin, le profil lipidique d'un patient peut varier pendant 30 jours après un infarctus du myocarde aigu. Cependant, 24 heures suivant un infarctus du myocarde, les résultats sont assez fiables pour initier la prise en charge du patient (22).

## 2. Conditions de prélèvement

Pour réaliser un bilan lipidique ou une exploration d'une anomalie lipidique (EAL), le patient doit respecter quelques indications avant le prélèvement sanguin (11,46,49) :

- Le prélèvement doit être réalisé à jeun de 12 heures



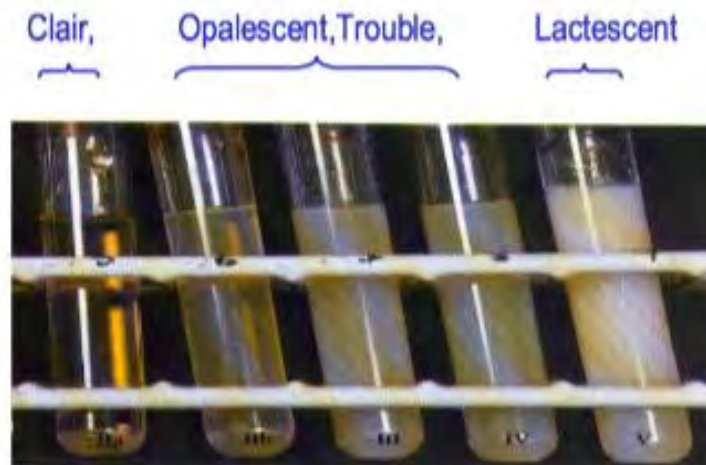
- Sous régime normal et sans prise d'alcool
- Eviter la prise de médicament qui interfère dans le métabolisme lipidique
- Absence de pathologie durant les 2 ou 3 mois précédant le prélèvement (infection, intervention chirurgicale...) car les taux de TG et les lipoprotéines (a) augmentent et le taux de cholestérol diminue lors d'un état inflammatoire (22).
- Eviter de fumer
- A distance d'une grossesse
- En cas d'accident cardiovasculaire, le patient doit réaliser le prélèvement 24 heures après l'événement.

Le bilan lipidique sera répété 2 à 3 fois avec un mois d'intervalle environ avant la mise en place d'un traitement si les taux de lipides sont élevés.

### **3. Aspect du sérum**

L'aspect du sérum après le prélèvement est systématiquement analysé. Son interprétation permet de typer certaines dyslipoprotéïnémies ou d'éviter une erreur de diagnostic à la suite des autres tests. Par ailleurs, l'aspect du sérum varie en fonction de la proportion de chaque lipoprotéine. Les HDL et les LDL ne modifient pas la limpidité du sérum du fait de leur petite taille. A l'opposé, les chylomicrons et les VLDL, en quantité élevée, apportent un aspect trouble du sérum du fait de leur grande taille. Ainsi, un sérum opalescent ou lactescent peut signifier une augmentation du taux de VLDL et/ou de chylomicrons. Afin de déterminer la présence ou non d'une augmentation de chylomicrons, un test de crémage est alors réalisé. La réalisation de ce test est très simple. Le sérum est conservé 24 heures à +4. De par leur faible densité, les chylomicrons se retrouvent spontanément à la surface du sérum. D'autre part, un aspect de sérum clair peut traduire un bilan lipidique normal ou une augmentation du taux de LDL ou des HDL. En outre, l'aspect du sérum permet d'assurer la valeur cohérente des triglycérides. En effet, l'aspect limpide ne peut en aucun cas traduire une hypertriglycéridémie importante ( $< 3$  g/L ou  $3,45$  mmol/L) puisque les triglycérides sont présents en majorité dans les VLDL et

les chylomicrons. On peut retrouver sur la figure 14, les différents aspects d'un



sérum en fonction de la proportion de lipoprotéines.

*Figure 14 : Les différents aspect du sérum (50)*



*Figure 15 : Test de crémage (51)*

#### **4. Dosage sanguin**

- **Dosage du cholestérol total**

Au quotidien, le cholestérol total est dosé dans les laboratoires d'analyses médicales par des méthodes enzymatiques qui utilisent une estérase et une oxydase. La cholestérol estérase permet l'hydrolyse des esters du cholestérol puis la cholestérol oxydase réalise l'oxydation du cholestérol non estérifié. Le résultat de ce processus

enzymatique donne la formation de peroxyde d'hydrogène. Ensuite, une quantification du peroxyde d'hydrogène est effectuée grâce à une peroxydase et un chromogène phénolique par la méthode de Trinder. Cette méthode permet d'avoir des résultats assez proches de la technique de chromatographie gaz/liquide utilisant une colonne capillaire (méthode de référence de séparation) (48).

- **Dosage des triglycérides**

Le dosage des triglycérides se fait aussi par des méthodes enzymatiques qui reposent sur la mesure de la quantité de glycérol libéré après action d'une lipase.

Le taux de LDL-c cible varie en fonction de chaque patient et de la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire. Une révélation du dosage peut se faire par deux méthodes :

- Par mesure de l'absorbance à 340 nm après action d'une glycérol-déshydrogénase en présence de NADH, H<sup>+</sup>
- Par mesure colorimétrique après action d'une glycérol kinase suivie d'un glycérol phosphate oxydase produisant la formation de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier sera révélé par la réaction de Trinder.

Cette méthode peut être biaisée lorsque la quantité de glycérol libre est anormalement élevée (déficit congénital en glycérol kinase, trouble du rythme cardiaque, diabète, la prise d'héparine ou le jeûne).

- **Dosage de HDL-c**

La méthode par précipitation des lipoprotéines pour le dosage des HDL-c est une méthode simple, peu coûteuse et fiable. C'est donc pour cela qu'elle est la méthode la plus utilisée pour le dosage de HDL-c. Les agents précipitants qu'on retrouve sont l'héparine/Ca<sup>2+</sup> ou Mg<sup>2+</sup>, le sulfate de dextrane/ Ca<sup>2+</sup> ou Mg<sup>2+</sup>, l'acide phosphotungstique/ Mg<sup>2+</sup>...). L'agent recommandé pour la précipitation est l'acide phosphotungstique/Mg<sup>2+</sup>). La limite de la validité de cette technique est une valeur de triglycéridémie inférieure à 4 mmol/L. En effet, le surnageant de précipitation devient opalescent ou lactescent entraînant une impossibilité de lecture de résultat.

De plus, la reproductibilité de cette technique n'est pas satisfaisante à cause d'étapes manuelles ce qui a amené la création de nouvelle méthode pour un dosage de HDL-c direct. Cette méthode permet, dans un premier temps, de masquer l'accessibilité des lipoprotéines possédant l'apo B (chylomicrons, VLDL et LDL) grâce à un premier réactif (détergent ou anticorps anti-apo B) et ensuite un second réactif est utilisé qui réagit avec le cholestérol des HDL-c (48,52).

- **Dosage de LDL-c**

Le taux de LDL-c est généralement calculé par la formule de Friedewald. Mais, ce calcul est valide seulement si les TG < 4 mmol/L et si absence de chylomicrons. Lorsque le taux de TG > 4 mmol/L, une technique enzymatique est réalisée avec un premier réactif qui permet de masquer certaines lipoprotéines (chylomicrons, VLDL et HDL) qui permet l'accessibilité du deuxième réactif qui permet de doser le cholestérol des LDL-c. La méthode de dosage de l'apo-B par méthode immunologique permet de doser aussi le LDL-c. La formule de Planella est alors utilisée :  $LDL-C \text{ en mmol/l} = \text{cholestérol (mmol/l)} \times 0,41 - \text{triglycérides (mmol/l)} \times 0,32 + \text{ApoB (g/l)} \times 1,7$  (48,52,53)

## 5. Résultats

Selon le site Ameli (site de l'assurance maladie française), les patients n'ayant pas de risque cardiovasculaire doivent avoir des taux lipidiques normaux correspondant aux taux suivants (37,49) :

- Cholestérol total : 1,6 à 2 g/L (4,10 à 5,2 mmol/L),
- LDL-cholestérol inférieur à 1,6 g/L (4,1 mmol/L),
- HDL-cholestérol supérieur à 0,4 g/L (1 mmol/L) chez l'homme et supérieur à 0,5 g/L (1,3 mmol/L) chez la femme
- Triglycérides : 0,35 à 1,5 g/l (0,40 à 1,70 mmol/L).

*La conversion de mmol/L en g/L est : cholestérol x 0,387 et TG x 0,875 (54)*

➤ **Examens complémentaires**

• **Apolipoprotéines spécifiques**

Dans le cadre d'une exploration d'anomalie lipidique, des examens complémentaires peuvent démarrer :

- Dosage de l'Apo B
- Dosage de l'Apo A1
- Dosage de la Lp(a) et de l'Apo-(a)

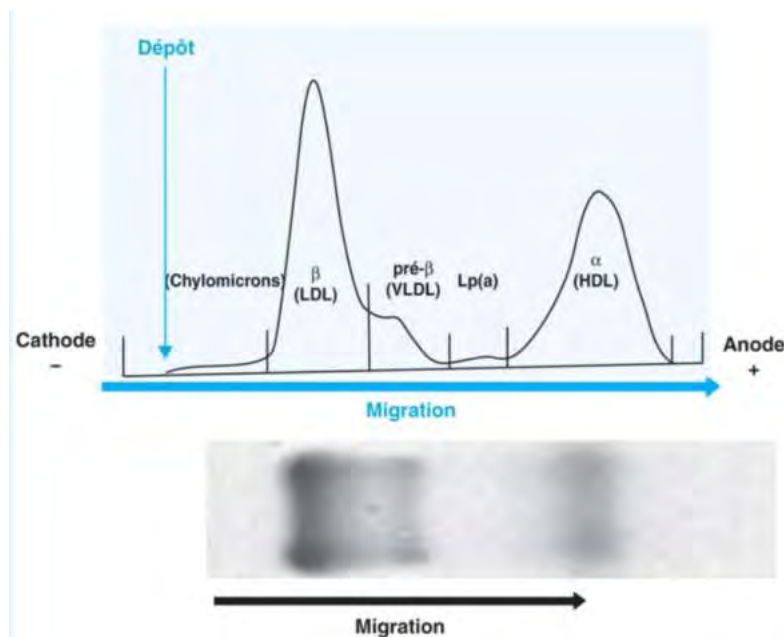
L'Apo A1 et l'Apo B sont des marqueurs spécifiques respectivement des HDL et des LDL/VLDL. Des méthodes immunologiques permettent de quantifier l'Apo A1 et l'Apo B. Ces techniques sont réalisées dans un milieu liquide avec lecture turbidimétrique ou néphélométrique par mesure automatisée (formation d'un trouble). Ainsi, le dosage de l'apo B est conseillé si le taux de TG est supérieur à 3,4g/L (3,9 mmol/L), lors d'anomalie génétique rare ou pour mieux évaluer le risque athéromateux. Le dosage de l'apo A1 est indiqué lorsque le taux de HDL-c est bas (< 0,30 g/L ou 0,77 mmol/L), lors d'anomalie génétique rare ou pour mieux évaluer le risque athéromateux.

La lipoprotéine Lp(a) est un marqueur majeur de risque athérogène lorsque sa concentration plasmatique est supérieur à 0,30 g/L. La Lp(a) est une forme anormale du LDL. Le dosage de Lp(a) se fait par une méthode immunologique utilisant des anticorps anti-apo(a) spécifiques de cette lipoprotéine. En dehors de l'évaluation du facteur de risque cardiovasculaire, cette méthode permet une évaluation plus exacte du taux de LDL-c (48,52)

• **Lipoprotéinogramme**

Le lipoprotéinogramme correspond à une électrophorèse des lipoprotéines. Cette méthode permet de séparer les lipoprotéines en fonction de leurs charges et révèle une coloration spécifique des lipides. Il s'agit d'une analyse qualitative ou pseudo

quantitative des lipoprotéines. Cette méthode permet de quantifier la concentration de lipide et non des lipoprotéines. L'intérêt du lipidogramme est d'aider aux



interprétations délicates lors d'exploration d'anomalie lipidique notamment en cas d'hypertriglycéridémie, pour la mise en évidence d'IDL (« Broad bêta », bande spécifique des IDL) et de lipoprotéines particulières comme les Lp(a).

*Figure 16 : Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique sur gel d'agarose et coloration par le Noir Soudan (55)*

### ➤ Recherche d'hyperlipidémie secondaire

Avant de prendre en charge et d'annoncer un diagnostic, il est nécessaire d'écarter l'hypothèse d'hyperlipidémie secondaire (32). Les dyslipidémies secondaires sont le plus souvent des pathologies qui ressemblent aux types IIb et IV, parfois au type IIa ou V.

- Les causes iatrogènes (œstrogène de synthèse, corticoïdes, dérivé de la vitamine A (rétinoïdes), diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants non sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque, et les antirétroviraux) qui seront recherchés lors de l'entretien avec le patient après le dépistage (22,52).
- La grossesse peut amener une hyperœstrogénie et, comme les pilules oestroprogestatives, augmente le taux de cholestérol total (HDL-c et LDL-c) mais surtout une augmentation du taux de TG (augmentation synthèse de

VLDL). Le bilan lipidique pour les femmes enceintes est réalisé en général avant ou après la grossesse (57,58).

- L'hypothyroïdie peut entraîner une augmentation des LDL-cholestérol et du cholestérol total en fonction des prédispositions génétiques de chacun. Il est donc nécessaire de faire un dosage de TSH en complément du dosage des lipides
- Le diabète est souvent la cause d'une hyperlipidémie. Le dosage de la glycémie est, dans tous les cas, un paramètre indispensable puisqu'il est nécessaire pour l'évaluation des risques cardiovasculaires.
- L'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique peuvent amener à des hausses du taux de TG, une diminution de l'HDL- c et des taux de cholestérol et de LDL-c normaux. Le dosage de la créatininémie et de la protéinurie n'est pas systématique pour toutes les tranches d'âge.
- L'intoxication éthylique chronique, qui entraîne fréquemment des augmentations des TG (production VLDL augmentée), voire des CM (catabolisme diminué)
- Des causes plus rares comme la cholestase, le syndrome de Cushing, l'acromégalie, les dysglobulinémies, les glycogénoses, les porphyries et le SIDA (11).

**Partie 3 :**

**Nouvelles recommandations en  
cardiologie et prise en charge des  
dyslipidémies en 2022**



## **Partie 3 : Nouvelles recommandations en cardiologie et prise en charge des dyslipidémies en 2022**

### **3.1: Evaluation du risque cardiovasculaire**

Avant toute prise en charge, les professionnels de santé doivent évaluer le risque de manifestations cardiovasculaires. Des lignes directrices sont mises en place en Europe dans le but d'aider les professionnels de la santé à sélectionner les meilleures stratégies de prise en charge pour un patient individuel atteint d'une affection donnée. Un grand nombre de lignes directrices ont été publiées ces dernières années par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et par la Société Européenne de l'athérosclérose (EAS) ainsi que d'autres sociétés et d'organismes. Ceci a été élaboré pour les professionnels de la santé afin de faciliter une communication éclairée avec les personnes au sujet de leur risque cardiovasculaire et des avantages de modifier précocement leur risque cardiovasculaire.

Toutes les lignes directrices actuelles sur la prévention des maladies cardiovasculaires dans la pratique clinique recommandent l'évaluation du risque total de maladie coronarienne ou cardiovasculaire. En effet, les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses sont généralement dues à certains facteurs de risque et la prévention chez une personne donnée doit être adaptée à sa situation. Plus le risque total de maladie cardiovasculaire est élevé, plus l'action doit être intense.

De nombreux outils ont été créés afin d'évaluer ce risque total de maladie cardiovasculaire, parmi lesquels :

- Le modèle de Framingham est le score le plus utilisé dans le monde pour calculer le risque cardiovasculaire léthal sur 10 ans. Il tient compte du sexe, de l'âge (20 - 79 ans), du taux de cholestérol total, du taux de HDL-C, du tabagisme, du diabète, de la pression artérielle systolique. Chaque facteur détermine un nombre de points et ainsi attribuer un niveau de risque cardiovasculaire (59).

- SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) est une alternative européenne qui prend en compte les disparités ethniques. Il utilise les mêmes facteurs de risque que le modèle Framingham sauf le taux de HDL-C, la présence de diabète ou non et l'âge inférieur à 40 ans et supérieur à 75 ans (60).
- ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network) intègre dans son modèle la défavorisation sociale et les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaire en plus des facteurs de risque classiques. Ce modèle est utilisé en Ecosse mais il peut tout à fait s'adapter aux autres pays (61).
- CAC (Coronary Artery Calcium) score correspond à la mesure en tomodensitométrie non injectée, permettant de révéler les plaques d'athérome calcifié. En 2019, ce score prend une place importante dans les recommandations en cardiologie. Des études ont démontré sa corrélation entre son score et la survenue de coronaropathie. De plus, il permet de conditionner la prescription des statines (62,63).

- Le " SCORE"

En France, on utilise plutôt le modèle de SCORE car il peut être recalibré en fonction du type de population. Il est établi et réévalué par l'ESC et l'EAS régulièrement. Ce dernier permet d'évaluer le risque cumulé sur 10 ans d'un premier évènement athéromateux mortel (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou autres maladies artérielles occlusives, mort cardiaque subite) (64).

On retrouve des tableaux qui calculent le risque de manifestation cardiovasculaire mortelle en fonction de facteurs de risque principaux (Figure 12):

- Âge
- Sexe
- Tabagisme
- Tension artérielle systolique
- Cholestérol total

Le risque cardiovasculaire calculé avec le modèle SCORE varie en fonction des pays. Des tableaux diffèrent en fonction du niveau de risque de chaque pays. La France se trouve dans la catégorie des pays à faible niveau de risque cardiovasculaire (65).

Pour les immigrés, un facteur de correction est appliqué :

- Asie du Sud : x 1,4
- Afrique sub-saharienne ou Caraïbes : x 1,3
- Asie de l'Ouest : x 1,2
- Afrique du Nord : x 0,9
- Asie de l'Est ou Amérique du Sud : x 0,7

Le calcul de ce SCORE est modulé par d'autres facteurs de risque à prendre en compte (11) :

- Les conditions socio-économiques
- L'obésité
- La sédentarité
- Les affections auto-immunes et inflammatoires
- Les affections cardiaques et rénale
- Les atteintes psychiques
- Le stress social
- Le SIDA et ses traitements
- Le syndrome de l'apnée du sommeil

En revanche, ce tableau ne s'applique pas aux patients ayant déjà eu un accident cardiovasculaire, un diabète, une maladie rénale chronique, une hypercholestérolémie familiale ou des niveaux très élevés de facteurs de risque individuels. En effet, ces personnes sont déjà à plus ou moins haut risque. Ils auront des conseils et des traitements intensifs sur leur facteur de risque.

En fonction de la valeur du SCORE et/ou de ces antécédents, différents niveaux de risque ont été définis (tableau 3). Lorsque le niveau de risque est défini, un objectif thérapeutique est alors établi (tableau 4).

Pour décrypter les figures 17 et 18 (SCORE 2016 et 2019, respectivement), il faut le comprendre comme un tableau croisé dynamique. On retrouve deux colonnes (homme et femme) qui sont-elles même divisées en deux colonnes (fumeur ou non-fumeur). Ensuite, ces quatre colonnes sont subdivisées en cinq, sous forme de grand carré, en fonction de l'âge. Puis, on retrouve au sein de ces carrés en abscisse, le cholestérol total et en ordonnée la pression artérielle systolique. Et enfin, en fonction de la couleur, on détermine le niveau de risque de la personne (ex : rouge foncé = haut risque et vert foncé= risque très faible)

*Exemple : Monsieur Dupont, 60 ans, fumeur actif depuis 20 ans, son médecin lui propose de faire un bilan complet. Sa tension artérielle est de 160/80 et son taux de cholestérol total est de 250 mg/dL (soit 7 mmol/L). On peut observer que le risque de manifestation cardiovasculaire mortelle à 10 ans pour M. Dupont est de 11 %.*

Le dernier SCORE a été édité en 2019. Par rapport à celui de 2016, des nouvelles tranches d'âge sont apparues. Effectivement, le SCORE 2016 ne s'applique pas sur les adultes jeunes (avant 40 ans chez l'homme et avant 50 ans chez la femme et chez les personnes âgées de plus de 65 ans car elles correspondent à une population trop hétérogène°. Le SCORE 2019 a permis de créer de nouvelles tranches d'âge, 40 et 70 ans, et l'ajout de nouveaux facteurs de risque (Figure 18) (66). Par ailleurs, le SCORE 2019 ne s'applique toujours pas aux jeunes populations et aux personnes de plus de 75 ans. En effet, il existe des tableaux spécifiques pour ces populations pour éviter de les surtraiter (64).

D'autre part, l'appel à l'imagerie pour détecter les plaques d'athérome au niveau des vaisseaux périphériques a été mis en place pour repérer précocement les patients à risque (67).

Lorsque le score et le taux de LDL-cholestérol sont définis, le médecin détermine les modalités de prise en charge du patient.

Le tableau 6 indique les stratégies d'intervention en fonction du SCORE (*Total CV risk*) et du taux de LDL-c avant traitement (*untreated LDL-c levels*). Pour lire ce tableau, dans un premier temps, il faut déterminer si on est dans le cadre d'une prévention primaire (*primary prevention*) ou secondaire (*secondary prevention*).

Dans le cadre d'une intervention secondaire, le patient est classé directement dans un niveau de SCORE très élevé. De plus, en fonction de son taux de LDL-c (*untreated LDL-c levels*), ce patient peut suivre deux cas de figure :

- Si LDL-c < 1,4 g/L (5.5 mmol/L) : recommandations hygiéno-diététiques en envisageant un traitement hypolipidémiant si le taux de LDL-c n'est pas contrôlé (*Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled*).

- Si LDL-c > 1,4 g/L (5.5 mmol/L) : modification de l'hygiène de vie associé à traitement hypolipidémiant (*Lifestyle intervention and concomitant drug intervention*)

D'autre part, on peut constater qu'en prévention primaire, quatre SCORE peuvent être identifiés : risque faible (*Low risk*), risque modéré (*moderate risk*), haut risque (*high-risk*) et très haut risque (*very-high-risk*). Comme précédemment en fonction du taux de LDL-c et du SCORE, les stratégies d'intervention sont différentes :

- En vert\* : modification de l'hygiène de vie (*Lifestyle advice*)

- En jaune\* : modification de l'hygiène de vie associé à traitement hypolipidémiant (*Lifestyle intervention and concomitant drug intervention*)

- En rouge\* : modification de l'hygiène de vie associé à traitement hypolipidémiant (*Lifestyle intervention and concomitant drug intervention*)

Enfin, après avoir défini la stratégie thérapeutique, le médecin présente au patient son objectif de LDL-c.

Ces objectifs sont revus à la baisse en 2019 par rapport à ceux de 2016 (tableau 4 et 8). En effet, pour un niveau de risque élevé, l'objectif de LDL-cholestérol est descendu à 0,55 g/L (1,4 mmol/L) par rapport à 0,70 g/L (1,8 mmol/L) en 2016. D'autre part, si un patient a un objectif de LDL-cholestérol à 0.55 g/L (1,4 mmol/L) sous traitement et que le patient a alors un événement cardiovasculaire, les médecins peuvent diminuer de moitié l'objectif du taux de LDL-cholestérol (68,69).

\*Couleur correspondant au figure 17

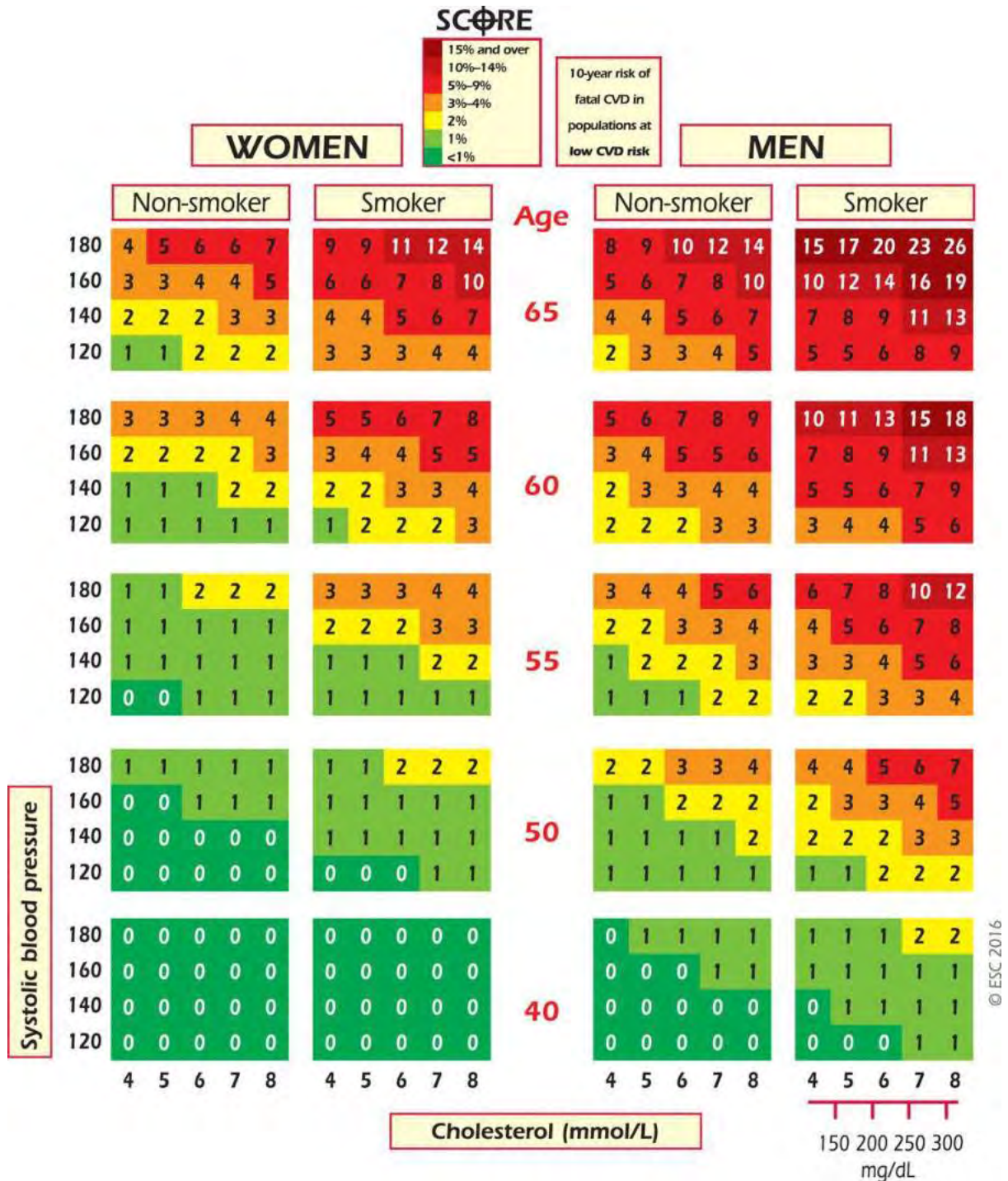


Figure 17 : SCORE 2016 : risque sur 10 ans de maladie cardiovasculaire mortelle (CVD) dans les populations à faible risque de MCV basé sur différents facteurs de risque (âge, sexe, tabagisme, pression artérielle systolique, cholestérol total) (64)

Niveau de risque cardio-vasculaire	
<b>Très élevé</b>	SCORE $\geq$ 10 %
	Insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
	Maladie CV documentée : antécédents d'IDM, de syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire ou artérielle, AVC, AIT, anévrisme aortique et AOMI (Prévention secondaire)
	Diabètes avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une complication macro ou micro-vasculaire, dont une protéinurie ;</li> <li>- ou un facteur majeur de risque CV associé (tabagisme, hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie)</li> </ul>
<b>Élevé</b>	5 % $\leq$ SCORE < 10 %
	Insuffisance rénale chronique modérée (DFG : 30-59 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
	Un facteur majeur de risque CV nettement augmenté, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une hyper-cholestérolémie totale &gt; 3,1g/L (8 mmol/L) ;</li> <li>- ou une hypertension artérielle <math>\geq</math> 180/110 mm Hg</li> </ul>
	Les autres diabètes, à l'exception des individus jeunes avec un diabète de type 1 et sans autres facteurs majeurs de risque CV qui peuvent être considérés comme à risque modéré ou faible
<b>Modéré</b>	1 % $\leq$ SCORE < 5 %
<b>Faible</b>	SCORE < 1 %

*Tableau 3 : Niveaux de risque cardiovasculaire en fonction de différents antécédents et de facteurs de risque cardiovasculaire (SCORE 2016) (70)*

**Tableau II. Objectifs de LDL-cholestérol (LDL-C) en fonction du niveau de risque cardiovasculaire.**

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL-C	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipidémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipidémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipidémiant
Très élevé	< 0,7 g/L (1,8 mmol/L)		

*Tableau 4 : Objectifs de LDL cholestérol et interventions thérapeutiques en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (SCORE 2016) (71)*



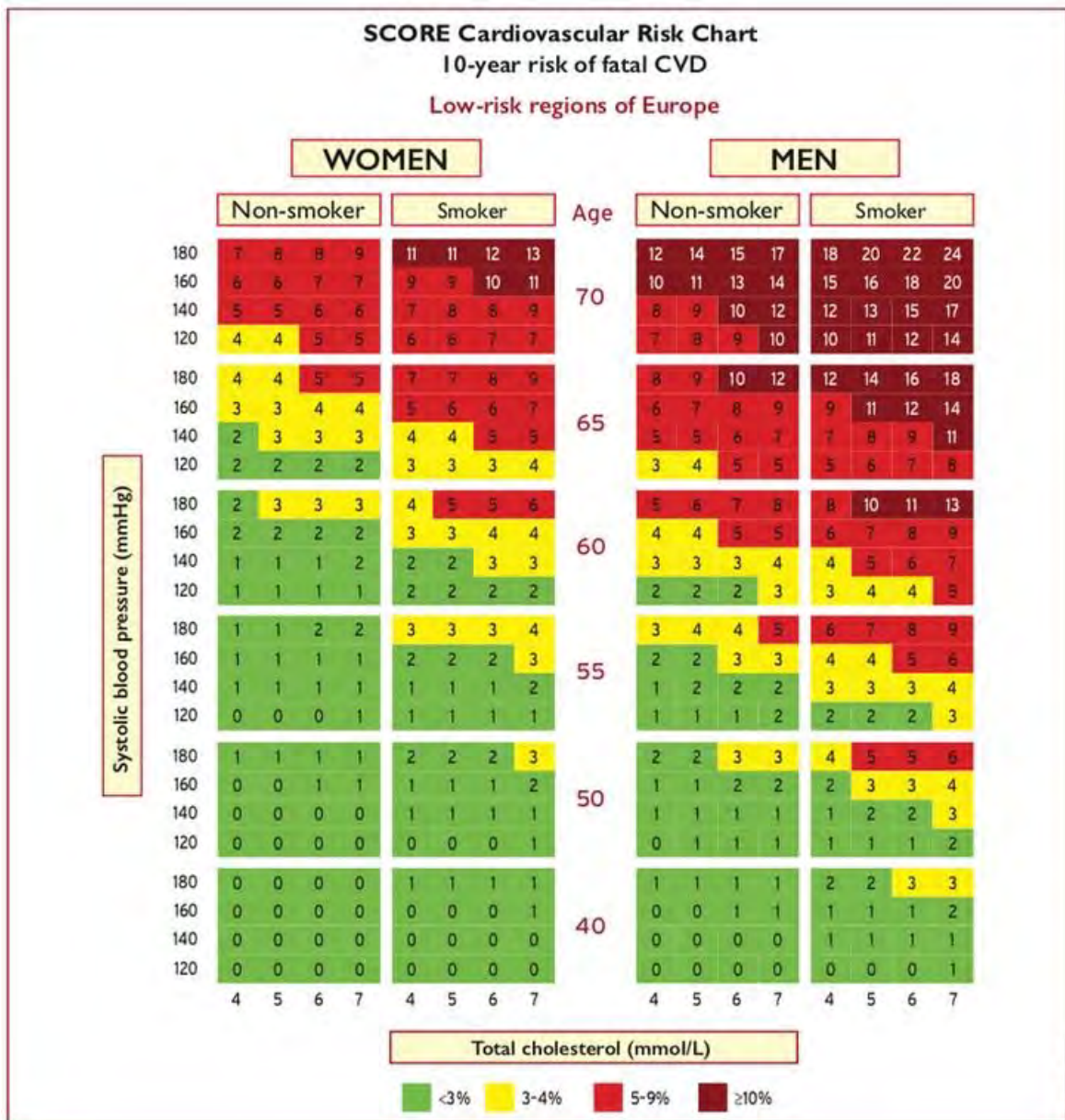


Figure 18 : SCORE 2019 : risque sur 10 ans de maladie cardiovasculaire mortelle (CVD) dans les populations à faible risque de MCV basé sur différents facteurs de risque (âge, sexe, tabagisme, pression artérielle systolique, cholestérol total). Les couleurs correspondent aux pourcentages de risque cardio-vasculaire (vert : < 3%, jaune : 3-4 %, rouge : 5-9 %, rouge foncé: ≥ 10%) (66)



<b>TRES HAUT RISQUE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Athérosclérose</b> documenté, clinique ou sans équivoque sur l'imagerie. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Athérosclérose documentée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCA (IM ou angor instable) - Angor stable</li> <li>• Revascularisation coronaire (PCI, pontage coronaire) ou autres revascularisations artérielles</li> <li>• AVC et AIT</li> <li>• AOMI</li> </ul> </li> <li>- Athérosclérose documentée sans équivoque sur l'imagerie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie coronarienne avec deux artères épicaudiques majeures présentant une sténose &gt; 50%.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>2. Diabète <b>AVEC</b> atteinte d'organes cibles (<i>micro-albuminurie, rétinopathie ou neuropathie</i>)  <b>OU</b> Diabète avec ≥ 3 facteurs de risque  <b>OU</b> Diabète de type 1 évoluant depuis plus de 20 ans</li> <li>3. Insuffisance rénale <b>sévère</b> (DFG &lt; 30 mL /min /1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>4. Un SCORE calculé ≥ 10%</li> <li>5. FH avec athérosclérose (cf supra) ou avec un autre facteur de risque majeur</li> </ol>
<b>HAUT RISQUE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cholestérol total &gt; 3.10 g/L, LCLc &gt; 1.9g/L ou HTA ≥ 180/110 mmHg</li> <li>2. FH sans autre facteur de risque majeur</li> <li>3. Diabète <b>SANS</b> atteinte d'organes cibles  <b>OU</b> Diabète évoluant depuis plus de 10 ans  <b>OU</b> Diabète avec ≥ 1 facteurs de risque</li> <li>4. Insuffisance rénale <b>modérée</b> (30 &gt; DFG &lt; 60 mL /min /1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>5. Un SCORE calculé entre 5 à 10%</li> </ol>
<b>RISQUE MODERE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabète de type 1 &lt; 35 ans évoluant depuis moins de 10 ans  <b>OU</b> diabète de type 2 &lt; 50 ans évoluant depuis moins de 10 ans</li> <li>2. Un SCORE calculé entre 1 à 5%</li> </ol>
<b>RISQUE FAIBLE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un SCORE &lt; 1%</li> </ol>

Tableau 5 : Niveaux de risque cardiovasculaire SCORE 2019 (66)

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Tableau 6 : Stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire et selon le taux de LDL cholestérol en 2019 (66)

ÉVALUATION DES RISQUES	TRÈS HAUT RISQUE	HAUT RISQUE	RISQUE MODÉRÉ	RISQUE FAIBLE
Historique cardio-vasculaire	MCVA (clinique/magerie)	-	-	-
Diabète	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atteinte d'organe (microalbuminurie, rétinopathie ou neuropathie)</li> <li>≥ 3 facteurs de risque majeurs</li> <li>DT1 depuis &gt; 20 ans</li> </ul>	Sans atteinte d'organe mais avec <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 facteur de risque ou</li> <li>Depuis ≥ 10 ans (DT1 ou DT2)</li> </ul>	Patients jeunes <ul style="list-style-type: none"> <li>DT1 &lt; 35 ans</li> <li>DT2 &lt; 50 ans avec durée du diabète de moins de 10 ans sans autre facteur de risque</li> </ul>	-
Fonction rénale	eGFR < 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	eGFR 30 – 59 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	-	-
Facteur hérité	HF & MCVA ou un autre facteur de risque majeur	HF sans autre facteur de risque majeur	-	-
Facteur de risque isolé	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>PA &gt; 180/110 mmHg</li> <li>CT &gt; 310 mg/dL</li> <li>LDL-C &gt; 190 mg/dL</li> </ul>	-	-
SCORE	≥ 10 %	≥ 5 % et < 10 %	≥ 1 % et < 5 %	< 1 %
	➤	➤	➤	➤
<b>LDL-C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 40 mg/dL** Classe Ib</li> <li>&lt; 55 mg/dL ET ≥ 50 % réduction* Classe I</li> </ul>	< 70 mg/dL ET ≥ 50 % réduction* Classe I	< 100 mg/dL Classe IIa	< 116 mg/dL Classe IIb
Non-HDL-C ou ApoB	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 85 mg/dL</li> <li>&lt; 65 mg/dL</li> </ul>	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	< 100 mg/dL
Intervention	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Changement de mode de vie ET statine de haute intensité</li> <li>2. EZETIMIBE</li> <li>3. Inhibiteur PCSK9</li> </ol> Les taux de lipides doivent être réévalués 4 à 6 semaines après le SCA.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Changement de mode de vie</li> <li>2. Statine de haute intensité</li> <li>3. EZETIMIBE</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Changement de mode de vie</li> <li>2. Statine</li> </ol>	Conseils sur le mode de vie

MCVA: Maladie Cardiovasculaire Athérosclérotique\*\* par rapport à la valeur non traitée/ PA: Pression Artérielle/CT: Cholestérol Total/DT1: Diabète de Type 1/DT2: Diabète de Type 2/ HF: Hypercholestérolémie Familiale/ SCA : Syndrome Coronarien Aigu; \* : voir texte

Tableau 7 : Récapitulatif de la prise en charge en fonction du niveau de risque et de l'objectif du taux de LDL cholestérol en 2019 (72)

En outre, les nouvelles cibles de LDL- cholestérol sont :

Niveaux de risque	Objectifs en LDL-c
Patient à très haut risque	0.55 g/L (voir 0.40 g/L) (1,4 mmol/L)
Patient à haut risque	< 0.7 g/L (< 1,8 mmol/L)
Patient à risque modéré	< 1 g/L (< 2,6 mmol/L)
Patient à faible risque	< 1.16 g/L (< 3,0 mmol/L)

### **3.2 Prise en charge des dyslipidémies**

Lorsque le niveau de risque est déterminé, une prise en charge diététique et/ou médicamenteuse peut être débutée.

Dans certains cas, les traitements médicamenteux peuvent être initiés en même temps que la mise en place des règles hygiéno-diététiques.



Stratification du risque cardiovasculaire	Seuil de LDLc où l'initiation est possible	Seuil de LDLc où l'initiation est obligatoire
<b>TRES HAUT RISQUE</b>	Toujours initier un hypolipémiant	Prévention primaire > 0.77g/L Prévention secondaire > 0.55g/L
<b>HAUT RISQUE</b>	1.00 à 1.70 g/L	> 1.00 g/L
<b>RISQUE MODÉRÉE</b>	1.00 à 1.90 g/L	> 1.90g/L
<b>RISQUE FAIBLE</b>	1.15 à 1.90 g/L	> 1.90g/L

*Tableau 8 : Seuil de LDL cholestérol pour lequel l'initiation d'un traitement médicamenteux est nécessaire ou obligatoire en fonction des facteurs du risque d'un patient selon les recommandations 2019 (73)*

Chez les patients à risque cardiovasculaire faible et modéré, la mise en place d'hypolipémiant est obligatoire en cas de LDL-c > 1,90g/L (4,9 mmol/L).

Chez les patients à haut risque, le traitement médicamenteux doit être initié lorsque le taux de LDL-c dépasse 1 g/L (2,6 mmol/L). Et pour les très hauts risques, l'initiation de traitement médicamenteux est systématique (73).

Par ailleurs, pour tout niveau de risque, un changement de mode de vie doit être débuté dans un premier temps.

### **3.2.1 Modification du mode vie et conseils diététiques**

Actuellement, il est recommandé en présence de toute anomalie lipidique ou de tout facteur de risque une modification du mode de vie du patient. Pour cela, les professionnels de santé vont expliquer aux patients comment réduire leur taux de cholestérol et de TG simplement en changeant leurs habitudes alimentaires, leurs activités physiques (ou niveaux d'activité) et en réduisant les facteurs de risque cardio-vasculaire.

#### ➤ **“Mauvaise” alimentation VS alimentation “saine”**

Dans un premier temps, il faut expliquer au patient que le but de cette prise en charge n'est pas de se frustrer. Il est important d'avoir une alimentation variée et promouvoir l'alimentation du type **“Régime alimentaire méditerranéen”** (11).

Mais, il est essentiel de limiter ou supprimer certaines habitudes alimentaires. Le grignotage sucré doit être banni des habitudes du patient (confiserie, sucre, gâteau,

biscuit sucré, boisson sucrée...) ainsi que les produits trop gras (friture, panure, beignets et huiles de cuisson, plat de fromage, feuilletés...) (74).

On limite l'apport de cholestérol en réduisant, sans supprimer, la consommation de :

- Œuf
- Abats
- Crustacés
- Fromage

On limite aussi l'apport d'acide gras saturé :

- Viande rouge
- Charcuterie
- Produit laitier entier
- Sauce
- Viennoiseries

Les plats cuisinés et les restaurants rapides sont à restreindre.

On favorise plutôt (75) :

- Aliment riche en fibre (5 fruits et légumes par jour)
- Viande blanche
- Laitage ½ écrémé
- Acide gras mono insaturés (huile d'olive)
- Acide gras poly insaturés (huile de colza, tournesol)
- Omega 3 et 6 (graine de chia, pavot, sésame, fruit à coque, poisson)
- Céréale complet (féculent complet, pain complet)

On privilégie la cuisine au grill pour les viandes et le poisson et à la vapeur pour les légumes.

### ➤ **Les activités physiques conseillés**

Selon l’OMS (Organisme Mondial de la Santé), en 2020, pour les personnes atteintes d’affections de longue durée, il est recommandé de faire 300 minutes d’activité aérobique d’intensité modérée et 150 minutes d’activité aérobique d’intensité



soutenue par semaine (76).

*Figure 19 : Activités recommandées selon l’OMS (76)*

Ces activités doivent être bien sûr adaptées aux patients en fonction de leurs capacités. Il est essentiel de commencer par de petites quantités d’activité physique et d’augmenter la fréquence et l’intensité progressivement. Pour toute personne, il est essentiel de limiter la sédentarité et de faire une activité physique de 30 à 60 min par jour (66).

### ➤ **Les facteurs risques modifiables à supprimer**

Pour éviter tout événement cardio-vasculaire, les différents facteurs de risque modifiables doivent être éliminés :

- **L’alcool**

Pour la prise en charge de l’alcoolisme, une équipe pluridisciplinaire (addictologue, psychologue...) s’occupe du patient (77).

Un numéro vert est dédié à ces patients : 0 980 980 930 (78).

- **Tabac**

Selon la consommation de tabac, une prise en charge pluridisciplinaire peut être mise en place. En pharmacie, Il existe de nombreuses formes de prévention autour du tabac (Flyers, affiche publicitaire, événements “Un mois sans tabac”...). L’arrêt doit être progressif. Cet arrêt peut être accompagné par des substituts nicotiques (patch, gomme, pastille) ou des plantes (verveine, millepertuis...) qu’on peut retrouver en pharmacie. Toutes les informations pour arrêter le tabac se trouvent sur [www.tabac-info-service.fr/](http://www.tabac-info-service.fr/) (79).

- **L’obésité**

L’objectif est d’atteindre un IMC normal (18,5 - 24,9) selon la HAS. Le tour de taille doit être <94cm pour les hommes et <80 cm pour les femmes (80,86).

	Classe de l'obésité	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Poids normal		18,5 - 24,9
Surpoids		25,0 - 29,9
	I. modérée	30,0 - 34,9
Obésité	II. sévère	35,0 - 39,9
	III. morbide	≥ 40

*Tableau 9 : Classification du surpoids et de l’obésité en fonction de l’IMC selon l’HAS (80)*

- **Le diabète**

Pour les patients dyslipidémiques ayant du diabète de type 2 associé, des traitements spécifiques pour le diabète sont mis en place si la modification du mode de vie est insuffisante. En général, l’objectif pour l’HbA1c (hémoglobine glyquée) est inférieur à 7%. Pour les patients atteints de diabète de type 1, l’insulinothérapie



contrôlée et stabilisée est la base du traitement. Une surveillance quotidienne de la glycémie est faite par le patient (81).

- **L'hypertension artérielle**

La tension doit être inférieure à 140/90 mmhg chez un professionnel de santé et 135/85 mmhg lors de l'automesure. Si la tension ne revient pas à la normale avec des règles hygiéno-diététiques, des traitements anti-hypertenseurs sont introduits en associant ou non avec des hypolipémiants (82).

En somme, le changement de mode de vie peut être suffisant pour retrouver des paramètres lipidiques corrects. Mais parfois, ils ne sont pas suffisants pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires. De ce fait, des traitements médicamenteux peuvent être initiés.

### **3.2.2 Traitement médicamenteux**

Les hypolipémiants ont pour but de diminuer le taux de cholestérol total, de LDL-c et/ou triglycérides. Certaines recommandations sont à respecter avant l'initiation de traitements médicamenteux.

Dans un premier temps, il est important d'initier une statine de haute intensité jusqu'à la dose la plus forte selon la tolérance du patient pour atteindre les objectifs pour chaque niveau de risque. En pratique, lors de la prescription de statine, il est conseillé de débiter par une molécule de forte puissance mais à dose faible car les effets indésirables sont dose-dépendants. Les profils lipidiques et métaboliques de chaque patient sont différents. Il est important de prendre en charge les patients au cas par cas. D'autre part, en fonction du profil lipidique, l'initiation de traitement est différente. Pour des patients atteints d'hypercholestérolémie isolée, les statines seront données en majorité. Pour les patients atteints d'hypertriglycéridémie isolée, les fibrates seront conseillés en première intention. Par ailleurs, pour les patients ayant un profil lipidique mixte, la délivrance se fera en fonction du marqueur le plus prédominant. Par exemple, un profil lipidique avec une élévation majoritaire des triglycérides, on conseillera en première intention un fibrate.

Si l'objectif n'est pas atteint, on pourra associer une statine avec l'Ézétimibe.

Depuis peu, de nouveaux traitements basés sur des anticorps monoclonaux ont vu le jour.

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont remboursés depuis le 15 décembre 2020 pour quelques indications (83) :

- Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'enfant  $\geq 12$  ans
- Hypercholestérolémie familiale hétérozygote sous LDL-aphérèse (technique invasive permettant la réduction du taux de LDL) (84).
- Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte avec objectif non atteint avec un traitement hypocholestérolémiant à dose maximale tolérée, ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu récent ou en prévention secondaire pour tout évènement vasculaire coronarien, cérébral ou des membres inférieurs (73).

Il existe différentes classes de molécules qui seront détaillées en suivant.

## **1. Les statines**

### **➤ Molécules**

Les statines commercialisées en France sont (85) :

- Dérivés d'hémisynthèse :
  - Pravastatine (ELISOR ®, VASTEN ®) en 10, 20, 40 mg
  - Simvastatine (ZOCOR ®) en 10, 20, 40 mg
- Dérivés synthétiques :
  - Fluvastatine (LESCOL ®) en 20, 40 et en LP 80 mg
  - Atorvastatine (TAHOR ®) en 10, 20, 40 et 80 mg
  - Rosuvastatine (CRESTOR ®) en 5, 10 et 20 mg
  - Pitavastatine (LIPPIZA ®, TROLISE ®) en 1, 2 et 4 mg (non remboursé)

### **➤ Indications**

Les statines sont des puissants inhibiteurs de production de cholestérol. L'indication principale de cette famille est la réduction du taux de LDL-c plasmatique en

prévention primaire et secondaire des accidents ischémiques cardiaques. De nombreuses études ont démontré leurs efficacités sur la mortalité et la morbidité dans le contexte cité précédemment. En effet, une étude sur 32 singes, rendus hypercholestérolémiques, puis nourris par un régime hypocalorique avec ou sans statine pendant deux ans, a montré une diminution identique du taux de LDL-c mais une meilleure dilatation des artères chez les singes sous statine (86,87).

Les statines recommandées (meilleur coût-efficacité) sont la simvastatine et l'atorvastatine. Une autre statine peut être donnée lorsqu'une intolérance est détectée (70).

Des indications communes et spécifiques pour chaque statine se trouvent dans ce tableau ci-dessous (55,89) :

Molécules	Indications
Atorvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou les hyperlipidémie mixte (type IIa et IIb) lorsque la réponse à des règles hygiéno-diététiques est insuffisante chez les adultes et les enfants à partir de 10 ans.</li> <li>• Hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémians ou si les traitements ne sont pas suffisants.</li> <li>• Prévention des maladies cardiovasculaires pour les patients à risque élevé en complément de la correction des autres facteurs de risque</li> </ul>
Pravastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte en complément d'un régime</li> <li>• Prévention primaire (réduction de la mortalité et de morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposée à un risque élevé d'un premier événement cardiovasculaire</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention secondaire (antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable)</li> <li>• Post transplantation : réduction des hyperlipidémies post transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe</li> </ul>
Simvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte</li> <li>• Hypercholestérolémie familiale homozygote</li> <li>• Prévention cardiovasculaire secondaire</li> </ul>
Fluvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte</li> <li>• Prévention secondaire des maladies coronariennes: prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronaire percutanée</li> </ul>
Rosuvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholestérolémie chez l'adulte et chez les enfants âgés de 6 ans et plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixte (type IIb)</li> <li>• Hypercholestérolémie familiale homozygote</li> <li>• Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire</li> </ul>
Pitavastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholestérolémie familiale de type IIA chez l'adulte et les enfants à partir de 6 ans</li> <li>• Hyperlipidémie mixte de type IIb chez l'adulte et les enfants à partir de 6 ans</li> </ul>

### ➤ Mécanisme d'action

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui assure la transformation de l'HMG- CoA en mévalonate.

L'HMG-CoA est une enzyme qui participe à la biosynthèse du cholestérol. Elle est présente au niveau du réticulum endoplasmique des cellules. De plus, l'HMG-CoA catalyse la réduction du  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate en présence de NADPH (nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné) (90).

Le mévalonate est le précurseur des stérols et du cholestérol.

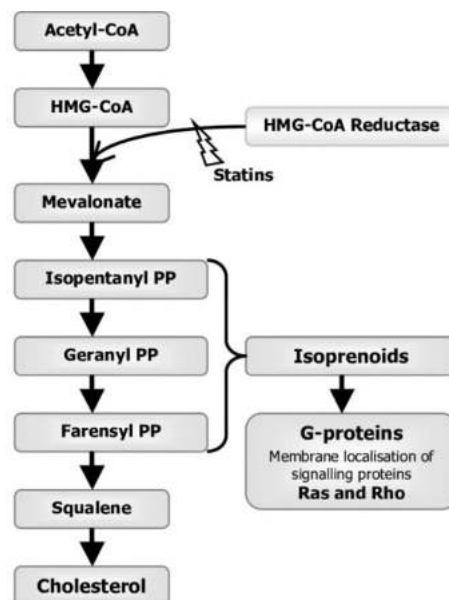


Figure 20 : Synthèse du cholestérol (91)

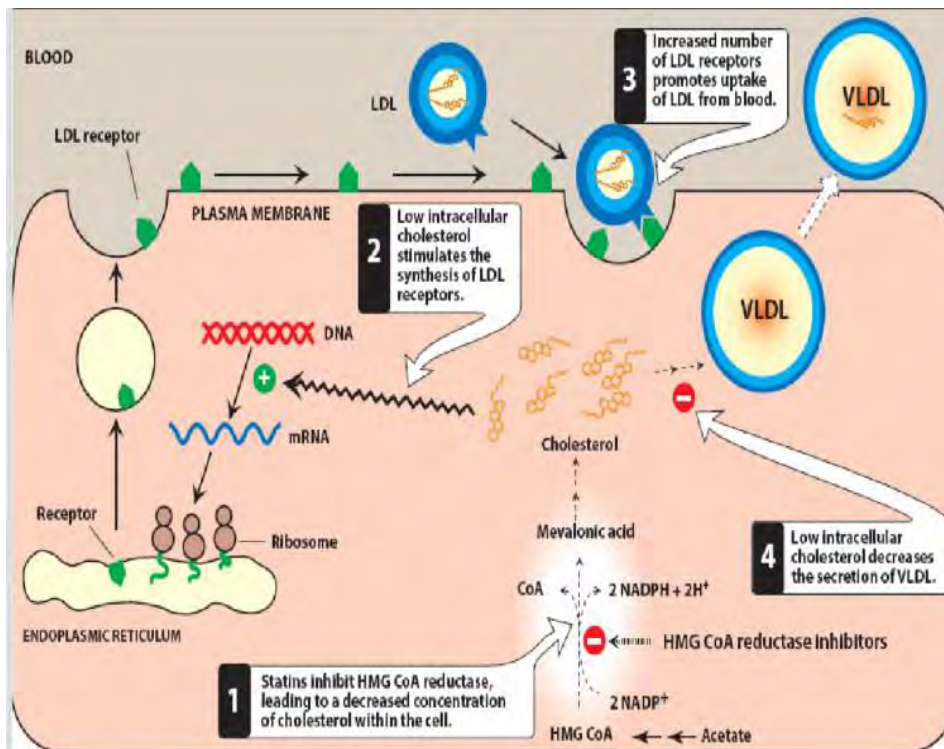


Figure 21 : Interaction entre l'HMG CoA réductase et les récepteurs LDL (92)

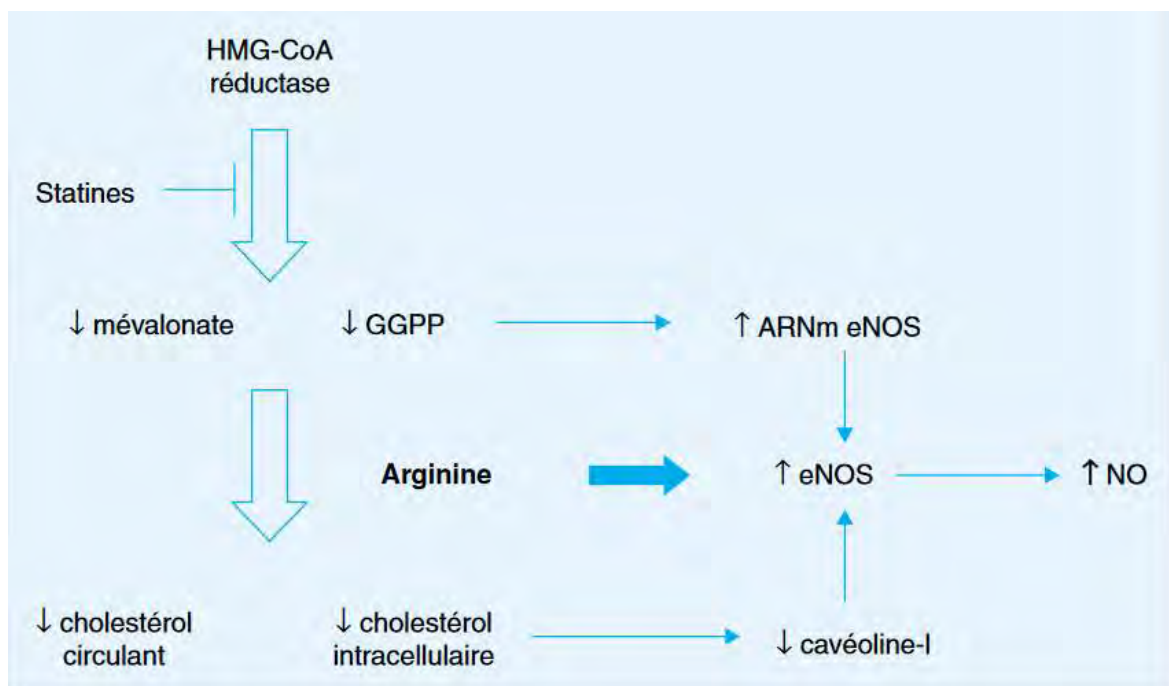
Grâce à l'analogie structurale avec l'HMG CoA, les statines vont agir en inhibant de manière compétitive et irréversible l'HMG-CoA réductase. Il y aura donc une diminution de production de cholestérol dans les cellules et en particulier dans les hépatocytes. La chute de concentration de cholestérol intracellulaire entraîne l'expression en grande quantité de récepteurs des LDL au niveau des hépatocytes, permettant la recapture de LDL circulants, des remnants et des IDL (93).

En somme, on obtient une diminution du taux de LDL circulant. Ce phénomène est associé à une diminution de production de VLDL et une augmentation de production des HDL (94).

Lorsque l'HMG CoA réductase est inhibé par des statines, la concentration du cholestérol diminue au sein de la cellule. Ce phénomène stimule la synthèse de récepteurs aux LDL et par conséquent, l'augmentation de l'internalisation des LDL présent dans le sang. La diminution de la concentration cholestérol empêche l'excrétion de VLDL vers le sang.

De plus, les statines agissent sur le tonus vasculaire en agissant sur la voie de synthèse du NO (vasodilatateur) En effet, les statines peuvent être associées à l'arginine pour potentialiser la voie du NO. En effet, les statines augmentent la stabilité de l'ARNm de eNOS par inhibition de la "petite protéine G" RhoA GTPase qui stimule l'expression de eNOS et la production de NO. D'autre part, l'association de l'arginine et des statines a montré des effets bénéfiques dans les maladies cardiovasculaires. Grâce à l'arginine, le stock de substrat pour la eNOS est maintenu en optimisant les cofacteurs de la eNOS tels que la tétrahydrobioptérine ou le calcium (87).

Les statines diminuent de 20 à 50 % le taux des LDL-c et de 10 à 15% le taux de triglycérides. Elles permettent une légère augmentation du taux de HDL de 5% (94).



**Figure 22 : Potentialisation de la NO synthase endothéliale par l'association arginine/statine (87)** (GGPP : géranylgéranyl-pyrophosphate, eNOS: endothelial nitric oxide synthase)

### ➤ Posologies

La posologie usuelle des statines est entre 10 à 40 mg/j en prise unique. Le comprimé se prend plutôt le soir (l'HMG CoA réductase est plus active la nuit) sauf pour l'Atorvastatine et la Rosuvastatine qui peuvent être pris à tout moment de la journée. Ces deux molécules ont des demi-vies longues respectivement de 15

heures et de 20 heures. Par conséquent, elles couvrent une bonne partie de la journée. On demandera au patient de prendre son comprimé toujours au même moment de la journée. On peut retrouver des prescriptions avec une prise d'un jour sur deux pour ces deux molécules (55,56).

Molécules	Posologies
Atorvastatine	Commence par 10 mg (1 fois par jour) puis adaptation des posologies en respectant un intervalle de 4 semaines minimum. La posologie max est de 80 mg.  Pour les enfants, on ne dépasse pas 0,5 mg/kg. Le comprimé se prend une seule fois par jour et à n'importe quel moment de la journée.
Pravastatine	La dose recommandée est de 10 à 40 mg par jour (le soir).  Dosage max 40 mg.
Simvastatine	5 à 80 mg par jour, une prise unique le soir.  Poso max 80 si traitement seul.
Fluvastatine	Entre 20 et 80 mg, prise le soir.  Si LDL < 25% ⇒ 20mg et si LDL > 25 % ⇒ 40 mg
Rosuvastatine	Dosage initial entre 5 et 10 mg .  Pour des personnes avec un taux de LDL c élevé il est possible de prendre 40 mg/j qui sera fractionné en 2 (matin et soir) du fait des effets indésirables.
Pitavastatine	Le dosage initial est de 1 mg en une prise par jour, le soir.  Le dosage maximal est de 4 mg/j.  Le dosage de 4 mg est contre-indiqué pour les insuffisants rénaux



	sévères.
--	----------

➤ **Effets indésirables fréquents (89,88)**

Molécules	Effets indésirables fréquents
Atorvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasopharyngite, réaction allergique</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Céphalée</li> <li>• Douleur pharyngolaryngée, épistaxis</li> <li>• Constipation, flatulences, dyspepsie, nausée, diarrhée</li> <li>• Myalgies, arthralgies, douleurs des extrémités, spasmes musculaire; élévation des CPK (créatinine phosphokinase) (rhabdomyolyse), arrêt du traitement si douleur importante et si CPK &gt; 5 fois la normale gonflement des articulations, douleurs dorsales</li> </ul>
Pravastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur musculo squelettique (arthralgie, crampes musculaires et augmentation de CPK)</li> <li>• Elévation des transaminases</li> <li>• Communs aux statines : cauchemar, perte de mémoire, dépression,</li> <li>• Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque associés (surpoids, sexe féminin, origine asiatique, âge). L'étude randomisé PROSPER a montré que le risque de DT2 avec la pravastatine était significativement augmenté par rapport au placebo. Pourtant, l'étude WOSCOPS, <i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i> a démontré, en 2001, que la pravastatine aurait un effet</li> </ul>

	protecteur concernant l'incidence de diabète (70,95,96).
Simvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restent rares</li> </ul>
Fluvastatine	<p>Insomnie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Céphalées</li> <li>• Nausées, douleurs abdominales, dyspepsies</li> <li>• Élévation du taux de CPK et des transaminases</li> </ul>
Rosuvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète de type II (L'étude JUPITER, <i>Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>, ont démontré une augmentation de 25% de cas de DT2 après une prise de rosuvastatine.</li> <li>• Céphalée, sensation vertigineuse</li> <li>• Constipation, nausée, douleur abdominale</li> <li>• Myalgie</li> <li>• Asthénie</li> </ul>
Pitavastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Constipation, nausée, diarrhée, digestion difficile (97)</li> </ul>

➤ **Contre-indications** (56,88)

Molécules	Contre-indications
Atorvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à un excipient</li> <li>• Affection hépatique évolutive ou ayant une élévation persistante et inexplicée du taux des transaminases sérique supérieur à 3 fois la normale</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Femme enceinte, allaitante</b> ou en âge de procréer et n'utilisant de méthode contraceptive selon le Vidal mais selon le CRAT l'atorvastatine peut être poursuivie pour l'hypercholestérolémie familiale mais la plupart du temps le traitement est suspendue pendant cette période (98).</li> </ul>
Pravastatine	Similaires à ceux d'atorvastatine
Simvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indications de l'atorvastatine</li> <li>• Administration concomitante avec inhibiteurs puissants du CYP3A4 (Itraconazole, Ketoconazole, Posaconazole, Voriconazole, inhibiteur de protéase du VIH, Érythromycine...)</li> <li>• Administration concomitante avec <b>Gemfibrozil, Ciclosporine</b> ou <b>Danazol</b></li> </ul>
Fluvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indications d'atorvastatine</li> <li>• Myopathie ou élévation des CPK</li> </ul> <p>Insuffisance hépatique ou augmentation des transaminases</p>
Rosuvastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indications d'atorvastatine</li> <li>• <b>Insuffisance rénale sévère</b></li> <li>• Myopathie</li> <li>• Ciclosporine</li> <li>• Dosage 40 mg : CI chez les patients présentant des facteurs de prédisposition de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs sont : insuffisance rénale modéré, hypothyroïdie, antécédents familiaux de maladie musculaire génétique, antécédent personnel d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG CoA réductase ou un fibrate, consommation excessive</li> </ul>

	d'alcool, association avec un fibrate
Pitavastatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse / Allaitement</li> <li>• Insuffisance hépatique / transaminases élevées</li> <li>• Myopathie (97)</li> </ul>

➤ **Interactions médicamenteuses (55,56)**

L'interaction se fait principalement avec des molécules pouvant inhiber le métabolisme des hypolipémiants, entraînant alors une augmentation plasmatique du médicament.

	Acide fusidique	Glecaprevir pibrentasvir	Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole	Stiripentol	Télithromycine
Atorvastatine	X	X	X	X	X
Pravastatine	X				
Simvastatine	X	X		X	
Fluvastatine	X				
Rosuvastatine	X				
Pitavastatine	X				

	Ciclosporine	Danazol	Gemfibrozil	Inhibiteur CYP3A4 *	Ombitasvir / Paritaprevir
Atorvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine	X	X	X	X	X
Fluvastatine					
Rosuvastatine	X				
Pitavastatine	X				

\* : Clarithromycine, Erythromycine, Cobicistat / Elvitegravir / Emtricitabine / Ténofovir alafenamide, Cobicistat / Ténofovir disoproxil, Lopinavir / Ritonavir, Ritonavir, Posaconazole, Voriconazole, Kétoconazole, Itraconazole

	Bézafibrate, Ciprofibrate, Fénofibrate, Gemfibrozil	Ledipasvir/ Sofosbuvir
Atorvastatine		
Pravastatine		
Simvastatine		
Fluvastatine		
Rosuvastatine	X	X
Pitavastatine		

D'autre part, il existe une interaction avec les AVK (antivitamine K) donc il sera nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation chez les patients sous traitement anticoagulant (99).

La prise de pamplemousse est déconseillée lors de la prise de statine. En effet, la furanocoumarines présent dans le pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A. En parallèle, la biodisponibilité de la simvastatine et de l'atorvastatine est variable (5 à 40%) du fait d'un métabolisme intestinal important par le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, le jus de pamplemousse entraîne l'augmentation de la concentration sérique de 300 à 1600 % de ces médicaments. On aura donc une amplification des effets indésirables avec le pamplemousse tels que des rhabdomyolyses. L'inhibition peut durer 3 jours après l'ingestion d'un verre de pamplemousse (100).

#### ➤ **Surveillance biologique**

- **Effets médicamenteux** : Un bilan lipidique doit être fait tous les 3 mois jusqu'à atteindre l'objectif de LDL-c cible. Lorsque ce dernier est atteint, un contrôle annuel est conseillé (66).
- **Effets hépatiques** : un **bilan biologique hépatique** est nécessaire **avant** la mise en place du traitement et **12 semaines** après ou avant une augmentation de la dose. On surveille les transaminases ASAT et ALAT. On stoppe le traitement si le taux d'ASAT et d'ALAT est supérieur à 3 fois à la normale.
- **Effets musculaires** : Le dosage de CPK n'est pas recommandé pour les personnes asymptomatiques traitées par des statines. Cependant, un dosage peut être effectué, avant initiation de traitement, si le patient présente des facteurs prédisposants (insuffisance rénale, hypothyroïdie, toxicité musculaire avec une fibrate, antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire ou abus d'alcool) ou s'il présente des symptômes musculaires durant son traitement par une statine. De plus, il doit être envisagé avant traitement chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en particulier lorsqu'ils présentent des facteurs prédisposants (101).

Si le taux est 5 fois plus élevé que la normale, le traitement par statine doit être interrompu. Un nouveau dosage sera effectué 5 à 7 jours après l'interruption. Puis, on réinsère les statines à faible dose qu'après disparition des symptômes et normalisation du taux de CPK (74). En revanche, si le taux de LDL est trop élevé, on peut associer la statine à faible dose à une autre molécule (Ezetimibe, chélateur des acides biliaires ou inhibiteur de PCSK9). Dans la pratique, dès qu'il y a des douleurs musculaires, on stoppe le traitement sur 4 semaines pour savoir si elles sont dues aux statines. S'il s'avère que ces douleurs viennent du traitement, soit on change de statine, soit on essaye une statine à faible dosage. Cependant, si le patient a une rhabdomyolyse, on stoppe la statine et on change directement de classe médicamenteuse (94).

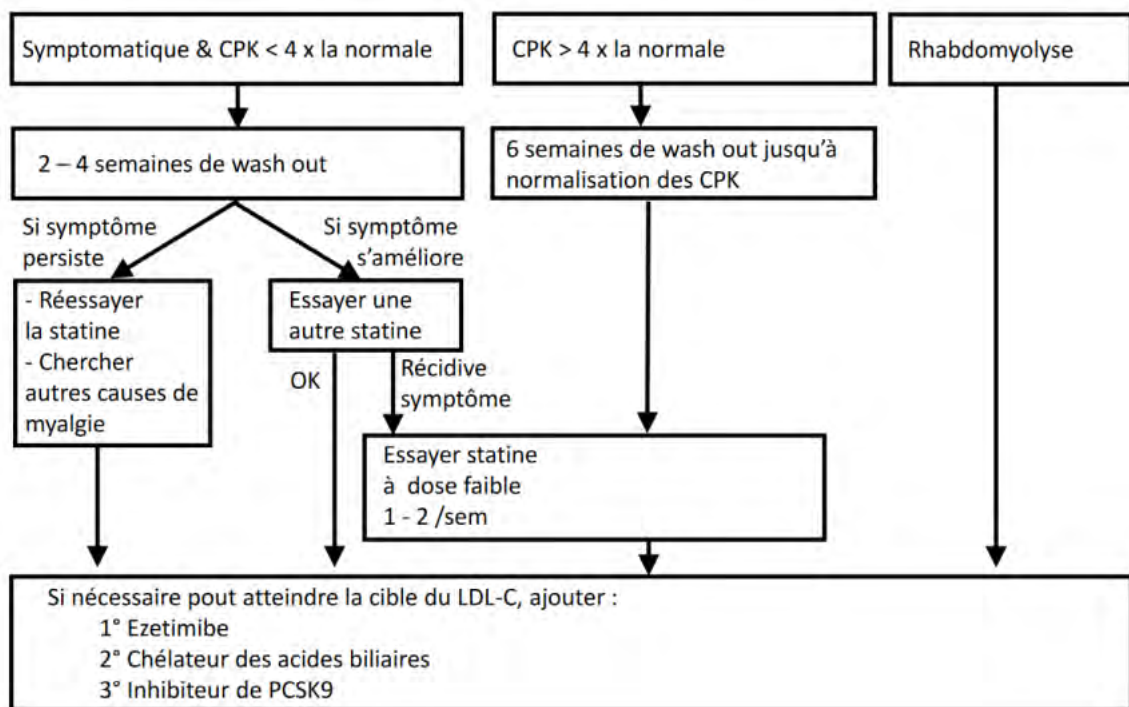


Figure 23 : Schéma décisionnel sur la gestion des douleurs musculaires sous traitements par statine (72)

## 2. Ezetimibe (88,89)

### ➤ Molécules

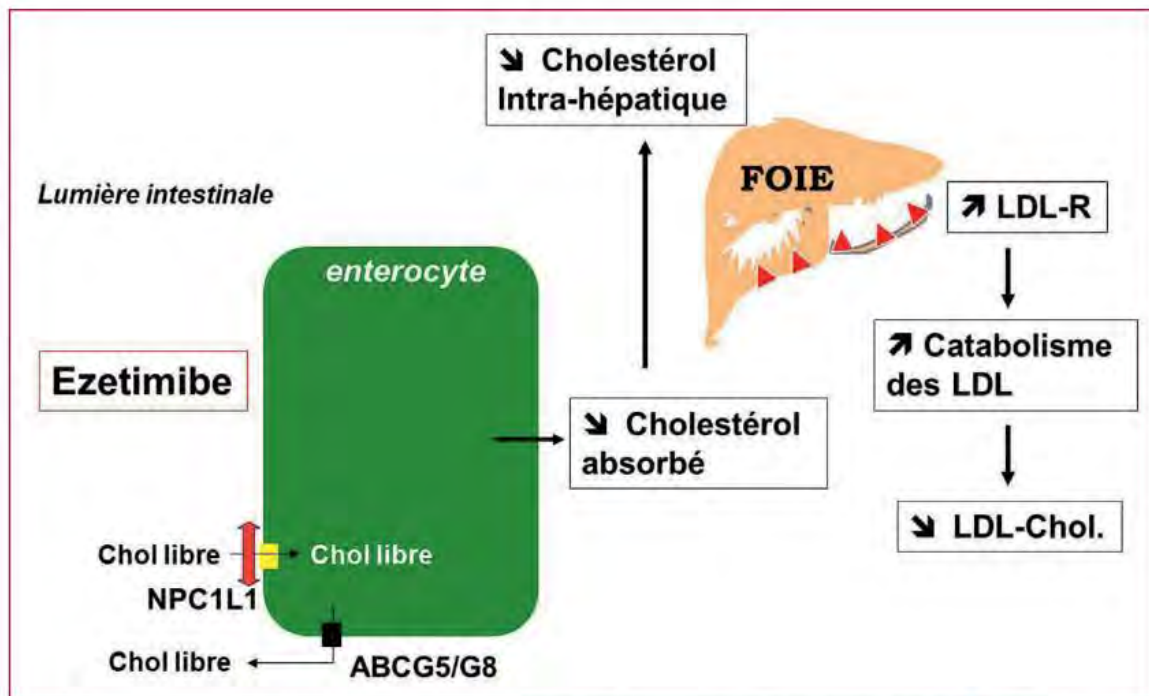
- Ézétimibe (Ezetrol ®) 10 mg

On la retrouve en association avec des statines :

- Inegy ® (Ézétimibe + Simvastatine) en 10/20 mg et 10/40 mg

- Liporosa ® (Ezetimibe + Rosuvastatine) en 10/10 mg et 10/20 mg
- Liptruzet ® (Ezetimibe + Atorvastatine) en 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg
- Reselip ® (Ezetimibe + Atorvastatine) en 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg
- Suvreza ® (Ezetimibe + Rosuvastatine) en 10/10 mg et 10/20 mg

➤ **Mécanisme d'action**



NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1 ; ABCG5/G8: ATP Binding cassette G5 et G8 ; ▲ LDL-récepteur (LDL-R) ; LDL : Low Density Lipoprotein.

Schéma 24 : Mécanisme d'action de l'Ézétimibe (102)

Avec l'Ezétimibe, on obtient une diminution de la captation des micelles du tube digestif par inhibition du transporteur NPC1-L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. Ainsi, une diminution de la concentration du cholestérol intra-hépatique permet l'augmentation des récepteurs de LDL au niveau du foie et la recapture des LDL-c.



### ➤ Indications

- **Hypercholestérolémie familiale homozygote** : en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL)
- **Prévention** d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine
- **Hypercholestérolémie primaire** (familiale hétérozygote ou non familial) :
  - En association à une statine, si le taux de cholestérol n'est pas bien contrôlé par une statine seule ;
  - Seul, lorsqu'un traitement par une statine est inapproprié ou mal toléré ;
- **Sitostérolémie homozygote** (phytostérolémie) : dérégulation de l'absorption de cholestérol et à l'accumulation de stérols (103).

### ➤ Posologies

La posologie usuelle de l'Ézétimibe est de **10 mg par jour**. L'administration du comprimé se fait à tout moment de la journée en dehors ou pendant les repas. Aucun ajustement n'est nécessaire pour les personnes âgées. Si cette molécule est associée aux résines échangeuses d'ions, il faudra laisser au moins deux heures avant ou 4 heures après la prise d'une résine échangeuse d'ions (89).

### ➤ Effets indésirables fréquentes (89)

Les effets indésirables suivants concernent l'Ezetimibe seule.

- Douleurs abdominales, diarrhée, flatulence
- Fatigue

➤ **Contre-indications (89)**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants du médicament
- Allaitement
- Grossesse
- Atteinte hépatique

➤ **Interactions médicamenteuses**

On retrouve des interactions entre la ciclosporine et l'Ézétimibe qui entraîne une augmentation de la concentration de l'Ezetimibe.

*Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/mn, recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) (89).*

En effet, la ciclosporine entraînerait une augmentation de la forme active de l'Ezetimibe (ézétimibe-glucuronide) par altération de la glucuronoconjugaison de ce cette dernière. Par conséquent, en prise concomitante avec la **Ciclosporine**, le patient a une concentration plasmatique d'Ézétimibe sous forme active plus élevée (103,104).

Il existe aussi une interaction entre Ezetimibe et **Fénofibrate ou Gemfibrozil**. En effet, ils augmentent la concentration totale d'Ézétimibe. Cette association est à risque de survenue de lithiase biliaire par majoration de l'excrétion du cholestérol dans la bile par ces deux molécules.

### **3. Résines chélatrices d'ions**

#### **➤ Molécules**

- **Colestyramine** (Questran ®) sous forme de sachet de 4g (105)

#### **➤ Indications**

- Hypercholestérolémie familiale de type IIa
- Hypercholestérolémie isolée ou mixte en association à une statine ou seul si contre-indication aux statines
- Prurits des cholestases intra et extra hépatiques incomplètes

#### **➤ Mécanisme d'action**

La colestyramine est une résine non résorbée (action intestinale) basique synthétique échangeuse d'ions. Elle échange un ion Cl<sup>-</sup> (Chlorure) contre une molécule d'acide biliaire. La fixation de l'acide biliaire à la résine la rend insoluble et empêche ainsi leur réabsorption et augmentant leur élimination par les selles.

Par compensation, il y aura une conversion accrue du cholestérol en acides biliaires au niveau du foie. La baisse du cholestérol provoque indirectement la captation tissulaire des LDL par augmentation d'expression du récepteur au LDL (106,107).

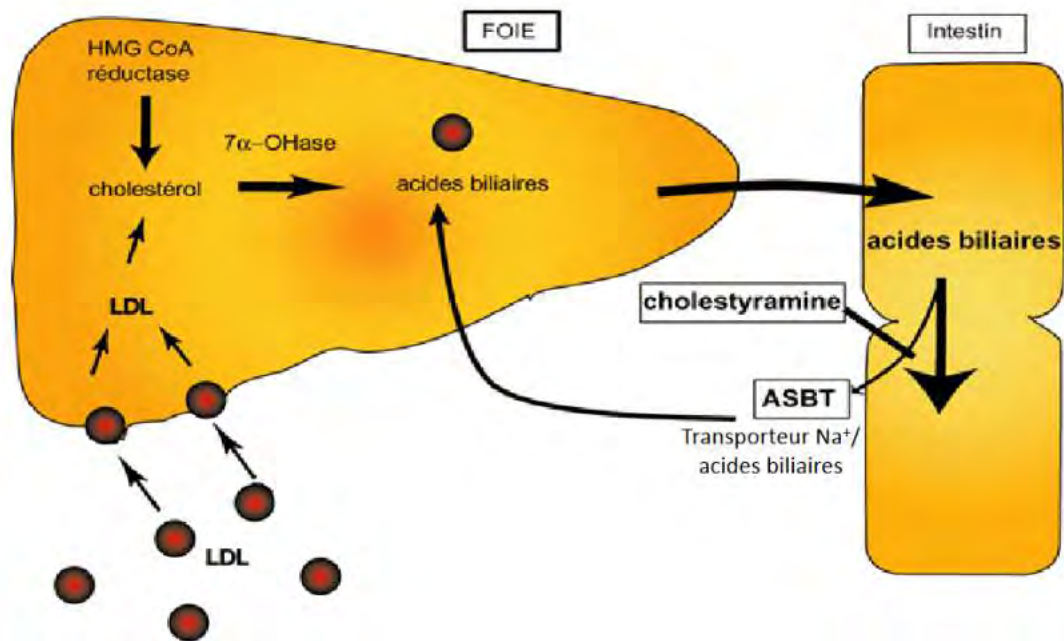


Figure 25 : Mécanisme d'action du cholestyramine (ASBT : Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter, 7α-OHase: 7 alpha hydroxylase) (92)

### ➤ Posologies

La prise se fait 3 fois par jour au moment des repas. Cette dose peut être dépassée dans certains cas selon la tolérance du patient et avec l'accord du médecin.

Il est nécessaire de laisser un intervalle de 2h avant et 4 heures après la prise de la Colestyramine pour prendre un autre traitement (105).

### ➤ Effets indésirables

- Troubles digestifs : Constipation intense, flatulences, stéatorrhée, ballonnements
- Diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K)
- Acidose Hyperchlorémique surtout chez les enfants (85) (89)

➤ **Contre-indications**

- Insuffisance hépatique
- Constipation chronique
- Obstruction complète des voies biliaires
- Phénylcétonurie (présence d'aspartam) (108)
- **Interactions médicamenteuses**

L'interaction se fait par diminution de l'absorption de chaque médicament cité ci-dessous (89) :

- Hormones thyroïdiennes
- Acides biliaires (acide chénodésoxycholique, acide ursodésoxycholique)
- Anticoagulants oraux
- Digitaliques

#### **4. Fibrate**

➤ **Molécules** (88) (89)

- Gemfibrozil (Lipur ®) en 450 mg comprimé
- Fénofibrate (Lipanthyl ®) en 67, 100, 145, 160, 200, 300 mg comprimé
- Bézafibrate (Befizal ®) en 200 mg et LP 400 mg comprimé
- Ciprofibrate (Lipanor ®) en 100 mg comprimé

➤ **Indications**

Les fibrates sont indiqués pour les hypertriglycémies pures (Type IV et V) associées à un taux d'HDL bas. D'autre part, ils sont utilisés pour des cas de dyslipidémies mixtes (type IIb et III) dès lors que l'anomalie principale est l'hypertriglycémie avec potentiellement un taux d'HDL bas. La dernière indication est dans la prise en charge des hypercholestérolémies familiales de type IIa lors de contre-indication ou intolérance aux statines (109).

### ➤ Mécanisme d'action

Les fibrates activent les PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator activating receptors alpha) qui sont des récepteurs intra-nucléaires hormonaux. Ces récepteurs régulent la transcription des gènes qui jouent un rôle dans le métabolisme des chylomicrons et VLDL (riches en triglycérides) et des HDL. Au final, on aura par compensation (via la balance APOCII/APOCIII) une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase qui entraîne la chute du taux sanguin de triglycérides et des VLDL. Les PPAR $\alpha$  stimulent aussi la  $\beta$ -oxydation des acides gras au niveau hépatique ce qui entraîne la réduction de la synthèse de triglycérides. Au niveau inflammatoire, l'activation des PPAR $\alpha$  prévient la synthèse et la libération de cytokine (interleukine 6 et TNF $\alpha$ ) ou la production de médiateurs de l'inflammation comme COX2 (cyclooxygénase 2) ou les protéines d'adhérence (110).

Lors de l'activation des PPAR $\alpha$  par les fibrates, il y aura formation d'un complexe PPAR $\alpha$  et RXR (récepteur X aux rétinoïdes), qui lui-même est activé par l'acide 9-cis rétinoïque. Ce complexe va stimuler la transcription des gènes contenant des éléments qui régulent le métabolisme des acides gras et permettant la stimulation de la LPL (Figure 26) (19).

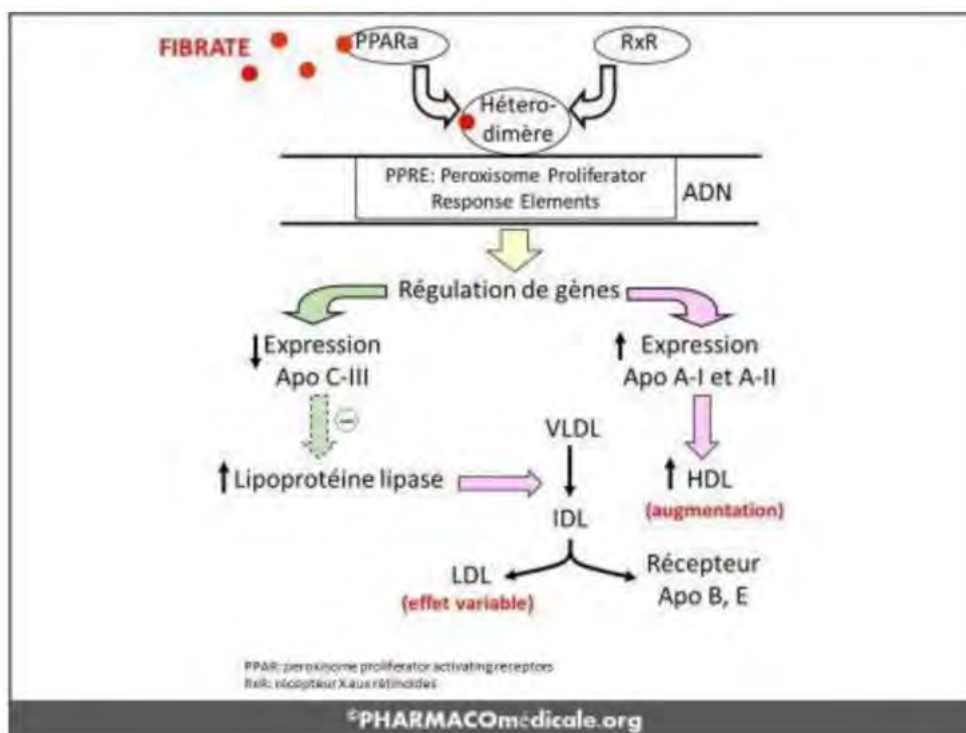


Figure 26 : Mécanisme d'action des Fibrates (109)

## ➤ Posologie

Pour le **Gemfibrozil** :

Avant instauration du traitement, les patients ayant une hypothyroïdie ou un diabète doivent s'assurer d'être bien équilibrés, avec un régime hypolipidémiant qui doit être suivi tout le long du traitement.

Chez l'adulte et la personne âgée, la posologie est de 900 mg à 1200 mg par jour. Pour la dose de 1200 mg, la prise doit être fragmentée en deux, une demi-heure avant le petit déjeuner et une demi-heure avant le dîner. La prise au dosage de 900 mg se fait le soir, une demi-heure avant le dîner.

Chez les insuffisants rénaux modérés, le dosage doit débuter par du 900 mg avec une surveillance particulière de la fonction rénale. La prise du Gemfibrozil, chez les insuffisants rénaux sévères, est contre-indiquée (111).

Pour le **Fénofibrate** :

La dose d'attaque est 3 gélules de 67 mg au cours de l'un des principaux repas, en une ou plusieurs prises. La posologie de 4 gélules peut être mise en place lorsque le taux de cholestérol est supérieur à 4 g/L. La posologie sera à adapter en fonction du taux de TG. Lorsque le taux est stabilisé, la posologie d'entretien conseillée est de 2 gélules de 67 mg par jour à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois. Il y a possibilité de réaugmenter la posologie en cas de nouvelle augmentation des paramètres lipidiques.

Il existe une particularité pour le Lipanthyl® 200 mg micronisé. On peut passer du Lipanthyl® 200 mg micronisé au Lipanthyl® 160 mg à libération modifiée sans adaptation posologique. En effet, la forme à libération modifiée permet de contrôler la vitesse et/ou le lieu de libération du principe actif. Les avantages de cette forme sont une action pharmacologique prolongée et plus constante, une réduction de la fréquence posologique, une diminution des effets indésirables (suppression du phénomène pics/vallées) (112).

D'autre part, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction des paramètres rénaux. On utilisera des petits dosages pour commencer à 67 mg ou 100 mg) (113).

Pour la **Bezafibrate**:

Pour un adulte, la posologie habituelle est de 1 comprimé de 200 mg 3 fois par jour ou 1 cp de 400 mg par jour au cours d'un repas. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est à adapter en fonction de la clairance de la créatinine et de la créatininémie (sauf pour le dosage de 400 mg qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale) (114).

Pour la **Ciprofibrate** :

La posologie est d'une gélule par jour (115).

➤ **Effets indésirables fréquents** (116)

- Vertiges, céphalée, fatigue
- Dyspepsie
- Diarrhée, vomissement, nausées, douleurs abdominales, constipation, flatulence
- Eczéma (117)

➤ **Contre-indications** (111,117)

- Insuffisance hépatique
- Antécédent de réaction allergique au soleil lors de la prise de fibrate (photosensibilisation)
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance rénale (Bézafibrate LP 400 mg)
- Affection de la vésicule biliaire
- Nouveau-né et nourrisson



➤ **Interactions médicamenteuses** (88,89)

- Interactions en **commun** à tous les fibrates :
- Fibrate : pas d'association entre deux fibrates car risque de majoration d'effets indésirables (rhabdomyolyse) ⇒ association **contre-indiquée**
- Colchicine : potentialisation de risque de myopathie et de rhabdomyolyse par risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante ⇒ Surveillance biologique et clinique (118).
- Antivitamine K : potentialisation de l'effet antivitamine K et de risque hémorragique par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques ⇒ Surveillance de l'INR et adaptation posologique des antivitamines K pendant le traitement de fénofibrate et 8 jours après son arrêt.
- Inhibiteur de l'HMG CoA réductase : risque d'addition d'effets indésirables (rhabdomyolyse). En association avec les fibrates (sauf avec la Fénofibrate), la Simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg. L'association est déconseillée et même contre-indiquée dans le cas gemfibrozil et Simvastatine ainsi que fibrate et Rosuvastatine au dosage 40 mg.

➤ **Interactions spécifiques**

Le **Gemfibrozil** est un inhibiteur enzymatique du CYP2D8 qui métabolise de nombreuses molécules (Répaglinide, Paclitaxel) mais aussi du CYP2C9 qui métabolise la warfarine, la Glimépiride. Il sera donc important de surveiller les marqueurs de coagulation ou glycémique en association avec le Gemfibrozil.

De plus, l'association Gemfibrozil et Simvastatine ou Rosuvastatine est contre indiqué du fait de la potentialisation des effets indésirables musculaires et néphrotoxiques (111). Et enfin, il y a un risque d'allongement du QT en associant Dasabuvir et Gemfibrozil. (117,119)

Le **Fénofibrate** interagit avec la ciclosporine (risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine) et l'ezetimibe (risque de lithiase biliaire par augmentation de l'excrétion biliaire du cholestérol).

## **5. Acide nicotinique**

Dans le foie, l'acide nicotinique inhibe la diacylglycérol acyltransférase-2 entraînant une diminution de la sécrétion de particules de VLDL, qui est également traduit par des réductions des taux plasmatiques d'IDL et de LDL. De plus, cette molécule augmente principalement le taux d'HDL-c et l'ApoA1 en stimulant la production d'ApoA1 dans le foie. Deux grands essais randomisés avec de l'acide nicotinique n'ont montré aucun effet bénéfique et une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves. Aucun médicament contenant de l'acide nicotinique à visée hypolipémiante est actuellement approuvé en Europe (19).

### **3.2.3 Cas particuliers**

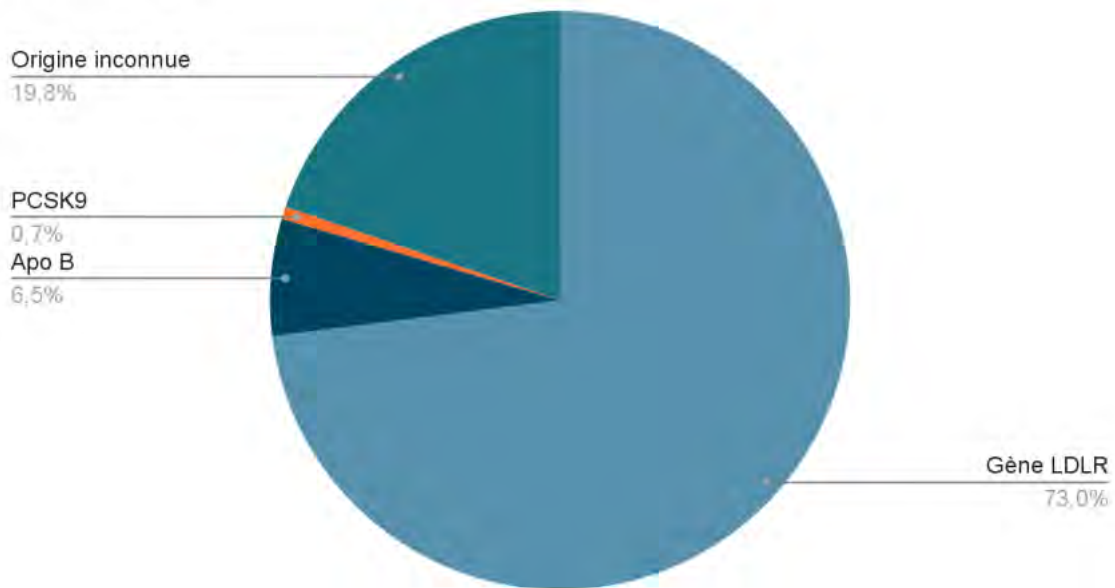
#### **1. Hypercholestérolémie familiale**

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie héréditaire autosomique dominante. Il existe deux formes de cette maladie : la forme hétérozygote et homozygote. Elle fait partie des maladies génétiques les plus fréquentes en France. On décompte 1 personne sur 250 atteintes d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (soit 300 000 personnes en France) et 1 personne sur 500 000 atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (120).

On retrouve 80% des cas d'Hypercholestérolémie Familiale seraient dus à une mutation au sein de l'un de ces 3 gènes influençant le taux de LDL-c (121) :

- Gène LDLR (récepteur des LDL)
- Gène Apo B
- Gène PCSK9 (proprotéine convertase subtilisin/kexin 9)

## Points scored



**Figure 27 : Répartition des pourcentages des gènes à l'origine d'hypercholestérolémie familiale en 2019 (121)**

Ces patients sont à haut risque de développer des événements cardiovasculaires du fait de taux élevé de LDL dès la naissance, ce qui entraîne une longue exposition des artères à des taux élevés de cholestérol. Un diagnostic génétique précoce, suivi d'une prise en charge précoce, permet d'éviter des événements cardiovasculaires précoces. Le diagnostic se fait selon les critères de la "Dutch Lipid Clinic" ou via un diagnostic génétique. Les critères du *Dutch Lipid Clinic* prennent en compte les taux de LDL-c, les antécédents familiaux et les signes cliniques révélateurs d'hypercholestérolémie familiale. Chaque catégorie accorde un certain nombre de points. Il suffira alors d'additionner les points pour obtenir un score ("certain" si > 8 points ; "probable" si 6–8 points ; "possible" si 3-5 points). Un test génétique est préconisé dès lors que le score > 5 (122).

En 2015, le REFERCHOL, Registre Français de l'hypERCHOLestérolémie familiale, est créé afin de faire des études longitudinales chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale pour avoir des données de vie réelles. Elle permet

aussi de suivre l'évolution des pratiques médicales, l'analyse de l'observance thérapeutique et d'avoir un recul sur les données pour cette maladie (123).

Pour les signes cliniques, les xanthomes sont un signe clinique spécifique et très caractéristique de l'hypercholestérolémie familiale. Comme on a pu le voir précédemment, les xanthomes correspondent à l'accumulation de cholestérol sous la peau, au niveau des tendons d'Achille ou au niveau des tendons extenseurs de la main. D'autres signes cliniques existent comme les xanthélasmas (dépôt de cholestérol au niveau des paupières) et les arcs cornéens (cercle blanchâtre au niveau de l'iris) (124).

Concernant le traitement, il repose sur des règles hygiéno diététiques associés aux statines. Il est recommandé de commencer par une statine de forte puissance (Atorvastatine 40 à 80 mg/j, Rosuvastatine 10 à 20 mg/j). Si la statine est insuffisante, on peut l'associer à l'Ezétimibe. On peut avoir recours aux nouveaux traitements anti PCSK9 en association aux statines (125).

Pour les formes gravissimes de l'hypercholestérolémie familiale, on peut faire appel à la technique de lipaphérèse ou LDL-aphérèse. Au cours d'une séance de 2 à 3 heures, elle permet l'épuration extracorporelle sélective des lipoprotéines possédant l'apoprotéine B (LDL). C'est une technique lourde et onéreuse mais qui a pour l'avantage de faire chuter rapidement le taux de LDL-c. Malheureusement, le stock de « mauvais cholestérol » se régénère au bout de 15 jours à 3 semaines. Il est donc nécessaire de renouveler les séances tous les 15 jours environ (84,126).

## **2. Personnes âgées de plus de 65 ans**

Chez les patients âgés atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, le traitement est le même qu'un patient jeune atteint de maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Par ailleurs, en prévention pour les personnes de plus de 75 ans, les statines sont appropriées en fonction du risque de maladie cardiovasculaire.

Pour les patients âgés ayant une insuffisance rénale, on privilégiera une dose faible de statine pour commencer. Puis, on augmentera progressivement la dose en faisant régulièrement des bilans (72).

### **3. Femmes enceintes**

Physiologiquement, le taux des lipides augmente progressivement durant la grossesse. Ce sont surtout les taux des triglycérides qui augmentent pour avoir des taux 2 à 3 fois plus grands que les taux normaux (à cause des VLDL qui augmentent). Quant au cholestérol, il augmente plus modérément soit 2 fois la normale (VLDL et HDL). Les taux de cholestérol et de triglycérides reviennent à la normale après l'accouchement.

Pour les patientes atteintes d'hypercholestérolémie avant leur grossesse, il est conseillé d'arrêter les traitements et de privilégier une alimentation équilibrée et une activité physique adaptée. Il est important de prendre en charge l'hypertriglycéridémie chez la femme enceinte. En effet, elle peut entraîner des accouchements prématurés et des accidents cardiovasculaires.

Pour des situations exceptionnelles, les fibrates peuvent être utilisés pendant la grossesse (taux de triglycéride supérieur à 10 g/L qui expose à un risque de pancréatite) (127,128).

**Partie 4 :**

**Nouvelles thérapies  
commercialisées et en cours  
d'études**

## **Partie 4 : Nouvelles thérapies commercialisées et en cours d'étude**

De nouvelles approches thérapeutiques sont en développement afin d'obtenir des traitements médicamenteux les plus efficaces possibles. En effet, à l'heure actuelle, il persiste un risque d'accident cardiovasculaire sous traitement médicamenteux. On estime à 60-80 % l'efficacité d'une bithérapie associant une statine à forte dose (atorvastatine 40-80 mg ou rosuvastatine 20-40 mg) et l'Ezétimibe 10 mg (129).

Une nouvelle classe médicamenteuse a fait son entrée sur le marché : Les Anti-PCSK9. Ces derniers nourrissent l'espoir de diminuer efficacement le taux de LDL-c et par conséquent, l'incidence des accidents cardio-vasculaires (130).

On a également de grandes attentes vis à vis du développement d'un ARN interférent (Inclisiran), des inhibiteurs de la protéine 3 de type angiopoïétine, des oligonucléotides antisens de l'apoCIII (Volanesorsen), des oligonucléotides antisens de l'apolipoprotéine(a), d'un nouvel activateur PPARα plus sélectif (Pémafibrate), des inhibiteurs de CETP et de bien d'autres (131).

En outre, une nouvelle ère pour les lipido-régulateurs semble commencer, via le développement de **la médecine de précision**.

Nous verrons dans ce chapitre les nouvelles molécules sorties ces dernières années ou en cours de développement.

### **4.1 Molécules réduisant l'absorption de lipides alimentaires**

#### **4.1.1 Lomitapide**

##### **1. Statut**

Lomitapide (LOJUXTA ®) obtient son AMM centralisée (Autorisation de Mise sur le Marché) par le laboratoire Amryt Pharmaceuticals DAC, le 31 juillet 2013 par la Commission de transparence Européenne. L'AMM a été attribuée sous « circonstance exceptionnelle ». En effet, le titulaire doit obligatoirement faire des études observationnelles prospectives de longue durée pour récolter des informations sur l'efficacité et la sécurité du médicament qui seront retranscrites dans un rapport annuel. Ce rapport sera réévalué chaque année.

Le 8 janvier 2014, la commission de transparence a conclu à une SMR (Service Médical Rendu) importante et ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de niveau IV (mineur) à un traitement hypolipémiant optimal, à doses maximales, associées ou non à des aphérèses, chez les patients adultes avec comme indication, une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée (132). Une réévaluation de l'ASMR a été demandée l'année d'après, mais aucun changement n'a été fait. Sur les bases de données actuelles, la Commission de transparence estime que Lomitapide est un médicament de dernière intention à réserver aux patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimal, à dose maximale, avec ou sans aphérèse (133).

Une étude a comparé deux cohortes indépendantes de patients atteints HFHo, l'une traitée par Lomitapide en Italie (n= 30) et l'autre traitée par LDL-aphérèse en France (n= 29). Des résultats prometteurs ont montré que Lomitapide entraînait moins d'exposition en LDL-c à long terme et une tendance vers moins d'événements cardiovasculaires par rapport à la LDL-aphérèse. Ces résultats peuvent ouvrir de bonnes perspectives pour Lomitapide dans lequel, en plus des statines et l'ézétimibe, pourrait être considéré comme le traitement de première intention de l'HFHo (134).

Par ailleurs, la prescription est soumise à certaines conditions (135) :

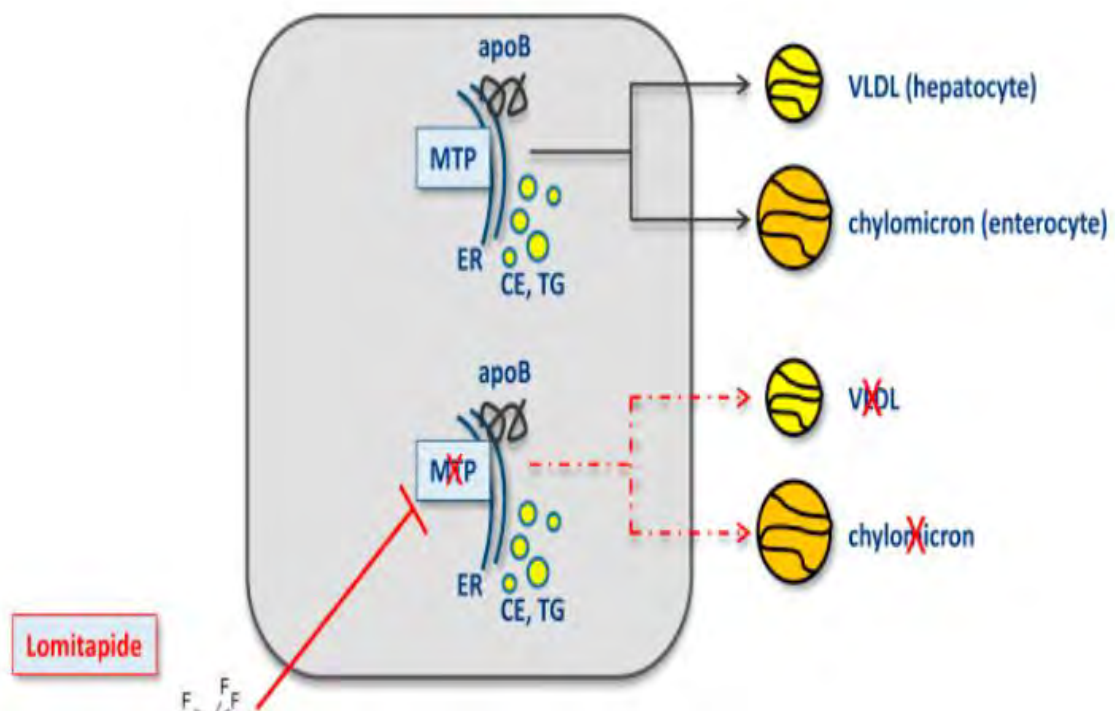
- Liste 1
- Prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes et services cardiologie
- Prescription réservée aux spécialistes et services diabétologie
- Prescription réservée aux spécialistes et services endocrinologie
- Prescription réservée aux spécialistes et services maladies métaboliques
- Prescription réservée aux spécialistes et services médecine interne



## 2. Mécanisme d'action

Le Lomitapide est un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert de triglycérides (PMT). Au niveau du réticulum endoplasmique, cette protéine assure l'assemblage l'apoB naissant et les lipides et ainsi, la sécrétion des lipoprotéines contenant l'apo B. Elle est localisée au niveau du réticulum endoplasmique d'hépatocyte et d'entérocyte (136) (Figure 27). D'autre part, la MTP joue également un rôle dans la biosynthèse des esters de cholestérol (137).

Elle permet aussi le transport des lipides entre les membranes. En inhibant la PMT, le Lomitapide entraîne une diminution de la production de lipoprotéine B et ainsi la concentration circulante de VLDL et de chylomicrons riches en lipide (133).



**Figure 28 : Mécanisme d'action du Lomitapide** (MTP : protéine microsomale de transfert, ER : réticulum endoplasmique, CE : Cholestérol Estérifié, TG : triglycéride, Apo B : apolipoprotéine B) (138)

### **3. Indication**

Le Lomitapide est indiqué chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (132).

Il doit être pris à jeun, 2 heures après le repas du soir (139).

### **4. Posologie**

Il existe différents dosages de LOJUXTA® ( 5, 10 et 20 mg). La dose initiale est de 1 comprimé de 5 mg par jour. Le dosage peut être augmenté progressivement en fonction de la tolérance. Un régime adapté est important pour la bonne efficacité du médicament (139).

### **5. Effets indésirables**

On retrouve des effets indésirables fréquents (139) :

- Digestives : diminution de l'appétit, diarrhées, gêne ou douleur abdominale, digestion difficile, flatulence, constipation, perte de poids, nausée, vomissement, brûlure d'estomac, reflux gastrique, rôt, aérophagie, hémorroïdes, diminution de l'absorption d'acides gras essentiel et de vitamine E
- Neuronales : Vertige, maux de tête, migraine, fatigue
- Hépatiques : Toxicité hépatique, augmentation des transaminases

### **6. Interactions médicamenteuses**

Lomitapide ne doit pas être associé avec (139) :

- Simvastatine (si dosage supérieur à 40 mg par jour)
- Itraconazole, Fluconazole, Kétoconazole, Voriconazole, Posaconazole
- Érythromycine, Clarithromycine, Télithromycine

- Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir
- Diltiazem, Vérapamil, Dronédarone
- Médicaments hépatotoxiques

## **7. Contre-indications**

Dans aucun cas, ce médicament doit être utilisé si (139) :

- Insuffisance hépatique ou transaminases élevées de manière prolongée ou inexpliquée
- Maladie de l'intestin chronique et importante (ex : maladie inflammatoire de l'intestin)
- Association avec des médicaments ayant une interaction médicamenteuse
- Grossesse

### **4.1.2 : Pradigastat**

#### **1. Statut**

Le Pradigastat n'est pas commercialisé à ce jour en France. Des données d'efficacité et de sécurité à long terme ne sont pas encore disponibles, bien qu'il existe une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des patients atteints de syndrome de chylomicronémie familiale (FCS). Les plans à long terme de cette molécule ne sont pas définis et ne seront probablement pas développés dans le futur. En effet, une étude a montré une intolérance gastro-intestinale sévère avec une molécule ayant le même mécanisme d'action (140).

#### **2. Mécanisme d'action**

Pradigastat est un inhibiteur de la diacylglycérol acyltransférase-1 (DGAT1). Cette enzyme est connue pour jouer un rôle dans les maladies métaboliques associées à une accumulation anormale de triglycérides comme le syndrome de chylomicronémie familiale. L'inhibition de la DGAT1, qui intervient dans la synthèse des triglycérides

composant les chylomicrons, est une stratégie innovante pour réduire le niveau de triglycérides chez les patients atteints de cette maladie rare (141).

### **3. Indication**

Cette molécule est indiquée chez les patients atteints de syndrome de chylomicronémie familiale (FCS). La FCS est une maladie lipidique rare causée par un déficit complet de la LPL, entraînant une chylomicronémie à jeun et une hypertriglycéridémie sévère (142).

### **4. Interactions médicamenteuses**

Des études *in vitro* suggère que la glucuronidation est la voie métabolique prédominante pour l'élimination du Pradigastat chez l'Homme et ont confirmé le rôle des enzymes uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférase (UGT), UGT1A1, UGT1A1 et UGT2B7. L'étude, *The clinical pharmacokinetic DDI study*, a permis d'évaluer la potentielle interaction entre Atazanavir/Pradigastat et Probénécide/Pradigastat. L'Atazanavir, traitement des patients atteints du VIH au stade avancé (SIDA), est un inhibiteur sélectif de l'UGT1A1 et de l'UGT1A3 (106). Le probénécide est un agent uricosurique qui inhibe la réabsorption tubulaire des urates. Il était indiqué dans la prise en charge de la goutte et de l'hyperuricémie (144). Il est connu pour être inhibiteur d'UGT en général. A la suite de cette l'étude il a été mis en évidence aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du pradigastat lorsqu'il était administré avec du probénécide ou de l'atazanavir.

#### **4.2 : Action au niveau hépatique**

##### **4.2.1 Nouveau fibrate : Pémafibrate**

###### **1. Statut**

Le Pémafibrate n'est actuellement commercialisé qu'au Japon, sous le nom de PARMODIA® (145). En 2019, le professeur Tatsuhiko Kodama, de l'Université de Tokyo, investigateur d'essais clinique, a annoncé "*Ces essais cliniques montrent clairement un profil bénéfice/risque plus avantageux pour le pémafibrate*

*comparativement aux fibrates chez différents types de patients, y compris ceux présentant une insuffisance rénale chronique » (146).*

L'étude PROMINENT (Pemafibrate to Reduce cardiovascular OutcoMes by reducing triglycerides IN diabetic patiENTs), réalisée par Kowa Research Institute, est une étude multicentrique (Europe et Etats Unis) sur les effets cardiovasculaires de K-877 (Pémafibrate), afin d'évaluer la réduction des triglycérides et l'augmentation du taux de HDL-c chez les diabétiques à haut risque qui prennent déjà des statines et présentant un taux élevé de triglycérides et un taux faible d'HDL-c. En 2020, ils ont réussi à inclure 10 000 patients dans leur étude (147).

Malheureusement, en avril 2022, le laboratoire a stoppé prématurément son étude. En effet, cette décision a été prise par le Data Safety Monitoring Board (DSMB). Ils ont conclu que le pourcentage de diminution du taux de LDL était insuffisant pour les patients atteints de dyslipidémies.

En revanche, des investigations seront poursuivies dans de nouveaux domaines thérapeutiques tels que la stéatose hépatique non alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique qui s'avèrent prometteurs (148).

En France, cette molécule n'est pas commercialisée.

## **2. Mécanisme d'action**

Le Pémafibrate est un modulateur sélectif du récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator ou SPPARM-alpha) avec un potentiel de réduire des niveaux élevés de triglycérides. Les PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) sont des récepteurs nucléaires qui régulent la transcription de nombreux gènes participant au métabolisme des lipides et du glucose. (Voir paragraphe « Mécanisme d'action des fibrates ») Par rapport aux autres fibrates, Pémafibrate a une efficacité d'activation du PPAR- alpha plus puissante in vitro, des effets plus importants sur le taux de triglycéride et de HDL-c et risque réduit d'effets indésirables (127,149).

### **3. Indications**

Les indications ne sont pas encore précisées. Initialement, avec l'étude PROMINENT, l'indication était centrée sur l'hypertriglycéridémie accompagnée d'un taux faible d'HDL-c chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. De nouvelles indications pourraient émerger comme la stéatose hépatique non alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique.

### **4. Effets indésirables**

L'étude PROMINENT a démontré que le Pémafibrate n'entraîne pas de toxicité hépatique et rénale comme les anciens fibrates (146).

#### **4.2.2 Action sur l'ATP citrate lyase : Acide Bempedoïque**

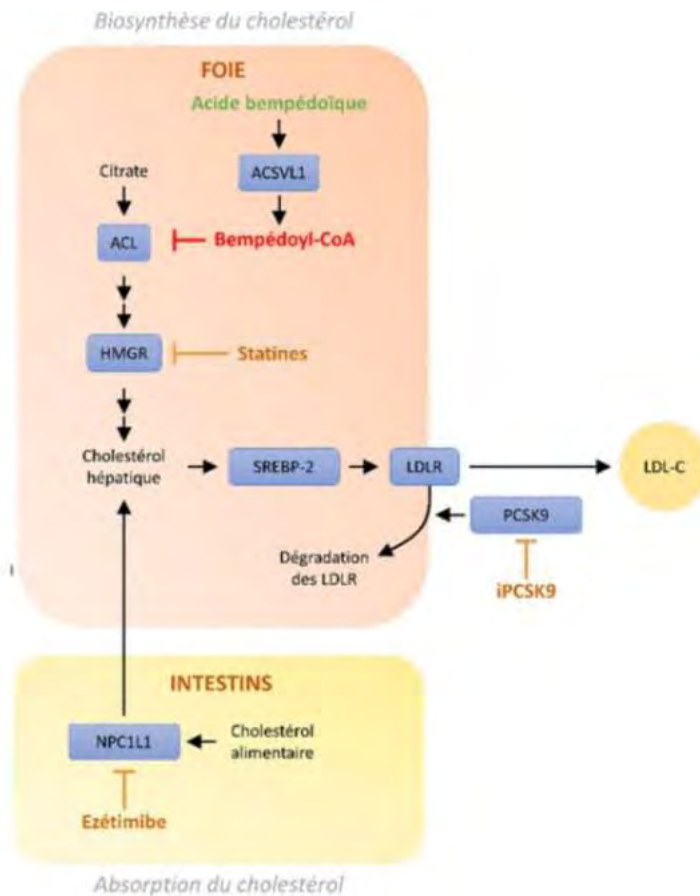
##### **1. Statut**

Cette molécule n'est pas commercialisée en France. En revanche, l'acide bempedoïque montre des résultats positifs concernant la diminution significative du taux de LDL-c dans des essais cliniques en phase 3. Ces études ont été réalisées par le laboratoire Esperion Therapeutic Inc. Elle a été évaluée en monothérapie ou pour une association avec Ezétimibe et/ou une statine (150).

Le 6 avril 2020, le laboratoire annonce l'obtention de son AMM européenne centralisée pour son action hypocholestérolémiante en monothérapie (NILEMDO® ) ou en association avec l'Ezétimibe (NUSTENDI® ) (151).

## 2. Mécanisme d'action

L'acide bempédoïque est un nouveau traitement hypocholestérolémiant oral qui réduit la synthèse hépatique du cholestérol en inhibant l'enzyme adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase (150).



**Figure 29 : Mécanisme d'action de l'acide bempédoïque** (ACSVL1: very long-chain acyl-coenzyme A synthetase-1, SREBP-2, Sterol-regulatory element-binding protein) (152)

L'acide bempédoïque (BA) sera activé par ACSVL1 (very long-chain acyl-coenzyme A synthetase-1) et va se fixer sur l'ATP-citrate lyase (ACL). L'ACL ne pourra pas cliver le citrate en deux molécules : Oxaloacétate et Acétyl-CoA. Ainsi, toute la cascade de formation de cholestérol sera bloquée (153). Comme on peut le voir, cette molécule agit sur la même voie de biosynthèse du cholestérol que les statines, mais un peu plus en amont.

Ce médicament étant une prodrogue sélectivement activée au niveau du foie, il est dépourvu de tout effet indésirable musculaire.

### **3. Indications**

NILENDO<sup>®</sup> est indiqué chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire. Il peut être en association avec une statine (comme la Simvastatine) chez les patients dont le taux idéal de LDL n'est pas atteint avec des doses maximales tolérées. Cette molécule est utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication aux statines. Le NILENDO<sup>®</sup> est sous forme de comprimé pelliculé de 180 mg (154).

NUSTENDI<sup>®</sup> a la même indication que le NILENDO<sup>®</sup>. Il peut être en association avec une statine chez les patients n'atteignant pas l'objectif de LDL-c à dose maximale tolérée. D'autre part, il peut aussi être pris en monothérapie si intolérance ou contre-indication aux statines ou si l'objectif de LDL-c n'est pas atteint avec l'Ezétimibe seul.

Les patients prenant de l'Ezétimibe et l'acide bempédoïque sous forme de comprimés distincts peuvent échanger avec le NUSTENDI<sup>®</sup>. Le NUSTENDI<sup>®</sup> est sous forme de comprimé pelliculé de 180 mg d'acide bempédoïque et de 10 mg d'Ezétimibe (155).

### **4. Posologies**

La dose recommandée de NILEMDO<sup>®</sup> est d'un comprimé par jour. En cas d'oubli de prise du médicament, deux situations se profilent :

- Si on s'aperçoit le jour même de l'oubli, prendre la dose nécessaire et prendre la dose suivant à l'heure habituelle le lendemain
- Si on s'aperçoit le lendemain de l'oubli, prendre la dose à l'heure prévue et ne pas prendre de dose double pour compenser l'oubli (154).

La dose usuelle de NUSTENDI<sup>®</sup> est de comprimé par jour. Il existe des précautions d'emploi pour ce médicament :

- Il faut respecter 2 heures avant ou 4 heures après la prise de chélateur de sel biliaire ou appelé aussi résine échangeuse d'ions.



- S'il existe une prise concomitante avec la Simvastatine, le dosage de Simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour (ou 40 mg pour les patients atteints d'hypercholestérolémie sévère et risque élevé de manifestations cardiovasculaires, qui n'ont pas obtenus l'objectif de LDL-c à dose faible et lorsque le bénéfice apporté est supérieur aux risques possibles).

Aucun ajustement de traitement n'est nécessaire pour les personnes âgées, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Une surveillance particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est préconisée car les études n'ont pas apporté d'information sur ce cas de figure. Il est déconseillé de prendre ce traitement si le patient est atteint d'insuffisance hépatique modérée et sévère en raison des effets incertains de l'exposition importante à l'Ézétimibe (155).

## **5. Effets indésirables fréquents**

Pour le NILENDO® (154):

- Anémie
- Hyperuricémie
- Douleur dans les épaules, les jambes ou dans les bras
- Douleur aux extrémités
- Anomalie du bilan hépatique, augmentation de l'aspartate aminotransférase

Pour le NUSTENDI® (102) :

- Hyperuricémie
- Perturbation du bilan hépatique, augmentation du taux d'ALAT
- Constipation, diarrhée, douleurs abdominales, nausée, sécheresse buccale, flatulence, gastrite
- Perte d'appétit
- Étourdissement, maux de tête, asthénie

- Hypertension
- Toux
- Myalgie, douleur dorsale, douleur aux extrémités, arthralgie, spasme musculaire

## **6. Interactions médicamenteuses**

Pour le NILENDO® (101) :

- Statines (Simvastatine 40 mg, Atorvastatine 80 mg, Pravastatine 80 mg et Rosuvastatine 40 mg)
- Interaction induite par des transporteurs OATP1B1 ou OATP1B3 : Bosentan, Firmasartan, Asunaprévir, Glécaprévir, Grazoprévir, Voxilaprévir, Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Rosuvastatine, Pitavastatine, Pravastatine)
- Ezetimibe

Pour le NUSTENDI® (155) :

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée pour le NUSTENDI®. Les interactions éventuelles sont donc les interactions propres à chaque molécule constituant le médicament.

## **7. Contre-indications**

Pour le NILENDO® (154) :

- Hypersensibilité à la substance active et aux excipients
- Grossesse et allaitement
- Administration concomitante avec la Simvastatine au dosage supérieur à 40 mg par jour

Pour le NUSTENDI® (155) :

- Hypersensibilité à la substance active et aux excipients
- Grossesse et allaitement

- Administration concomitante avec la Simvastatine au dosage supérieur à 40 mg par jour
- Administration concomitante avec des statines si le patient est atteint d'une affection hépatique évolutive ou une augmentation élevée et persistante du taux de transaminase.

#### **4.2.3 Action sur la synthèse hépatique d'apo B-100 : Mipomersen**

##### **1. Statut**

Le Mipomersen (KYMANZO ®) est actuellement approuvé par la Food & Drug Administration (FDA) aux Etats Unis (19). En Europe, l'EMA a signé le refus d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication de l'hypercholestérolémie familiale. Ce refus est principalement dû à un nombre important d'arrêt prématuré du traitement à cause des effets indésirables (156). En 2021, cinq études avec plus de 500 patients ont révélé un niveau de preuve modéré pour réduire le taux de LDL avec la molécule par rapport à un placebo (157).

##### **2. Mécanisme d'action**

Le Mipomersen est un oligonucléotide antisens qui inhibe la synthèse de l'Apo B-100. Pour rappel, l'Apo B-100 compose les LDL et les VLDL. Cette nouvelle technologie utilise des séquences courtes d'ADN synthétique pour cibler et compléter un ARN messager (ARNm) spécifique. Le Mipomersen est capable de se lier à l'ARNm de l'Apo B-100 et inhibe sa traduction. On aura une chute de production de la protéine Apo B-100. Par conséquent, la production de lipoprotéines athérogènes est diminuée (158).

##### **3. Indication**

Cette molécule permet de traiter les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote en monothérapie ou associée à d'autres hypolipidémiants. Une dose de 200 mg est administrée une fois par semaine, en sous cutanée (159).

#### **4. Effets indésirables**

Durant les études, des augmentations des taux des transaminases (ASAT et ALAT) et de la vacuolisation hépatique (TG), ont été observées chez les patients ayant pris le Mipomersen (156).

D'autres symptômes se sont manifestés comme :

- Urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Symptômes grippaux dans les 2 jours qui suivent l'injection
- Difficulté respiratoire
- Réaction au niveau du point d'injection (chaleur, rougeur, démangeaison, ecchymose, sensibilité)
- Nausée, douleur dans le haut du ventre, perte d'appétit
- Urine foncée, selle de couleur argileuse
- Jaunissement de la peau et des yeux

#### **5. Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été signalée avec la Warfarine, la Simvastatine et l'Ezétimibe (159).

#### **4.2.4 Action sur l'enzyme LAL (lysosomal acid lipase) : Sébélipase alpha**

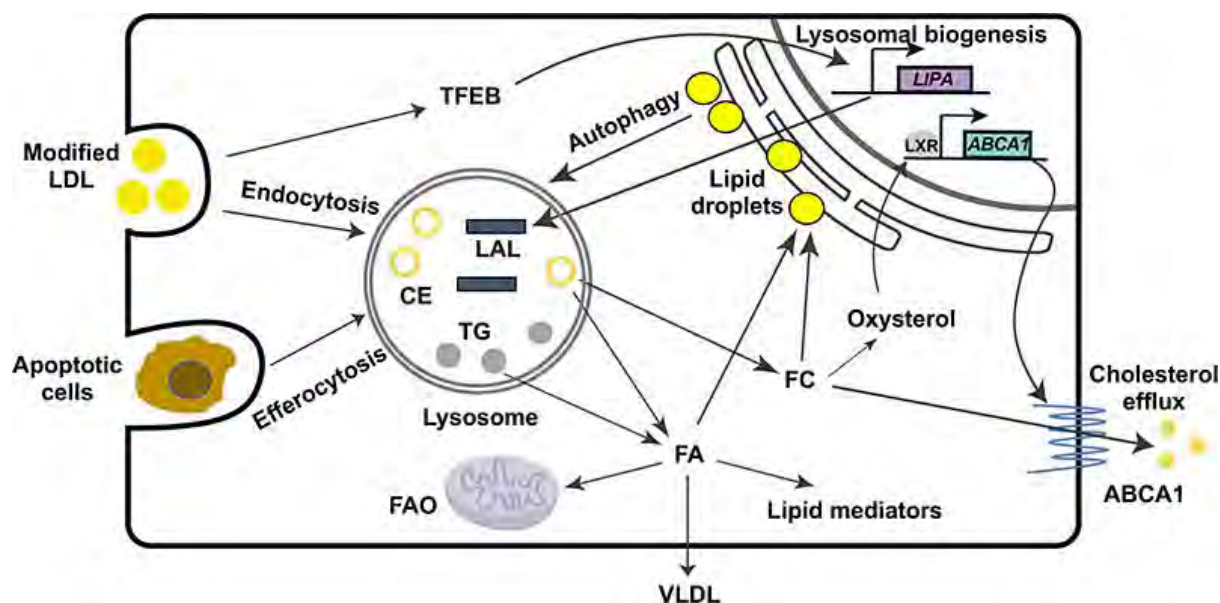
##### **1. Statut**

Le laboratoire ALEXION PHARMA SAS a demandé son AMM le 28 août 2015, et un renouvellement d'autorisation le 23 avril 2020. Actuellement, Sébélipase alpha (KANUMA®) fait l'objet d'une surveillance supplémentaire permettant de récolter des données relatives à la sécurité du médicament. En effet, les professionnels de santé doivent signaler tout effet indésirable suspecté (160).

## 2. Mécanisme d'action

La LAL est nécessaire pour la dégradation des lipides dans les lysosomes de nos cellules. Elle hydrolyse les liaisons esters du cholestérol et des triglycérides pour générer du cholestérol libre et des acides gras libres dans la cellule (161).

Son déficit entraîne une accumulation de lipides, en particulier des esters de cholestérol et des triglycérides, dans le foie, dans le cœur et d'autres organes. C'est une maladie génétique autosomique récessive qui est due à une mutation du gène LIPA. Chez le nourrisson, les symptômes sont graves et précoces (diarrhée, retard de croissance, fibrose et cirrhose hépatique). Il peut arriver que les symptômes surviennent pendant l'enfance vers l'âge de 5 ans (162).



*Figure 30 : Mécanisme de la LAL dans les lysosomes (CE : cholestérol estérifié, Apoptotic cells: cellules apoptotiques, TFEB: transcription factor EB, ABCA1: ATP-binding cassette A1, FAO: mitochondrial fatty-acid oxidation, oxydation mitochondriale des acides)*  
(161)

La Sébélipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (rhLAL). Cette molécule se fixe aux récepteurs de surface cellulaires par l'intermédiaire de glycanes. Puis, elle va être internalisée dans les lysosomes. La Sébélipase alfa remplace la LAL et hydrolyse les esters de cholestérol et des triglycérides. Cette

activité entraîne la réduction du taux de LDL-c et des triglycérides et ainsi une augmentation du taux de HDL-c (160).

### 3. Indication

L'indication attribuée au médicament par le laboratoire ALEXION PHARMA SAS est « KANUMA ® est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL) » (163).

### 4. Posologies

Ce traitement doit être supervisé et administré par un professionnel de santé habilité à la prise en charge de patients atteints d'un déficit en LAL, d'autres maladies métaboliques ou maladies hépatiques chroniques. L'administration du traitement se fait sous forme de perfusion intraveineuse, étendue sur 2 heures (possible sur 1 heure selon la tolérance du patient) (160).

La posologie dépend de plusieurs critères :

- Les **patients atteints d'un déficit en LAL en progression rapide** dont les premiers signes sont survenus **avant l'âge de 6 mois**. La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg ou 3 mg/kg en fonction de l'état clinique du patient, une fois par semaine. Selon l'état clinique et biochimique du patient, une augmentation de dose peut être envisagée. Les études ont été évaluées sur dose maximale de 7,5 mg/kg, une fois par semaine.
- Les **enfants et les adultes atteints d'un déficit en LAL mais qui n'est pas en progression rapide** :
  - Avant l'âge de 6 mois : une dose de 1 mg/kg administrée toutes les deux semaines.
  - Pour les adultes et les enfants : augmentation de la dose à 3 mg/kg, toutes les deux semaines, peut être envisagée si la réponse est insuffisante.
- Pour les populations particulières :
  - Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

- Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- Population âgée (≥ 65 ans) : aucune étude n'a été faite pour ce type de population
- Patients en surpoids : aucune étude n'a été faite pour ce type de population
- Population pédiatrique avec défaillance multiviscérale : posologie initiée selon l'appréciation du médecin prescripteur

## 5. Effets indésirables fréquents

Classe de système d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité <sup>a</sup> Réaction anaphylactique <sup>b</sup>	Très fréquent
Affections oculaires	Cedème palpébral	Très fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Détresse respiratoire	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Rash maculopapuleux	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Hyperthermie	Très fréquent
Investigations	Présence d'anticorps spécifiques au médicament Température augmentée Saturation en oxygène diminuée Pression artérielle augmentée Fréquence cardiaque augmentée Fréquence respiratoire augmentée	Très fréquent

*Tableau 10 : Effets indésirables rapportés chez les nourrissons recevant le Sébélipase alpha (160)*

<b>Classe de système d'organes MedDRA</b>	<b>Terme préférentiel MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité <sup>b</sup>	Très fréquent
	Réaction anaphylactique <sup>a</sup>	Fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Très fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
Affections vasculaires	Hyperémie Hypotension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Diarrhée	Très fréquent
	Distension abdominale	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Rash papuleux	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Fièvre	Très fréquent
	Gêne thoracique Réaction au site de perfusion <sup>c</sup>	Fréquent
Investigations	Température augmentée	Fréquent

*Tableau 11 : Effets indésirables rapportés chez les enfants et les adultes recevant la sebelipase alfa (160)*

On retrouve comme effets indésirables très fréquents des réactions immunitaires (réaction d'hypersensibilité), des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, diarrhée), fatigue, fièvre, vertige, tachycardie.

## **6. Interactions médicamenteuses**

Aucune étude n'a été réalisée car il est peu probable que Sébélipase alpha entraîne des interactions avec le CYP450 étant donné qu'il s'agit d'une protéine recombinante humaine (160).

## **7. Contre-indications**

Les contre-indications déclarées sont peu nombreuses (hypersensibilité à la substance active ou aux excipients).

Pour les grossesses et l'allaitement, il n'existe pas de données ou des données limitées sur ce médicament. Par sécurité, ce traitement n'est pas recommandé (160).



## 4.2.5 Anti-PCSK9

### 4.2.5.1 Découverte du gène PCSK9

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est une proprotéine convertase exprimée au niveau du foie, des reins, des neurones et de l'épithélium intestinal. PCSK9 serait impliquée dans la différenciation neuronale, mais surtout, dans la régénération hépatique (164)

Elle existe sous forme intra et extracellulaire (circulante). La forme circulante se fixe sur les récepteurs des LDL des hépatocytes et entraîne leur dégradation par les lysosomes. En conséquence, les protéines PCSK9 causent la diminution des LDL-r à la surface des hépatocytes et donc l'épuration plasmatique des LDL (165).

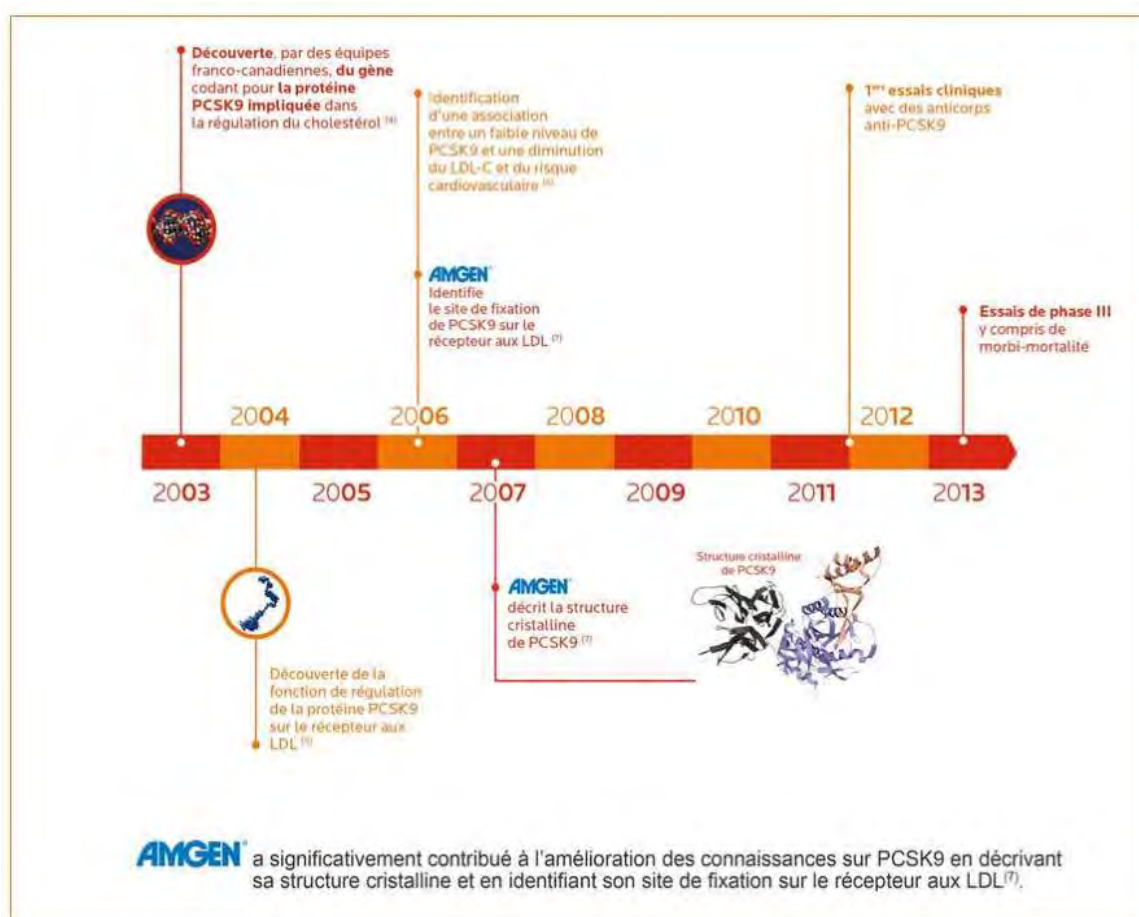


Figure 31 : Histoire des anti-PCSK9 (166)

Des équipes de chercheurs franco-canadiens ont découvert en 2003, la localisation du gène PCSK9 sur le chromosome 1 du génome humain. Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, Abifadel et al. ont montré l'implication du gène

PCSK9 dans cette pathologie dans 12,5% des cas testés avec une hypercholestérolémie familiale (167).

En 2004, la fonction de régulation de la protéine PCSK9 sur les récepteurs aux LDL a été découverte (113). Ce n'est qu'en 2006 que des chercheurs ont identifié le site de fixation de PCSK9 sur les récepteurs aux LDL. Durant cette même année, une étude clinique cardiovasculaire a été réalisée par Cohen et al. Et ils ont découvert que certains patients, présentant de faibles quantités de LDL-c dans le sang avaient des mutations de type perte de fonction pour PCSK9. Ce même groupe de personnes avait un risque cardiovasculaire considérablement réduit et n'avait aucun problème de santé dû à cette déficience (168,169).

Chez certains patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, il existe des mutations de type « Gain de fonction » qui stimulent la fonction de PCSK9 et ce qui entraîne une réduction du nombre de récepteurs aux LDL au niveau des hépatocytes. On obtient une augmentation des taux plasmatiques de LDL circulant et une aggravation du risque cardiovasculaire (170).

Plusieurs stratégies d'inhibition de PCSK9 ont été testées ces dernières années (165) :

- Par inhibition de la forme circulante de PCSK9 via des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ou des adnectins (peptides mimétiques se liant de façon compétitive aux LDL-r) : Evolocumab et Alirocumab
- Par inhibition de la forme intracellulaire grâce des siRNA ou des oligonucléotides antisens : Inclisiran
- Par vaccination (immunisation progressive via des épitopes antigéniques)

#### **4.2.5.2 Anticorps monoclonaux anti-PCSK9**

##### **1. Généralités**

Depuis le 15 décembre 2020, l'Evolocumab (REPETHA ®, Laboratoire AMGEM) et l'Alirocumab (PRALUENT ®, laboratoire Sanofi aventis) sont pris en charge par la sécurité sociale après accord préalable du service de contrôle médical. La demande doit être établie à chaque nouvelle prescription et renouvellement du traitement. La

prescription est réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition/maladies métaboliques et médecine interne. La prescription initiale est annuelle et le renouvellement reste ouvert à tous les médecins. Ce sont des médicaments d'exception.

Le 29 avril 2022, l'ANSM a permis aux médecins de médecine vasculaire et les neurologues de prescrire ces médicaments afin de faciliter l'accessibilité du traitement (171).

## 2. Mécanisme d'action

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont entièrement humanisés. Actuellement, on retrouve deux molécules commercialisées : Evolocumab et Alirocumab. Ils permettent de diminuer le taux de LDL-c à hauteur de 60-65 %, le taux de Lp(a) (forme anormale de LDL-c) autour de 25 % mais, ils augmentent aussi le taux de HDL-c entre 6 à 7 %. (113)

D'autre part, le facteur de transcription SREBP-2 régule l'expression du gène de PCSK9. Ainsi, la prise de statine augmente l'activité de SREBP-2 par le biais d'une diminution du cholestérol intracellulaire, déclenche la synthèse de LDL-R mais aussi la synthèse et l'activité des protéines PCSK9. L'association d'une statine et d'un anti-PCSK9 est donc, un bon choix thérapeutique par complémentarité des actions (93).

## 3. Indications

- Evolocumab (REPATHA®)

On retrouve trois indications pour ce médicament (172) :

Dans un premier temps, Evolocumab est indiqué chez l'adulte présentant une **hypercholestérolémie primaire** (Hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les enfants à partir de 10 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire :

- En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui n'atteignent pas les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée
- Seul ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients intolérants ou contre-indiqués aux statines.

Ensuite, elle est indiquée **chez l'adulte et les enfants à partir de 10 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote** en association avec d'autres traitements hypolipémiants.

Et enfin, elle est indiquée chez les adultes présentant une **maladie cardiovasculaire athéroscléreuse** (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- En association avec une statine à dose maximale tolérée seule ou avec d'autres traitements hypolipémiants
- Seul ou en association avec des traitements hypolipémiants, si intolérance ou contre-indication aux statines.

➤ Alirocumab (PRALUENT®) (173) :

Comme l'Evolocumab, l'Alirocumab est indiqué chez l'adulte présentant une **hypercholestérolémie primaire** (Hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte en complémentarité avec un régime alimentaire. Mais, contrairement à l'Evolocumab, il n'est pas indiqué chez l'enfant :

- En association avec une statine à dose maximale tolérée seule ou avec d'autres traitements hypolipémiants.
- Seul ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients intolérants ou contre-indiqués aux statines.

Il est indiqué aussi pour les adultes atteints de **maladie cardiovasculaire athéroscléreuse** afin de réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, tout en réduisant les autres facteurs de risque :

- En association avec une statine à dose maximale tolérée seule ou avec d'autres traitements hypolipémiants seul ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients intolérants ou contre-indiqués aux statines.

#### 4. Posologies

##### ➤ Evolocumab

Indications	<p>Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte</p> <p>(Adulte et enfant à partir de 10 ans)</p> <p>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse</p> <p>(Adulte)</p>	<p>Hypercholestérolémie familiale homozygote</p> <p>(Adulte et enfant à partir de 10 ans)</p>
Posologies	<p>Soit 1 injection de 140 mg toutes les 2 semaines</p> <p>Soit 1 injection de 420 mg une fois par mois</p>	<p>Dose initiale : une injection de 420 mg, une fois par mois</p> <p>Si pas d'amélioration au bout de 12 semaines : une injection de 420 mg toutes les deux semaines</p> <p>Si, le patient a eu une aphérèse précédemment, la dose initiale est de 420 mg toutes les deux semaines afin de le correspondre avec le calendrier de l'aphérèse (172)</p>

- **Alirocumab**

La dose initiale habituelle est de 75 mg en sous-cutané une fois toutes les 2 semaines. Une dose initiale de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois par mois, peut être envisagée, si la diminution souhaitée du taux de LDL-C est importante (> 60%). L'ajustement posologique du traitement d'un patient peut être effectué en fonction de son taux de LDL-c avant le traitement, de l'objectif thérapeutique et de sa réponse au traitement. Un bilan lipidique est réalisé au bout de 4 à 8 semaines après l'instauration ou après un ajustement posologique du traitement.

Pour les patients traités avec une dose de 75 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois par mois, la posologie peut être augmentée à la dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines (173).

D'autre part, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les deux molécules dans les cas suivants :

- Pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée
- Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée
- Pour les personnes âgées

Il existe peu de données concernant l'insuffisance rénale et hépatique sévère associée aux anti-PCSK9. On évitera de donner les anti-PCSK9 à ce type de population (172,173).

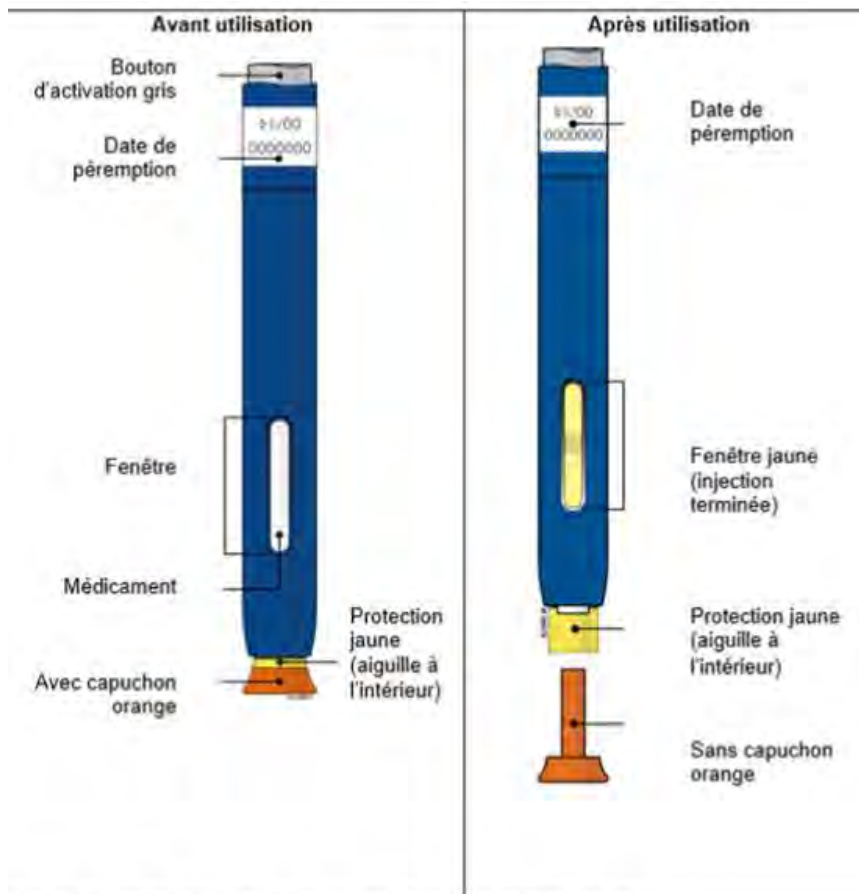
- **Mode d'injection**

- **REPATHA® : Evolocumab**

Il existe différentes étapes pour injecter ce médicament (172) :

- **Étape 1** : Retirer le médicament du réfrigérateur et attendre 30 minutes avant l'injection pour que le produit soit à température ambiante.
- **Étape 2** : Rassembler le matériel nécessaire à l'injection (la seringue pré-remplie, lingette alcoolisée, une compresse, un pansement et un conteneur à déchets tranchants). Puis, il faut se laver les mains avec de l'eau et du savon.

- **Étape 3** : Choisir un site d'injection (la partie externe du haut du bras, la cuisse, le ventre au-delà de 5 cm du nombril). Il faut désinfecter avec les lingettes alcoolisées la zone d'injection.
- **Étape 4** : Retirez la seringue de la boîte et vérifiez qu'elle est en bon état, la date de péremption et la couleur du soluté (claire à opalescent et incolore à légèrement jaune).
- **Étape 5** : Retirez le capuchon qui protège l'aiguille. Il faut injecter le médicament pendant les 5 minutes qui suivent le retrait du bouchon au risque d'assécher le médicament. Puis, on élimine la bulle d'air. Pincez la peau de la zone d'injection. Il faut bien garder la peau pincée tout le long de l'injection. Insérez l'aiguille dans la peau pincée selon un angle de 45 à 90 degrés. En appliquant une pression lente et constante, poussez la tige du piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Enlever délicatement la seringue de la peau et jetez la seringue dans le conteneur à déchets tranchants. Enfin, en cas de saignement au niveau du site d'injection, il faut appliquer une compresse sans frotter et mettre un pansement.



**Important: L'aiguille se trouve à l'intérieur de la protection jaune.**

**Figure 32 : Description des différentes parties du REPATHA® stylo**

*(Un bouton d'activation gris présent à l'extrémité du stylo, la date de péremption, une fenêtre permettant la visibilité du contenu du stylo qui devient jaune lorsque la totalité du médicament est injecté, un capuchon orange permettant la protection de l'aiguille, protection jaune contenant l'aiguille) (174)*



➤ **PRALUENT® : Alirocumab**

Le PRALUENT® se présente sous forme d'un stylo avec :

- Une fenêtre (on peut vérifier l'aspect et la quantité du liquide)
- Un capuchon
- Un embout de sécurité qui protège l'aiguille
- Un bouton vert qui permet d'injecter le liquide

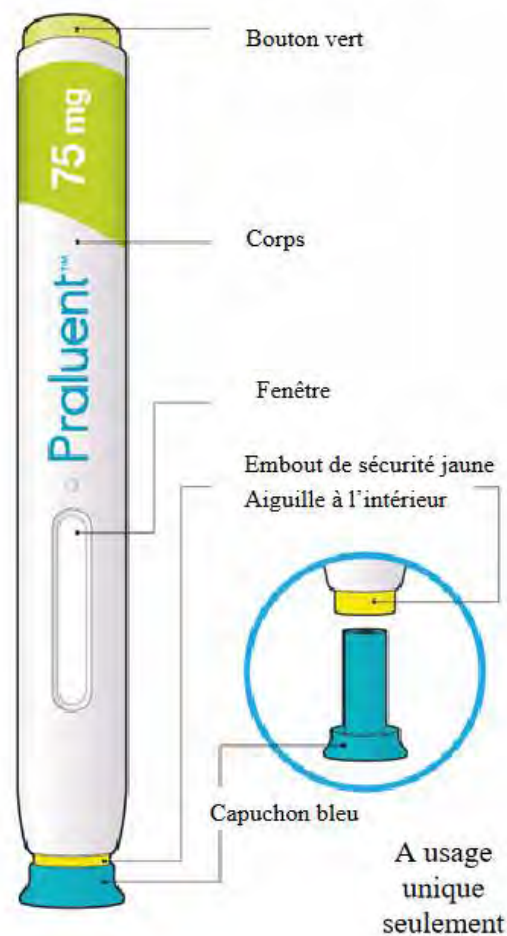


Figure 33 : Stylo prérempli de PRALUENT® (173)

Quelques différences existent entre PRALUENT® et REPATHA®. Lors de l'injection du PRALUENT®, on retire préalablement le capuchon bleu. On appuie l'embout de sécurité jaune contre la peau jusqu'à ne plus apercevoir l'embout jaune.

A la différence du REPATHA ®, l'injection du médicament se fera selon un angle de 90 degrés impérativement.

Ensuite, on appuie sur le bouton bleu jusqu'à entendre un clic et puis, on relâche immédiatement le bouchon. Il faut laisser le stylo contre la peau pendant 20 secondes pour s'assurer que tout le liquide soit injecté. Il faut que la fenêtre soit entièrement jaune avant de retirer le stylo (173).

## **5. Effets indésirables fréquents**

### ➤ **Evolucumab** (172)

- Grippe (température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume classique (rhinopharyngite ou infections des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Douleurs dorsales
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Douleurs musculaires
- Réactions au site d'injection (ecchymose, rougeur, saignement, douleur ou gonflement)
- Réactions allergiques, y compris éruption cutanée
- Maux de tête

### ➤ **Alirocumab** (173)

- Réactions au site d'injection (rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité)
- Symptômes touchant les voies respiratoires supérieures comme mal de gorge, nez qui coule, éternuements
- Démangeaisons (prurit)

## **6. Interactions médicamenteuses**

Aucune étude n'a été réalisée. Étant donné que les anti-PCSK9 sont des agents biologiques, aucune interaction avec les CYP450 n'est attendue avec eux (172,173).

## **7. Contre-indications**

Les contre-indications pour les anti-PCSK9 se résument à l'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients qui composent le médicament. (172,173)

### **4.2.5.3 Oligonucléotide antisens : Inclisiran**

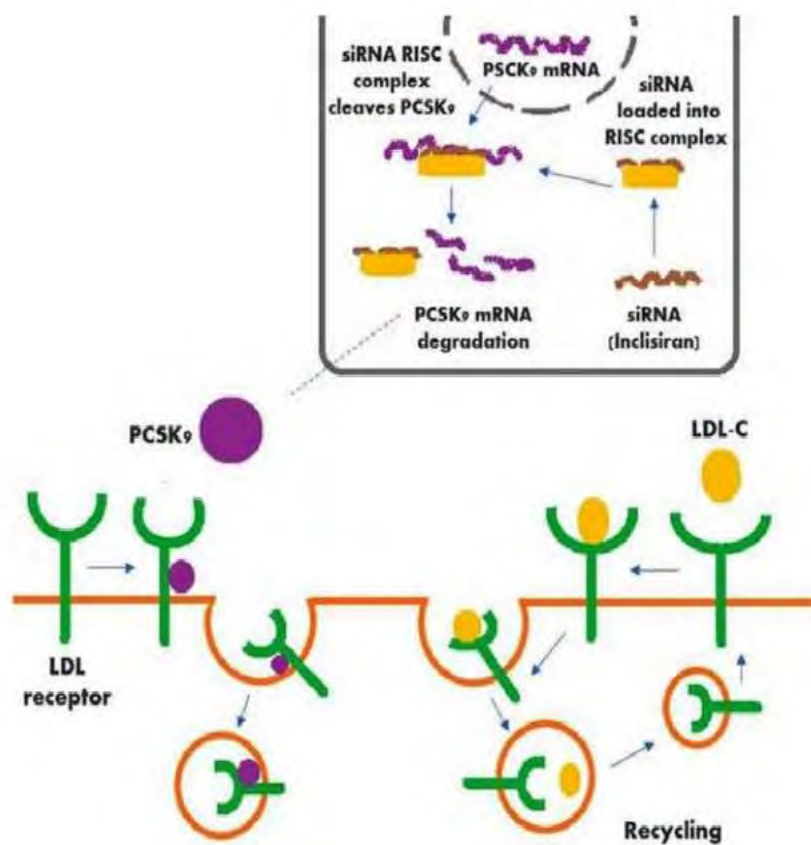
#### **1. Généralités**

Le 9 décembre 2020, NOVARTIS EUROPHARM LIMITED reçoit l'AMM, par procédure centralisée, de son médicament, LEQVIO ® (Inclisiran) 284 mg en solution injectable (175). L'approbation de l'Union Européenne est basée sur les résultats du programme de développement clinique ORION. Ce programme a démontré l'efficacité de cette molécule à réduire efficacement le taux de LDL-c de patients recevant déjà un traitement par des statines à des doses maximales tolérées. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui a pour but d'identifier de nouvelles informations concernant la sécurité du médicament (176).

Pour l'instant, ce traitement n'est pas commercialisé en France puisqu'il est toujours en phase 3 du circuit du médicament.

#### **2. Mécanisme d'action**

L'inclisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, conjugué sur le brin sens avec une N-acétyl-galactosamine (GalNAc) tri-antennaire qui permet une absorption précise et ciblée par les hépatocytes. Au sein des hépatocytes, il utilise le mécanisme d'interférence de l'ARN et entraîne la dégradation catalytique de l'ARNm codant pour PCSK9.



*Figure 34 : Mécanisme d'action de l'Inclisiran (PCSK9 :proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 , LDL receptor : récepteur au LDL, siRNA : small interfering RNA, petit ARN interférent) (177)*

### 3. Indications

LEQVIO ® est indiqué chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte en complément d'un régime alimentaire :

- En bithérapie avec une statine ou en trithérapie avec une statine et d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients qui n'atteignent pas leurs objectifs de LDL-c malgré des doses maximales tolérées de statine.
- En monothérapie ou en bithérapie avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication aux statines.

#### **4. Posologies**

La dose d'Inclisiran recommandée est de 284 mg en injection sous cutanée en 1 fois puis 3 mois après et ensuite tous les 6 mois. L'administration de ce médicament ne se fait que par un professionnel de santé.

Par ailleurs, il serait une bonne alternative pour être utilisé à la suite d'une injection d'un anticorps monoclonal anti-PCSK9. En effet, l'injection peut se faire dans les 2 semaines qui suivent l'injection d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9 pour maintenir la réduction du taux de LDL-c.

Enfin, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les populations suivantes :

- Patients âgés
- Patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère (les données sont peu nombreuses pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, il faut rester vigilant)
- Patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (précaution d'emploi pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère par manque de donnée)

Pour les enfants (<18 ans), il n'existe pas pour le moment d'étude de sécurité et d'efficacité (176).

#### **5. Effets indésirables**

Les seuls effets indésirables détectés à ce jour sont les réactions au niveau du site d'injection (8,2% des cas) (176).

#### **6. Interactions médicamenteuses**

Actuellement, aucune étude in vitro n'a été réalisé pour étudier les interactions médicamenteuses. *A priori*, il ne serait pas substrat de CYP450 ou de transporteur/récepteur de médicaments courants (176).

## **7. Contre-indications**

Pour l'instant, les contre-indications sont peu nombreuses. Seule l'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients relèvent d'une contre-indication (176).

### **4.2.6 Action sur LPL**

Dans le plasma, les triglycérides des chylomicrons et des VLDL sont hydrolysés par la LPL pour libérer les acides gras. Pour rappel, l'apo CII et l'apo AIV activent la LPL et l'apo CIII et l'ANGPTL3 (angiopoietin-like 3 protéines) inhibent cette lipase. Ces différents éléments sont des sources de recherche pour trouver des molécules indiquées dans l'hypertriglycéridémie.

#### **4.2.6.1 Inhibiteur de l'apo CIII : Volanesorsen**

##### **1. Généralités**

L'apolipoprotéine CIII (apo CIII) s'est récemment démarquée comme cible de traitements pour l'hypertriglycéridémie. En effet, l'apo CIII est présente sur les lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons). De plus, elle inhibe la LPL et donc l'hydrolyse des triglycérides. Des études ont montré que, les patients ayant un polymorphisme génétique entraînant une perte de fonction de l'apo CIII, avait un taux plus bas de triglycérides et surtout moins de maladies cardiovasculaires (178).

Un oligonucléotide antisens de l'apo CIII a vu le jour, le Volanesorsen. Il a été développé et testé chez des patients atteints d'hyperchylomicronémie familiale et l'hypertriglycéridémie sévère (165).

Le 19 février 2020, la commission de transparence de la HAS donne un avis favorable pour le remboursement du WAYLIVRA 285 mg ® (Volanesorsen) uniquement chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF ou FCS) génétiquement confirmée, chez qui le régime alimentaire et les traitements visant à diminuer les triglycérides sont insuffisants et avec un antécédent de pancréatite aiguë (179).

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui a pour but d'identifier de nouvelles informations concernant la sécurité du médicament (180).

## **2. Mécanisme d'action**

Le Volanesorsen est un oligonucléotide antisens qui va inhiber la production de l'apoCIII. Pour rappel, l'apo CIII est une protéine qui régule le métabolisme des triglycérides et la clairance hépatique des chylomicrons et d'autres lipoprotéines riches en triglycérides.

Le Volanesorsen se lie spécifiquement à l'ARNm de l'apoCIII dans la région 3' non traduite au niveau de 489-508ème bases et qui entraîne la dégradation de l'ARNm de l'apoCIII. On aura une absence de production de la protéine de l'apoCIII, ce qui supprime l'inhibition de la clairance des triglycérides par la LPL et permet aussi le métabolisme par une voie indépendante de la LPL. A ce jour, cette voie indépendante n'est pas encore connue (179,180)

## **3. Indication**

WAYLIVRA® est indiqué chez les adultes atteints d'un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse aux mesures diététiques et sous traitements hypotriglycéridémiants est insuffisante.

## **4. Posologies**

La mise en place et la supervision se fait par un médecin expérimenté dans ce traitement. La posologie usuelle est d'une injection de 285 mg de Volanesorsen par voie sous-cutanée, une fois par semaine, pendant 3 mois. Au bout de ces 3 mois, la posologie est réduite à une injection tous les 15 jours.

Le traitement est stoppé lorsque le patient présente une réduction insuffisante de triglycéride sérique ( $< 25\%$ ) ou si il est impossible d'atteindre la cible de  $< 22,6$  mmol/L après 3 mois de traitement.

Au bout de 6 mois de traitement, une augmentation de la posologie est envisagée si la réponse est insuffisante, à condition que le taux de plaquettes soit normal.

Puis après 9 mois, un retour à la posologie de 285 mg, une fois tous les 15 jours est envisagé si cette dernière n'apporte pas de réduction supplémentaire significative du taux des triglycérides.

Il est essentiel d'administrer le traitement le même jour de chaque semaine. Si une dose est oubliée et que le patient s'en aperçoit dans les 48 heures, elle doit être administrée le plus rapidement possible. Si le délai dépasse ces 48 heures, le patient doit attendre la dose suivante.

Par ailleurs, une surveillance des plaquettes se fait avant l'initiation du traitement et au moins tous les 15 jours au début du traitement.

Pour les populations particulières comme les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucun ajustement posologie n'est demandé. Du fait du manque d'études pour ce composé, pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère, une surveillance renforcée doit être mis en place (180).



## 5. Effets indésirables fréquents

Des effets indésirables, assez nombreux et variés, ont été répertoriés pendant les études cliniques :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N, %)	Fréquent (N, %)
Affections du système nerveux		Céphalées (8, 9 %) Hypoesthésie (1, 1 %) Présyncope (1, 1 %) Migraine rétinienne (1, 1 %) Syncope (2, 2 %) Étourdissement (1, 1 %) Tremblement (1, 1 %)
Affections oculaires		Hémorragie conjonctivale (1, 1 %) Vision floue (1, 1 %)
Affections vasculaires		Hématome (3, 3 %) Hypertension (1, 1 %) Hémorragie (1, 1 %) Bouffées vasomotrices (1, 1 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis (3, 3 %) Toux (1, 1 %) Dyspnée (2, 2 %) Congestion nasale (1, 1 %) Œdème pharyngé (1, 1 %) Sifflement (1, 1 %)
Affections gastro-intestinales		Nausées (8, 9 %) Diarrhée (4, 5 %) Sécheresse buccale (1, 1 %) Saignement gingival (1, 1 %) Hémorragie buccale (1, 1 %) Augmentation de la taille de la parotide (1, 1 %) Vomissements (4, 5 %) Douleur abdominale (4, 5 %) Distension abdominale (1, 1 %) Dyspepsie (1, 1 %) Gonflement des gencives (1, 1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème (4, 5 %) Prurit (4, 5 %) Urticaire (3, 3 %) Hyperhydrose (2, 2 %) Éruption cutanée (3, 3 %) Pétéchies (1, 1 %) Ecchymose (1, 1 %) Sueurs nocturnes (1, 1 %) Papule (1, 1 %) Hypertrophie cutanée (1, 1 %) Gonflement du visage (1, 1 %)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N, %)	Fréquent (N, %)
		Raideur articulaire (1, 1 %) Myosite (1, 1 %) Douleur dans la mâchoire (1, 1 %) Pseudo-polyarthrite rhizomélique (1, 1 %)
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie (1, 1 %) Protéinurie (1, 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection (67, 78 %) Douleur au site d'injection (38, 44 %) Pâleur au site d'injection (37, 43 %) Gonflement au site d'injection (25, 29 %) Prurit au site d'injection (22, 26 %) Décoloration du site d'injection (19, 22 %) Induration du site d'injection (17, 20 %) Ecchymose au site d'injection (10, 12 %) Œdème au site d'injection (10, 12 %)	Asthénie (8, 9 %) Fatigue (8, 9 %) Hématome au site d'injection (7, 8 %) Réaction au site d'injection (6, 7 %) Urticaire au site d'injection (5, 6 %) Chaleur au site d'injection (5, 6 %) Frissons (5, 6 %) Pyrexie (4, 5 %) Sécheresse au site d'injection (4, 5 %) Hémorragie au site d'injection (4, 5 %) Hypoesthésie au site d'injection (4, 5 %) Vésicules au site d'injection (3, 3 %) Malaise (2, 2 %) Sensation de chaleur (2, 2 %) Syndrome grippal (2, 2 %) Inconfort au site d'injection (2, 2 %) Inflammation au site d'injection (2, 2 %) Masse au site d'injection (2, 2 %) Douleur (2, 2 %) Paresthésie au site d'injection (1, 1 %) Croûte au site d'injection (1, 1 %) Papule au site d'injection (1, 1 %) Œdème (1, 1 %) Douleur thoracique non cardiaque (1, 1 %) Hémorragie au site de ponction veineuse (1, 1 %)

Investigations	Diminution de la numération plaquettaire (34, 40 %)	Augmentation de la créatinémie (1, 1 %) Augmentation de l'urée sanguine (1, 1 %) Diminution de la clairance rénale de la créatinine (1, 1 %) Augmentation des transaminases (1, 1 %)
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent (N, %)</b>	<b>Fréquent (N, %)</b>
		Diminution de la numération leucocytaire (1, 1 %) Diminution du taux d'hémoglobine (1, 1 %) Augmentation des enzymes hépatiques (1, 1 %) Augmentation du rapport international normalisé (1, 1 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion (3, 3 %)

*Tableau 12 : Effets indésirables du WAYLIVRA ® (180)*

Les effets indésirables les plus fréquents sont la thrombocytopénie et la réaction au niveau du point d'injection.

## 6. Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuses n'a été réalisée jusqu'à ce jour (180).

## 7. Contre-indications

Ce traitement ne doit pas être administré si le patient a une hypersensibilité à la substance active ou aux excipients composants le médicament. De plus, il ne doit surtout pas être administré si le patient est atteint de thrombocytopénie (numération plaquettaire <140 x 10<sup>9</sup>/L) chronique ou inexpliquée (180).

#### **4.2.6.2 Inhibiteur de L'ANGPTL3 : Evinacumab**

##### **1. Généralités**

L'ANGPTL3 (angiopoïétin like 3 protein) fait partie de la famille des protéines de type angiopoïétine, qui régulent le métabolisme des lipoprotéines et inhibent la LPL. Des chercheurs ont publié dans le *New England Journal of Medicine*, en 2017, une étude sur le déficit chez les patients atteints d'un déficit en ANGPTL3, causé par des variants homozygotes de perte de fonction (LOF) du gène ANGPTL3. Ils ont observé que chez ces patients le taux plasmatique de toutes les lipoprotéines avait considérablement diminué. Ces observations ont ouvert la voie de recherche de stratégie pour inhiber cette ANGPTL3 (127,181).

En effet, EVKEEZA<sup>®</sup> (Evinacumab), du laboratoire Regeneron<sup>®</sup>, est le premier inhibiteur de l'ANGPTL3 approuvé par le FDA et par la Commission Européenne (181).

L'EMA a accordé un avis favorable pour l'obtention d'une AMM sous circonstance exceptionnelle. Une surveillance supplémentaire a été mise en place pour détecter des nouvelles informations concernant la sécurité du médicament (182).

##### **2. Mécanisme d'action**

L'Evinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, qui se fixe et inhibe spécifiquement à l'ANGPTL3. L'ANGPTL3 a pour but de réguler le métabolisme des lipides en inhibant la LPL et la LE. Par conséquent, il y aura un abaissement du taux de triglycérides et de HDL-c en libérant respectivement l'activité de la LPL et de la Lipase Endothéliale (LE) de l'action de l'ANGPTL3. De plus, cette molécule réduit le taux de LDL-c en passant par le traitement des VLDL et de la clairance des résidus de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme qui dépend de la LE (182).

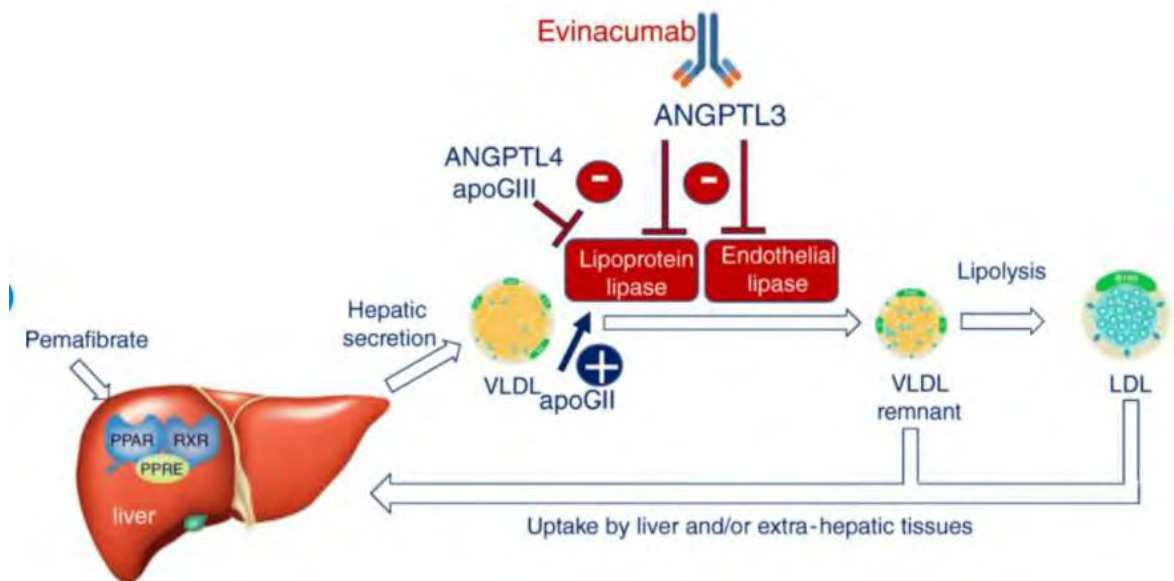


Figure 35 : Mécanisme d'action d'Evinacumab sur ANGPTL3 (183)

### 3. Indications

EVKEEZA<sup>®</sup> est un traitement pour les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale (HHF), accompagné d'un régime alimentaire adapté et d'autres traitements qui abaissent le taux de cholestérol et de LDL (182).

Le 21 mai 2022, Regeneron<sup>®</sup> a annoncé des résultats positifs concernant les enfants de 5 à 11 ans atteints de HHF. En effet, ils ont démontré que l'EVKEEZA<sup>®</sup> permettait une baisse de 48 % du taux de LDL-c chez ces enfants. Une ouverture potentielle de l'indication de ce traitement pourrait se faire cette année (181).

### 4. Posologie

La mise en place et le suivi du traitement doit être fait par un médecin expérimenté dans ce domaine. Le dosage recommandé est de 15 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 1 heure, une fois par mois. Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre au plus vite et la dose suivante doit être reprogrammée un mois après cette dose.

Si des évènements indésirables apparaissent pendant la perfusion, le débit peut être ralenti, interrompu ou arrêté.

Aucune adaptation posologie n'est établie à ce jour pour les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale car aucune étude n'a été faite à ce sujet.

➤ **Mode d'administration :**

Dans un premier temps, il faut sortir l'EVKEEZA ® du réfrigérateur à l'avance pour l'injecter à température ambiante. Ensuite, l'injection se fait sous une durée de 60 minutes par perfusion intraveineuse. La perfusion ne doit pas se faire rapidement ou en bolus intraveineux (182)

## 5. Effets indésirables

On retrouve les effets indésirables d'EVKEEZA ® dans le tableau ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes du MedDRA	Terme préférentiel	Catégories de fréquence
<b>Infections et infestations</b>	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent
<b>Affections du système immunitaire</b>	Anaphylaxie	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensation vertigineuse	Fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Rhinorrhée	Fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Constipation	Fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Dorsalgie	Fréquent
	Extrémités douloureuses	Fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Syndrome grippal	Fréquent
	Asthénie	Fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Fréquent
	Réactions au site de perfusion	Fréquent

*Tableau 13 : Effets indésirables de EVKEEZA ® (182)*

Pour les réactions à la perfusion, ils ont constaté que 7,7 % (9 personnes) des patients traités par Evinacumab et 3,7 % (2 personnes) des patients traités par un placebo présentaient ce type d'effet secondaire (182).

## **6. Interactions médicamenteuses**

A l'heure actuelle, aucune étude n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses. Pour l'administration concomitante avec les autres hypolipémiants (Statine, Ézétimibe, anti-PCSK9, Lomitapide, aphérèse des lipoprotéines), aucun effet indésirable n'a été remarqué (182).

## **7. Contre-indications**

Ce traitement ne doit pas être administré si le patient a une hypersensibilité à la substance active ou aux excipients composants le médicament (182).

### **4.2.6.3 Virus transporteur du gène LPL : Alipogène tiparvovec**

#### **1. Généralités**

En 2012, GLYBERA ® (alipogène tiparvovec) est l'une des premières thérapies innovantes de type « produit de thérapie génique » autorisée en Europe. Malgré l'avis négatif du comité des médicaments à usage humain (CHMP), elle obtient son AMM, « sous circonstance exceptionnelle », le 25 octobre 2012, du fait de la rareté de l'indication (traitement du déficit en LPL) (184).

Le 4 novembre 2015, la Commission de la Transparence annonce un service médical rendu insuffisant pour obtenir un remboursement et considère que GLYBERA ® n'a pas sa place dans le traitement des patients atteints de déficit symptomatique en LPL (185).

En France, ce médicament n'obtient pas le remboursement pour plusieurs raisons :

- Traitement lourd (40 injections environ en intramusculaire, sous échographie et sous rachianesthésie car douloureux)
- Ne peut être administré qu'une fois par vie
- Traitement très onéreux (1,25 millions d'euros par patient)
- Injection concomitante avec des immunosuppresseurs (Ciclosporine/Cellcept), 3 jours avant et 12 semaines après les injections.



- La baisse des triglycérides est décevante (environ 40%) et elle est très hétérogène entre chaque patient (165).

## 2. Mécanisme d'action

L'alipogène tiparovec, principe actif du GLYBERA®, est issu d'un virus (enveloppe protéique d'un adénovirus + promoteur + élément régulateur post traductionnel) ayant reçu des modifications de façon à pouvoir transporter le gène de LPL jusqu'aux cellules de l'organisme, déficientes pour cette enzyme. Grâce à cet apport, les patients peuvent coder la protéine LPL dégrader leurs lipides et réduire le nombre de pancréatites. (184)

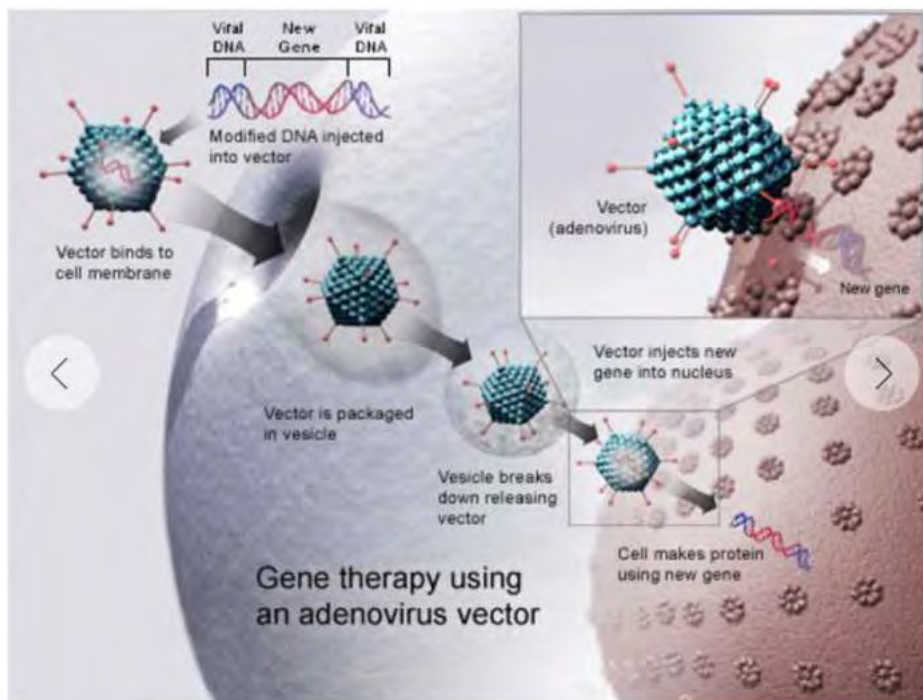


Figure 36 : Mécanisme d'entrée de l'adénovirus dans la cellule cible (186)

## 3. Indication

GLYBERA® est indiqué « chez les patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites aiguës sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides » (185). Le diagnostic doit être confirmé par des tests génétiques. Il ne doit être prescrit que pour les patients possédant des taux de LPL détectable (> 5 % de la valeur normale). Le patient doit suivre un régime strict tout au long de sa vie. De plus, sa prescription et



son administration doivent être faites par un médecin expérimenté dans le domaine (185)

#### **4. Posologie**

La dose totale maximum de GLYBERA® est de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg de poids corporel. Le Glybera est autorisé pour un seul traitement uniquement. Il n'y pas de réadministration possible avec ce médicament. L'administration se fait par une seule série d'injections (le nombre d'injections varie en fonction du poids) dans le muscle de la cuisse et du mollet. Pendant 3 jours avant et 12 semaines après, le patient reçoit un traitement immunosuppresseur, afin de réduire les réactions du système immunitaire du patient contre cette thérapie génique. Ce traitement immunosuppresseur est composé de ciclosporine (3mg/kg/jour) et de mycophénolate mofétil (2 x 1 g/jour). Pour éviter que le patient ait trop mal, une anesthésie épidurale ou locale peut être réalisée avant les injections (184).

#### **5. Effets indésirables**

Les effets indésirables qui reviennent le plus souvent sont les douleurs au niveau du site d'injection, maux de tête, fatigue, hyperthermie, contusion et une augmentation du taux de CPK dans le sang (marqueur de la dégradation musculaire) (184).

#### **6. Contre-indications**

GLYBERA® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de déficit immunitaire, avec un risque accru de saignement (attention aux AVK) ou atteints d'une maladie atteignant les muscles. Les médicaments anticoagulants ne doivent pas être utilisés pendant la période de 1 semaine avant et 1 jour après les injections du médicament. D'autre part, le patient ne doit pas utiliser de contraceptif oraux (184).

#### **4.2.7 Voie de retour du cholestérol**

##### **1. Généralités**

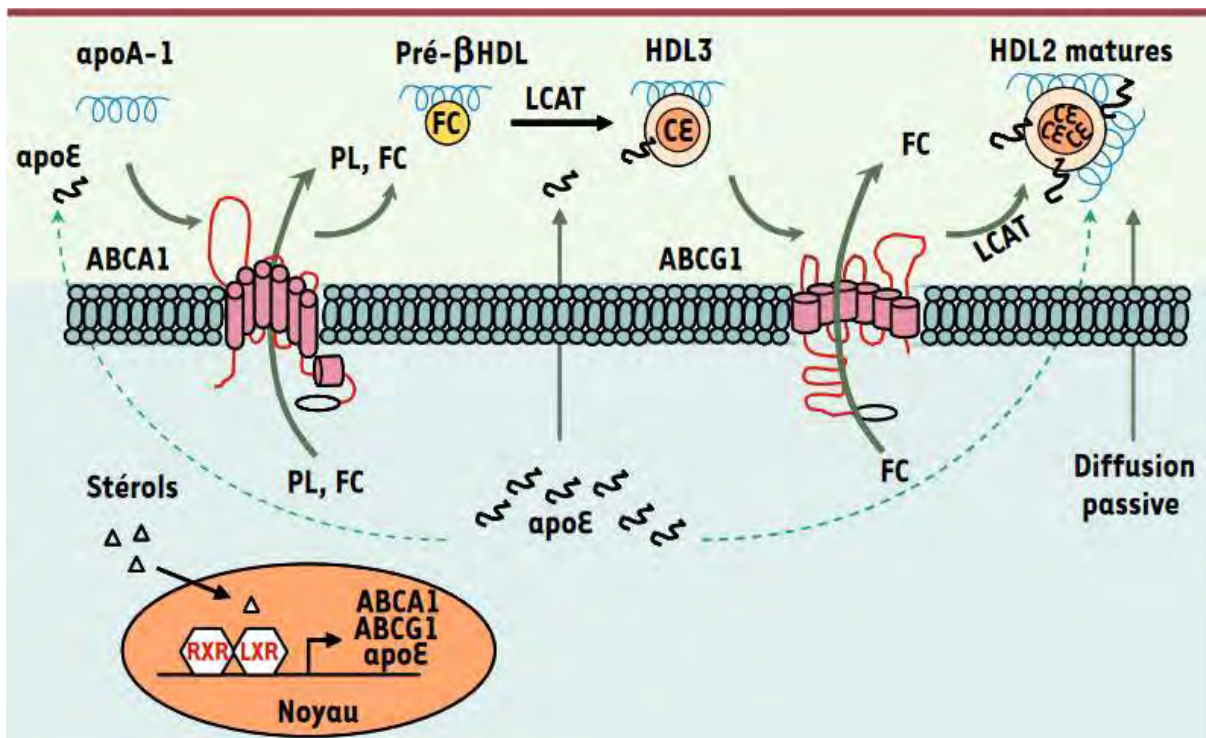
Les précédents traitements visaient le mauvais cholestérol et les triglycérides. Mais, une place de choix pourrait être donnée aux molécules visant les HDL-c ou sur la voie de retour du cholestérol des tissus périphériques vers les HDL-c. De nombreuses recherches se sont concentrées sur les différents éléments constituant la voie inverse du métabolisme des lipides. Il en est sorti la mise au point d'inhibiteurs de la CEPT, de molécules stimulant les transporteurs ABCA1 et de la voie LCAT ou encore des apolipoprotéines A1 recombinantes permettant la stimulation de l'efflux du cholestérol (mécanisme éliminant le cholestérol des plaques athéromateuses) (187).

##### **2. Transporteurs ABCA1 et ABCG1**

Les transporteurs ABCA1 et ABCG1 jouent un rôle dans l'épuration du cholestérol présent au niveau des plaques d'athérome. Ils permettent l'efflux du cholestérol des macrophages vers les HDL. Des mutations du gène ABCA1 peuvent être à l'origine de la maladie de Tangier, qui entraîne une hypoHDLcholestérolémie (188).

Le transporteur ABCA1 permet l'efflux du cholestérol et des phospholipides vers l'apolipoprotéine A1 non lipidée, ce qui permet la formation des HDL. Quant aux transporteurs ABCG1, ils permettent l'efflux spécifique du cholestérol vers les HDL matures.

Ces deux transporteurs sont des sources d'innovation pour permettre l'épuration du cholestérol présent dans les plaques et éviter la fragilisation des plaques présentes. L'Apo E serait une voie d'exploration. En effet, l'apo E détient un rôle majeur dans le transport du cholestérol lié aux transporteurs ABCA1 et ABCG1. Elle a la capacité de se lier à ABCA1 et son accumulation au sein des HDL permet d'induire l'efflux du cholestérol grâce au ABCG1. De plus, l'Apo E est produit au niveau des plaques d'athérome par les macrophages. Ainsi, elle pourrait avoir une action locale (187).



**Figure 37 : Mécanismes d'efflux du cholestérol.** Les mécanismes d'efflux sont régulés par la concentration intracellulaire en stérol qui sont les ligands des récepteurs nucléaires LXR (liver X receptor). Les gènes de l'ABCA1 et ABCG1 et l'apo E sont des cibles de ces facteurs de transcription. Les transporteurs ABCA1 et ABCG1 agissent successivement dans l'efflux du cholestérol libre et de phospholipides vers l'apo A1 et les HDL matures. L'enzyme LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) participe aussi à l'efflux en estérifiant le cholestérol libre pour former des esters de cholestérol (CE), permettant ainsi un gradient de cholestérol libre en faveur de l'efflux. L'apo E participe à toutes les étapes de cet efflux en interagissant avec ABCA1 et ABCG1 et en stimulant l'activité LCAT (187)

### 3. CSL 112

L'efflux du cholestérol est médié par l'Apo A1, qui élimine l'excès de cholestérol au niveau des tissus périphériques y compris au niveau des plaques d'athérome et le transporte vers le foie pour excréation. En effet, comme on peut observer sur la figure 37, l'apo A1 permet l'activation de LCAT responsable de l'estérification du cholestérol plasmatique. Elle joue donc un rôle important dans les réserves de cholestérol et aussi l'efflux du cholestérol grâce à son interaction avec les HDL. Lorsque l'efflux du cholestérol est affaibli, des taux d'évènements cardiovasculaires sont augmentés chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire stable ou d'un infarctus du

myocarde récent. L'étude AEGIS-II a étudié le CSL112, formulation intraveineuse d'Apo A1 et dérivée du plasma humain (189).

L'efficacité et l'innocuité de CSL112 sont étudiées dans l'AEGIS-II (essai clinique de phase 3). L'AEGIS-II est une étude multicentrique, en double aveugle, en groupe parallèle comparant un groupe placebo et un groupe prenant le CSL112 chez des patients à risque élevé d'infarctus du myocarde (IM). Pour être inclus dans cette étude, il faut être âgé de plus de 18 ans, avec un IM de type 1 (spontané), des signes de maladie coronarienne stable multivasculaire et la présence de diabète nécessitant des traitements ou au moins deux de ces critères suivants :

- Âge  $\geq$  65 ans
- Antécédent d'IM ou de maladies artérielles périphériques

La cible de l'étude est de prendre 17 400 participants pour, soit recevoir un placebo soit 4 perfusions hebdomadaires de 6 grammes de CSL112, initié avant ou le jour de la sortie de l'hôpital et pendant les 5 jours suivants. Le critère principal est le délai d'apparition d'événements cardiovasculaires mortels par IM ou AVC sur 90 jours. Puis, les critères secondaires sont le nombre total d'hospitalisation pour ischémie coronaire, cérébrale ou périphérique sur 90 jours et le délai d'apparition du critère principal sur 180 et 365 jours (190).

Les résultats de cette étude ont montré que le CSL112 permet l'augmentation de l'efflux du cholestérol et ainsi, réduit le pourcentage d'événements cardiovasculaires. Ce traitement pourrait donc être prometteur pour les patients à risque d'événements cardiovasculaires mortels.

#### **4. Inhibiteurs de la CETP**

Les inhibiteurs du CEPT sont les molécules les plus prometteuses pour permettre l'augmentation des HDL-c. Une des premières molécules sorties est la Torcetrapid. Cette molécule a été étudiée lors d'une étude sur la gestion du taux de lipide pour comprendre son impact sur les événements athéromateux (ILLUMINATE). L'arrêt prématuré du développement de cette molécule résulte d'une mortalité accrue. Ils ont en effet découvert que la Torcetrapid avait une activité pharmacologique hors cible (191).

Puis, la Dalcetrapid a démontré qu'elle permettait d'augmenter 30 à 40 % le taux de HDL sans impacter le taux de LDL-c. Mais, cette molécule n'a démontré aucun bénéfice chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu dans l'étude Dal-OUTCOMES (19).

D'autre part, l'essai clinique ACCELARATE a démontré que l'Evacetrapid augmente de 130 % les HDL-c et abaisse le taux de LDL-c de 37 %. Bien que l'Evacetrapib, ait eu des effets favorables sur les biomarqueurs lipidiques, le traitement par l'Evacetrapib n'a pas entraîné un taux d'événements cardiovasculaires inférieur (12,9%) à celui du placebo chez les patients atteints d'une maladie vasculaire à haut risque (12,8%) (192). En 2017, l'étude REVEAL publie un essai clinique sur l'Anacetrapid qui a un profil assez prometteur. En effet, elle permet de réduire significativement le taux de LDL-c et d'ApoB et augmenter le taux de HDL-c et ApoA1. Actuellement, malgré ces effets intéressants, cette molécule n'est toujours pas en phase de commercialisation (193). Une nouvelle génération d'inhibiteurs de CEPT fait son apparition avec en chef de file, l'Obicétrapid. Cette molécule permet de diminuer le taux de LDL-c jusqu'à 45% et le taux d'ApoB jusqu'à 34 % (194). De plus, il permettrait une augmentation de la concentration des HDL-c (165%). A l'heure actuelle, aucune donnée n'a été publiée concernant les avantages, les effets indésirables spécifiques et les contre-indications. La NewAmsterdam Pharma a annoncé en 2021 l'entrée en phase 3 de l'Obicétrapid. L'administration de la première dose chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et/ou de maladies cardiovasculaires athéroscléreuse à générer des résultats prometteurs qui pourraient concurrencer les inhibiteurs de PCSK9 (195).

## CONCLUSION

Les dyslipidémies, avec le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme, constituent des facteurs de risque majeur d'athérosclérose impliquée dans la survenue de maladies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les infarctus du myocarde. Avec l'augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires précoces, les professionnels de santé ont une place clé dans le dépistage et le diagnostic en raison de la prise en charge différentielle entre les dyslipidémies primaires et secondaires. Les nouvelles lignes directrices sorties en 2019 ont mis un point d'honneur sur l'importance de la réduction du taux de LDL-c et sur l'évaluation personnalisée de la prise en charge du patient. La mise en place de règles hygiéno-diététiques est systématique pour chaque patient. Lorsque cela devient insuffisant ou que le patient est atteint de maladie génétique touchant directement ou indirectement les lipoprotéines, une initiation de traitement sera réalisée. La statine est le traitement phare de ces dernières années. Mais, les progrès technologiques dans le domaine des biothérapies ont ouvert de nouvelles perspectives de traitement. De nombreuses thérapies ciblées ont vu le jour comme les anti-PCSK9 avec son fort pouvoir hypocholestérolémiant associé à une statine. En 2020, ces anti-PCSK9 font leur entrée dans la prise en charge des dyslipidémies sévères. Les nouvelles thérapies apportent de l'espoir pour les patients en impasse thérapeutique comme les hypercholestérolémies homozygotes ou les hyperchylomicronémies familiales. En effet, la commission de transparence de la HAS accorde le remboursement du Volanesorsen pour les patients atteints d'hyperchylomicronémie familiale génétiquement confirmée chez qui le régime alimentaire et les traitements visant à diminuer les triglycérides sont insuffisants et avec un antécédent de pancréatite aiguë. Cependant ces thérapies coûtent cher et leur accès est actuellement très restreint. Il faudra aussi surveiller les effets à long terme de ces nouveaux médicaments. D'autres molécules sont en bonne voie de commercialisation comme l'Evinacumab, l'Obicetrapid et l'Inclinisan. Une nouvelle ère s'offre aux professionnels de santé pour traiter leurs patients atteints de dyslipidémie.

## Références bibliographiques

1. CNAM assurance maladie. 2021-07\_rapport-propositions-pour-2022\_assurance-maladie\_1.pdf. Juillet 2021. 1 mai 2022;273:219.
2. Maladies cardiovasculaires - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>
3. Les lipides [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
4. Les lipides, de l'énergie en réserve [Internet]. VIDAL. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie.html>
5. Dr DEMMAK RG. STRUCTURE ET METABOLISME DES LIPOPROTEINS [Internet]. 2020 [cité 24 août 2022]. Disponible sur: [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch1an-structure\\_metabolisme\\_lipoproteines2021demmak.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch1an-structure_metabolisme_lipoproteines2021demmak.pdf)
6. Fourgeux C. Cholestérol-24S-hydroxylase (CYP46A1) et homéostasie du cholestérol dans la rétine en conditions physiologiques et pathologiques. :242.
7. Revue générale du métabolisme des lipides - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-m%C3%A9tabolisme-des-lipides>
8. says MH. Lipid Metabolism [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Lipid-Metabolism.aspx>
9. Digestion, absorption et métabolisme des lipides chez l'homme - V.1. Formation des CM et sortie de l'entérocyte [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: [https://moodle.campusafrika.gos.orange.com/pluginfile.php/1347/mod\\_resource/content/1/le%C3%A7on3/co/Module\\_lecon3\\_16.html](https://moodle.campusafrika.gos.orange.com/pluginfile.php/1347/mod_resource/content/1/le%C3%A7on3/co/Module_lecon3_16.html)
10. Hamma SA. METABOLISME DES LIPOPROTEINES - S.A HAMMA. :9.

11. Faculté de Médecine de Sfax. Cours De Résidanat - Sujet : 23 - Les dyslipidemies.pdf [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/23%20dyslipidemie.pdf>
12. Brunet S. Plan. I. Introduction. II. Etude des lipoprotéines. III. Le métabolisme des lipoprotéines. IV. Exploration biochimique. V. [Internet]. 2018 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/30752890-Plan-i-introduction-ii-etude-des-lipoproteines-iii-le-metabolisme-des-lipoproteines-iv-exploration-biochimique-v.html>
13. Université Badji-Mokhtar-Annaba Faculté de Médecine DAG. Exploration du métabolisme des lipoprotéines [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://docplayer.fr/30752890-Plan-i-introduction-ii-etude-des-lipoproteines-iii-le-metabolisme-des-lipoproteines-iv-exploration-biochimique-v.html>
14. Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The Role of the High-Density Lipoprotein Receptor SR-BI in the Lipid Metabolism of Endocrine and Other Tissues. *Endocr Rev*. 1 juin 2003;24(3):357-87.
15. Moser M, Gencer B, Rodondi N. Prise en charge des dyslipidémies en 2014. :6.
16. Dyslipidémie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/dyslipid%C3%A9mie>
17. Recommandations de prise en charge des dyslipidémies en 2016 en Suisse [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-508/recommandations-de-prise-en-charge-des-dyslipidemies-en-2016-en-suisse>
18. Baron D, Berthelot JM, Cherin P, Chapurlat R, Cortet B, Dupont P, et al. COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE. :29.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 janv 2020;41(1):111-88.



20. Masson E. Dyslipidémies secondaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/237378/dyslipidemies-secondaires>
21. E. FAURE/ Dr LABREZE. Les Dyslipidémies [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/dyslipidemies.asp>
22. Michael H. Davidson, Vishnu Priya Pulipati. Dyslipidémie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/dyslipid%C3%A9mie>
23. Cours [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_4/site/html/4.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html)
24. Collège Français des Pathologistes (CoPath). Pathologie vasculaire et troubles circulatoires [Internet]. 2011 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_4/site/html/4.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html)
25. L'athérosclérose [Internet]. FFC. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/l-atherosclerose/>
26. Victor SWOBODA. Réactiver la parkine [Internet]. Le Neuro. 2017 [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mcgill.ca/neuro/fr/article/research-stories/reactiver-la-parkine>
27. Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, Wood SC, Zhang M, Beard DA, et al. Age-Associated Mitochondrial Dysfunction Accelerates Atherogenesis. *Circ Res*. 31 janv 2020;126(3):298-314.
28. J. DIEBOLD. ARTÉROSCLÉROSE [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://cprv.pagesperso-orange.fr/atherome.htm>
29. P. CHARRON D de C et département de GCPS PARIS. Athérome et hérédité. 2010;4.

30. Athérosclérose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
31. Athérosclérose - Troubles cardiovasculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/art%C3%A9roscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose>
32. Fédération Française de Cardiologie. L'athérosclérose - Qu'est-ce que l'athérosclérose [Internet]. 2021 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/l-atherosclerose/>
33. Inserm. Athérosclérose - Une évolution lente, mais parfois dramatique [Internet]. 2017 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
34. Toumi A, Litaïem N, Jones M, Lassoued K, Alaoui FZ, Rammeh S, et al. Xanthomes tendineux et tubéreux géants révélant une hypercholestérolémie familiale. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 mai 2018;145(4, Supplement):A40-1.
35. L'hypercholestérolémie familiale : une maladie génétique méconnue et un risque coronaire majeur [Internet]. Cardiologie Pratique. 2018 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0027262-hypercholesterolemie-familiale-maladie-genetique-meconnue-risque-coronaire>
36. Masson E. Xanthomes tubéreux de présentation spectaculaire révélant une hypercholestérolémie familiale homozygote [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/940172/xanthomes-tubereux-de-presentation-spectaculaire-r>
37. Raffas W, Hassam B. Xanthomes tendineux et tubéreux révélant une hypercholestérolémie familiale. Pan Afr Med J [Internet]. 2013 [cité 25 août 2022];15. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/15/49/full/>
38. Gérontoxon [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/gerontoxon>

39. Brun N, Rodondi N. Dépistage et prise en charge des dyslipidémies familiales : point de vue du pédiatre et de l'interniste généraliste [Internet]. Revue Medicale Suisse. 2012 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-331/depistage-et-prise-en-charge-des-dyslipidemies-familiales-point-de-vue-du-pediatre-et-de-l-interniste-generaliste>
40. Xanthelasma : Que faire pour en guérir ? [Internet]. crpce. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.crpce.com/peau/dermatologie/xanthelasma>
41. Xanthelasma [Internet]. Ophtalmo-nord.fr. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://ophtalmo-nord.fr/xanthelasma/>
42. Ooreka. Xanthome : causes, diagnostic et traitement [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://cholesterol.ooreka.fr/astuce/voir/636481/xanthome>
43. Maladies de peau: Xanthome [Internet]. Maladies de Peau. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://maladiedepeau.blogspot.com/2013/02/xanthome.html>
44. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, États-Unis et ses sociétés affiliée. Image: Xanthome éruptif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/multimedia/image/xanthome-%C3%A9ruptif>
45. Gilles Côté, M.D. Les dyslipidémies: dépistage, diagnostic et traitement. Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent.; 2008.
46. Les examens à pratiquer devant une dyslipidémie [Internet]. Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/les-examens-a-pratiquer-devant-une-dyslipidemie-2/>
47. Masson E. Hypocholestérolémies génétiques : abêtalipoprotéïnémie, hypobêtalipoprotéïnémie familiale, maladie d'Anderson [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/227190/hypocholesterolemies-genetiques-abetalipoproteinem>
48. Durand G, Beaudoux J louis. Biochimie Médicale ; Marqueurs actuels et perspectives (2e édition). 2e édition. Lavoisier; 2011. 608 p. (De la biologie à la clinique).

49. AMELI. Bilan sanguin du cholestérol et des triglycérides [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/gironde/assure/sante/themes/trop-cholesterol-triglycerides-dans-sang-dyslipidemie/diagnostic-surveillance>
50. Kaouache D. Dyslipidémies. :14. [cité 25 août 2022] Disponible sur :[http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/endocrino5an06\\_kaouache-dyslipidemies.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/endocrino5an06_kaouache-dyslipidemies.pdf)
51. Larcher C. EXPLORATION DES ANOMALIES LIPIDIQUES.pdf [Internet]. 2017 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/82484340-Exploration-des-anomalies-lipidiques.html>
52. LEMARIE A. Cours ECI 5-4 Nutrition & métabolisme - Dyslipoprotéinémies 2021-2022. 2021 2022; Faculté de pharmacie Toulouse.
53. Lahouel FZ. Exploration d'une dyslipidémie [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch2an27-exploration\\_met\\_lipidique.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch2an27-exploration_met_lipidique.pdf)
54. Université Médicale Virtuelle Francophone. Items 129, 129 bis : Dyslipidémies. 2011 2010;22.
55. Bittar R, Pierrat G, Koujah N, Poignon C, Cherfils C, Fesel-Fouquier V, et al. Electrophoresis of serum lipoproteins (lipoproteinogram) with the Hydragel Lipo + Lp(a)<sup>®</sup> (Sebia) kit: evaluation of Fat Red 7B staining. Ann Biol Clin (Paris). févr 2020;78(1):17-26.
56. Université Médicale Virtuelle Francophone. Items 129 et 129 bis: Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention/Dyslipidémies [Internet]. 2010 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item129/site/html/cours.pdf>
57. Dyslipidémie [Internet]. 2021 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=rneYz-dOO5w>

58. Puthot M. Le potentiel de tératogénicité des statines et fibrates: revue de la littérature et étude à partir d'un cas clinique déclaré au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble. :126.
59. thannedouche@unistra.fr. DUHTA [Internet]. <https://duhta.unistra.fr>. DUHTA; 2022 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://duhta.unistra.fr/168>
60. Rima A, Humair. Scores de risque cardiovasculaire : pourquoi, comment et quand les utiliser ? [Internet]. 2010 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-264/scores-de-risque-cardiovasculaire-pourquoi-comment-et-quand-les-utiliser>
61. ASSIGN Score N scotland. Home - ASSIGN Score – prioritising prevention of cardiovascular disease [Internet]. 2014 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.assign-score.com/>
62. Rosenbaum D. Le score calcique en pratique. 2016;3.
63. American Hospital of Paris. Score calcique | American Hospital of Paris [Internet]. 2019 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.american-hospital.org/examen/score-calcique>
64. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 14 oct 2016;37(39):2999-3058.
65. HAS. Deuxième chapitre - Evaluation du niveau de risque cardio-vasculaire du patient [Internet]. 2018 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide\\_aps\\_chapitre\\_2\\_evaluation\\_du\\_niveau\\_de\\_risque\\_cardiovasculaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf)
66. Kownator S, Kinnel M. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-lune/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>
67. Bruckert E. Dyslipidémies: Nouvelles recommandations de prise en charge - Quoi de neuf? [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://interactive-programme.europa-organisation.com/slides/programme\\_cnch-2019/22-](https://interactive-programme.europa-organisation.com/slides/programme_cnch-2019/22-)

[20191114\\_1345\\_Amphitheatre\\_A-](#)

[B BRUCKERT Eric 1111 \(39\)/BRUCKERT Eric 20191114\\_1345\\_Amphitheatre A -B\\_wmk.pdf](#)

68. Dyslipidémies : les messages clés des recommandations de l'ESC 2019 [Internet]. 2020 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:

[https://www.youtube.com/watch?v=y\\_DikbNM\\_Hg](https://www.youtube.com/watch?v=y_DikbNM_Hg)

69. Laboratoire radiopharmaceutiques biocliniques -UGA, INSERM U1039. Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques - Université Grenoble Alpes - Imagerie des plaques d'athérome [Internet]. 2019 [cité 25 août 2022]. Disponible sur:

<https://lrb.univ-grenoble-alpes.fr/recherche/cardiovasculaire/imagerie-plaques-datherome>

70. HAS. Synthèse fiche mémo - Principales dyslipidémies: stratégies de prise en charge [Internet]. 2017 [cité 9 août 2022]. Disponible sur:

[https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017\\_has\\_dyslipidemies\\_prise\\_en\\_charge\\_synthese\\_0.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf)

71. Vergès B. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? Mise Au Point. 2017;6.

72. S.Descamps O, De Sutter J, Mertens A, Wallemacq C, Langlois M, Verhaegen A, et al. Que retenir des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose (2019) sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaire? sept 2020;9.

73. Charon A. Hypolipémiants : quand prescrire ? [Internet]. 2021 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Quand-prescrire>

74. Maton F. Cholestérol et alimentation : quel régime anti-cholestérol adopter ? [Internet]. IRBMS. 2018 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:

<https://www.irbms.com/cholesterol-alimentation-nutrition/>

75. Laboratoire LESCUYER. Quels sont les aliments riches en Oméga-3 ?

[Internet]. 2021 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/quels-sont-les-aliments-riches-en-omega-3>

76. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices de l'OMS sur l'activité physique et la sédentarité : en un coup d'oeil [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337003>
77. L'Assurance Maladie. Prise en charge des troubles addictifs [Internet]. 2020 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/addictions/prise-en-charge>
78. Santé publique Française. Alcool Info Service [Internet]. Alcool Info Service. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.alcool-info-service.fr>
79. 9 conseils pour arrêter de fumer [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/article/9-conseils-pour-arreter-de-fumer>
80. HAS. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2012 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours)
81. HAS. L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : Une utilisation très ciblée [Internet]. 2011. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance\\_glycemique\\_diabete\\_type\\_2\\_fiche\\_de\\_bon\\_usage.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf)
82. Fédération Française de Cardiologie. La tension artérielle [Internet]. FFC. 2016 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/la-tension-arterielle/>
83. L'Assurance Maladie. Accord préalable et médicaments hypolipémiants [Internet]. 2021 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/accord-prealable/accord-prealable-medicaments-hypolipemiants>
84. St-Jacques HD, Soulié D. L'épuration sanguine dans les hypercholestérolémies sévères : une technique peu connue mais très efficace pour la protection des artères. 17 oct 2012;2.

85. Bianchi V, El Anbassi. Médicaments. 2e édition. Louvain-la-Neuve: deboeck supérieur; 2018. (prépa pharma; vol. 208).
86. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin Has Cholesterol-Lowering Independent Effects on the Artery Wall of Atherosclerotic Monkeys. *J Am Coll Cardiol*. mars 1998;31(3):684-91.
87. Rasmusen C, Cynober L, Couderc R. Arginine et statines : relation avec le métabolisme du monoxyde d'azote et perspectives dans le traitement de l'athérosclérose. 17 oct 2017;14.
88. Posos. Index des médicaments [Internet]. Posos. 2022 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.posos.co/app/medicaments>
89. Roguet I, Desdouets P, Michel C, Minchella F, Rudel E, Barahmat A, et al. Vidal 2016. 92e édition. ISSY-LES-MOULINEAUX: Vidal Eds; 2016.
90. Nalbone G, Bernot D, Peiretti F, Alessi MC, Juhan-Vague I. Les statines en thérapeutique cardiovasculaire. *médecine/sciences*. déc 2002;18(12):1257-65.
91. Statin as an Anti-Inflammatory Agent in Sepsis. *Ann Clin Anal Med* [Internet]. 2014 [cité 25 août 2022];05(04). Disponible sur: <https://1drv.ms/b/s!AuzTlzd3oH6mmnkDrhe15Z-5Caib?e=Gv83q3>
92. Dr Djellouli S. Normolipémiants. 2013 2012;17.
93. Luc G. Mécanismes d'action des hypolipidémiants. *M ISE AU POINT*. 2001;4.
94. Collège National de pharmacologie Médicale. Statines [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
95. Cariou B. Statines et risque de diabète : réalité et prise en charge. *Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr*. 2017;5.
96. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RDG, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 23 janv 2001;103(3):357-62.



97. Vidal. LIPPIZA [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lippiza-47274.html>
98. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogène). Atorvastatin-Grossesse et allaitement [Internet]. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=579](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=579)
99. Vidal. Recommandations AVK (traitement par) [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/avk-traitement-par-1511.html>
100. Mouly S, Mahé I, Jarrin I, Bergmann JF. Influence du jus de pamplemousse sur la toxicité des statines en pratique clinique. Sang Thromb Vaiss. 1 mai 2004;16(5):249-52.
101. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des Caractéristiques du produit-PRAVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. 2022 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69511004&typedoc=R&ref=R0383309.htm>
102. Vergès B. Ézétimibe : plus de preuves pour un effet sur la réduction du risque cardiovasculaire Ezetimibe: More evidence for efficiency to reduce cardiovascular risk [Internet]. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255716301420>
103. HAS C de la transparence. Commission de la Transparence-Avis 20 Novembre 2019-ézétimibe-EZETROL 10 mg, comprimé [Internet]. 2019 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17943\\_EZETROL\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT17943.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17943_EZETROL_PIS_RI_Avis1_CT17943.pdf)
104. Collège National de pharmacologie Médicale. Inhibiteurs de l'absorption intestinale des stérols [Internet]. 2022 [cité 21 août 2022]. Disponible sur:

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-absorption-intestinale-des-sterols>

105. Ministère des Solidarités et de la Santé. Notice patient - QUESTRAN 4 g, poudre orale en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65691327&typedoc=N>

106. Collège National de pharmacologie Médicale. Résines [Internet]. 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/resines>

107. Vidal. Colestyramine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/colestyramine-1059.html>

108. QUESTRAN [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/questran-8546.html>

109. Collège National de pharmacologie Médicale. Fibrates [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates>

110. Bordet R, Ouk T, Gautier S, Laprais M, Deplanqued D, Gelé P, et al. Les récepteurs nucléaires PPAR : une nouvelle cible en neuropharmacologie ? - PPAR: a new target for neuropharmacology. P HARMACOLOGIE. 2006;20:5.

111. Posos. Lipur - posos [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://app.posos.co/app/results/drugs?t=dosages&q=Lipur&details=1>

112. Berard V. Voie orale-MAÎTRE DE CONFÉRENCES EN PHARMACIE GALÉNIQUE UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE - DIJON. :37.

113. Posos. Fenobibrate - posos [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://app.posos.co/app/results/drugs?q=fenobibrate&t=dosages&details=1>

114. BEFIZAL - VIDAL [Internet]. 2022 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/befizal-963.html>

115. CIPROFIBRATE BIOGARAN [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ciprofibrate-biogaran-22282.html>
116. Vidal. Fénofibrate MYLAN comprimé [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fenofibrate-mylan-42128.html>
117. Vidal. LIPUR [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lipur-5594.html>
118. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit - FENOFIBRATE TEVA 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60004277&typedoc=R>
119. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
120. Chiffres clés [Internet]. ANHET.f. 2019 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/chiffres-cles>
121. ANHET. Causes génétiques [Internet]. ANHET.f. 2019 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/causes-genetiques>
122. Descamps OS. HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE. :8.
123. Béliard-Lasserre S. Registre national de l'hypercholestérolémie familiale : pourquoi et comment ? Médecine des Maladies Métaboliques. oct 2020;14(6):518-23.
124. ANHET. Symptômes [Internet]. ANHET.f. 2019 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/symptomes>
125. Mes traitements [Internet]. ANHET.f. 2019 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/traitements>
126. Schlienger JL, Grunenberger F, Pradignac A. La LDL-aphérèse : techniques, performances et indications. 1999;5.

127. Lemaitre L, Vambergue A. L'hypertriglycéridémie chez la femme enceinte [Internet]. 2020 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/correspondances-mhdn/hypertriglyceridemie-chez-femme-enceinte>
128. Vidal. La prise en charge de l'excès de cholestérol chez la femme enceinte [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/grossesse.html>
129. Ferrières J. Stratégies hypolipémiantes : une puissance croissante et remarquable sur le LDL ! [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Strategies-hypolipemiantes>
130. Kownator S, Farnier M, Bruckert E. Conditions de prescription et de prise en charge des inhibiteurs de PCSK9. 1 oct 2021;4.
131. Farnier M. L'année en lipidologie : de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ann Endocrinol. sept 2017;78(4):200.
132. HAS C de la transparence. Commission de la Transparence Avis 1er juillet 2015 - LOJUXTA. 1 juill 2015;12.
133. Vidal. Hypercholestérolémie familiale homozygote : LOJUXTA gélule (lomitapide), nouveau principe actif hypolipémiant [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23131-hypercholesterolemie-familiale-homozygote-lojuxta-gelule-lomitapide-nouveau-principe-actif-hypolipemiant.html>
134. D'Erasmus L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. Orphanet J Rare Dis. déc 2021;16(1):381.
135. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Répertoire des spécialités pharmaceutiques - LOJUXTA [Internet]. 2022 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69243759>

136. Themes UFO. Statins and Lomitapide: A Suitable Response for Homozygous Familial Hypercholesterolemia? [Internet]. Thoracic Key. 2017 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://thoracickey.com/statins-and-lomitapide-a-suitable-response-for-homozygous-familial-hypercholesterolemia/>
137. Iqbal J, Jahangir Z, Al-Qarni AA. Microsomal Triglyceride Transfer Protein: From Lipid Metabolism to Metabolic Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1276:37-52.
138. Advances in clinical chemistry, Pirillo A, Catapano AL. Lomitapide lowers LDL-C independently of the function of the LDLR, which makes lomitapide a promising strategy for homozygous FH patients with two LDLR null alleles [Internet]. 2019 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/lomitapide>
139. LOJUXTA [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lojuxta-61075.html>
140. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol.* déc 2015;26(6):484-91.
141. Mendonza A, Hanna I, Meyers D, Koo P, Neelakantham S, Zhu B, et al. Assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction between pradigastat and atazanavir or probenecid. *J Clin Pharmacol.* mars 2016;56(3):355-64.
142. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis.* 18 févr 2015;14:8.
143. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Notice patient - ATAZANAVIR ZENTIVA 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61907293&typedoc=N>
144. Paitraud D. BENEMIDE (probenécide) : arrêt de commercialisation et importation d'un médicament similaire [Internet]. VIDAL. 2016 [cité 20 août 2022].

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20583-benemide-probenecide-arret-de-commercialisation-et-importation-d-un-medicament-similaire.html>

145. Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol.* déc 2017;16(1):124.

146. Société Internationale d'Athérosclérose (IAS), Residual Risk Reduction Initiative (R3i). La Société Internationale d'Athérosclérose (IAS) et la fondation R3i publient un Consensus à propos d'un nouveau traitement du risque cardiovasculaire résiduel [Internet]. 2019 [cité 10 mai 2022]. Disponible sur:

<https://www.prnewswire.com/news-releases/la-societe-internationale-d-atherosclerose-ias-amp-la-fondation-r3i-publient-un-consensus-a-propos-d-un-nouveau-traitement-du-risque-cardiovasculaire-residuel-827740520.html>

147. Kowa Research Institute. Kowa atteint son objectif consistant à randomiser 10000 patients dans l'étude « PROMINENT », étude majeure sur les conséquences cardiovasculaires du K-877 (pémafibrate) [Internet]. 2020 [cité 10 mai 2022].

Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/kowa-atteint-son-objectif-consistant-a-randomiser-10-000-patients-dans-l-etude-prominent-etude-majeure-sur-les-consequences-cardiovasculaires-du-k-877-pemafibrate--893800912.html>

148. Kowa Research Institute. Kowa to discontinue K-877 (Pémafibrate) « PROMINENT » cardiovascular outcomes study [Internet]. 2022 [cité 10 mai 2022].

Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/kowa-to-discontinue-k-877-pemafibrate-prominent-cardiovascular-outcomes-study-301520956.html>

149. Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$  modulators (SPPARM $\alpha$ ): The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12(1):82.

150. Delevry D, Gupta EK. Bempedoic acid: Review of a novel therapy in lipid management. *Am J Health Syst Pharm.* 15 janv 2021;78(2):95-104.

151. cardio-online. AMM européennes pour l'hypocholestérolémiant acide bempédoïque [Internet]. 2020 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio->

[online.fr/Actualites/Depeches/AMM-europeennes-pour-l-hypocholesterolemiant-acide-bempedoique](https://www.ama-assoc.org/fr/Actualites/Depeches/AMM-europeennes-pour-l-hypocholesterolemiant-acide-bempedoique)

152. Descamps OS, Demeure F, Mertens A, Verhaegen A, Balligand JL, Langlois M, et al. Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé. :9.

153. Chypre M, Zaidi N, Smans K. ATP-citrate lyase: A mini-review. Biochem Biophys Res Commun. mai 2012;422(1):1-4.

154. EMA (European Medicine Agency). Résumé des caractéristiques du produit-NILEMDO 180 mg [Internet]. 2020 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_fr.pdf)

155. EMA (European Medicine Agency). Résumé des caractéristiques du produit-NUSTENDI 180 mg/10 mg [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_fr.pdf)

156. EMA (European Medicine Agency). Annexe-Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'agence européenne des médicaments-KYNAMRO.

157. Astaneh B, Makhdami N, Astaneh V, Guyatt G. The Effect of Mipomersen in the Management of Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. J Cardiovasc Dev Dis. 20 juill 2021;8(7):82.

158. Santos RD. Management of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. In: Davidson MH, Toth PP, Maki KC, éditeurs. Therapeutic Lipidology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 11 mai 2022]. p. 383-404. (Contemporary Cardiology). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-56514-5\\_20](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-56514-5_20)

159. John P. Cunha, DO, FCOEP. Kynamro (Mipomersen Sodium Injection): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. RxList. 2021 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.rxlist.com/kynamro-drug.htm>

160. EMA (European Medicine Agency). Mention legales\_Kanuma\_ALEXION PHARMA [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: [https://alexionpharma.fr/-/media/files/pdf/alexionpharma\\_fr/mention\\_legales\\_kanuma\\_13122021.pdf](https://alexionpharma.fr/-/media/files/pdf/alexionpharma_fr/mention_legales_kanuma_13122021.pdf)
161. American Heart Association, Inc. Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.119.312136>
162. HUG -Hôpital Univeristaires Genève. Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL-D) | Centre suisse du foie de l'enfant [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://csfe.hug.ch/le-deficit-en-lipase-acide-lysosomale-lal-d>
163. HAS C de la transparence. Commission de la Transparence-Avis du 19 juillet 2017-Sébélipase alfa [Internet]. 2017 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15964\\_KANUMA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15964.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15964_KANUMA_PIC_INS_Avis3_CT15964.pdf)
164. Lambert G, Costet P, Krempf M, Lalanne F. PCSK9 : un nouveau gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale. médecine/sciences. 1 déc 2004;20(12):1068-70.
165. Béliard-Lasserre S. Nouveaux traitements des dyslipidémies : la révolution des biothérapies. 2018;5.
166. AMGEM. Recherche du gène PCSK9 - Historique d'une découverte | Hypercholestérolémie [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hypercholesterolemie.fr/histoire-dune-decouverte>
167. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. juin 2003;34(2):154-6.
168. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. Proc Natl Acad Sci. 12 avr 2005;102(15):5374-9.



169. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 23 mars 2006;354(12):1264-72.
170. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat*. 2009;30(4):520-9.
171. Paitraud D. PRALUENT, REPATHA : prescription initiale élargie aux médecins vasculaires et aux neurologues [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29167-praluent-repatha-prescription-initiale-elargie-aux-medecins-vasculaires-et-aux-neurologues.html>
172. EMA (European Medicine Agency). Résumé des Caractéristique du Produit- REPATHA 140 mg solution injectable en seringue préremplie, REPATHA 140 mg solution injectable en stylo prérempli, REPATHA 420 mg solution injectable en cartouche [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_fr.pdf)
173. EMA (European Medicine Agency). Résumé des Caractéristiques du Produit- PRALUENT 75 mg solution injectable en stylo pré-rempli, PRALUENT 150 mg solution injectable en stylo pré-rempli, PRALUENT 75 mg solution injectable en seringue pré-remplie, PRALUENT 150 mg solution injectable en seringue pré-remplie, PRALUENT 300 mg solution injectable en stylo pré-rempli [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_fr.pdf)
174. Amgen Switzerland AG. Information sur le médicament Repatha (r) 140 mg Solution injectable en stylo prérempli [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch/>
175. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. févr 2021;81(3):389-95.
176. EMA (European Medicine Agency). Résumé des caractéristiques du produit- LEQVIO - inclinisan.pdf [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_fr.pdf)

177. Bakillah A. New Lipid Lowering Therapies for Cardiovascular and Metabolic Diseases Lessons from the Past and Future Challenges [Internet]. 2019 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-inclisiran-in-conjunction-with-the-action-of-PCSK9\\_fig12\\_342234161](https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-inclisiran-in-conjunction-with-the-action-of-PCSK9_fig12_342234161)
178. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 3 juill 2014;371(1):32-41.
179. HAS C de la transparence. Commission de la Transparence Avis du 19 Février 2020- WAYLIVRA 285 mg, solution injectable en seringue préremplie.pdf [Internet]. 2020 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17912\\_WAYLIVRA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT17912\\_EPI658.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17912_WAYLIVRA_PIC_INS_AvisDef_CT17912_EPI658.pdf)
180. EMA (European Medicine Agency). Résumé des caractéristiques du produit - WAYLIVRA 285 mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_fr.pdf)
181. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Evkeeza® (evinacumab) Phase 3 Trial Demonstrates 48% LDL-C Reduction in Children with Ultra-rare Form of High Cholesterol | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [Internet]. 2022 [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/evkeezar-evinacumab-phase-3-trial-demonstrates-48-ldl-c/>
182. EMA (European Medicine Agency). Résumé des Caractéristique du produit - EVKEEZA 150 mg/ml solution à diluer pour perfusion.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_fr.pdf)
183. Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid Lowering Drugs: Present Status and Future Developments. *Curr Atheroscler Rep*. mai 2021;23(5):17.
184. EMA (European Medicine Agency). Résumé EPAR à l'intention du public - Glybera, adipogène tiparvovec [Internet]. 2015 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/glybera-epar-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/glybera-epar-summary-public_fr.pdf)

185. HAS. Commission de la Transparence- Avis du 4 novembre 2015 - GLYBERA, solution injectable en flacon [Internet]. 2015 [cité 24 mai 2022].

Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14224\\_GLYBERA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14224.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14224_GLYBERA_PIC_INS_Avis3_CT14224.pdf)

186. Clinical trials arena. Glybera (alipogene tiparvovec) for Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency (LPLD) - Clinical Trials Arena [Internet]. 2012 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/glybera-alipogene-tiparvovec-treatment-lipoprotein-lipase-deficiency-lpld/>

187. Masson D, Yvan-Charvet L. L'augmentation du HDL-cholestérol - Un traitement d'avenir dans le domaine de l'athérosclérose ? médecine/sciences. 1 avr 2008;24(4):341-3.

188. CISMef. CISMef - Maladie de tangier [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cismef.org/page/maladie-de-tangier>

189. Zheng B, Duffy D, Tricoci P, Kastrissios H, Pfister M, Wright SD, et al. Pharmacometric analyses to characterize the effect of CSL112 on apolipoprotein A-I and cholesterol efflux capacity in acute myocardial infarction patients. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(6):2558-71.

190. C. Michael Gibson, MS, MD, a John J. P. Kastelein, MD, b Adam T. Phillips, MD, a Philip E. Aylward, MD, c Megan K., Yee, MPH, a Michal Tendera, MD, d Stephen J. Nicholls, MD, PhD, e Stuart Pocock, PhD, f Shaun G. Goodman, MD, MSc, g John H. Alexander, MD, MHS, h A. Michael Lincoff, MD, i Christoph Bode, MD, j Danielle Duffy, MD, k Mark, Heise, PhD, k Gail Berman, MD, l Sojaita Jenny Mears, MS, k Pierluigi Tricoci, MD, PhD, MHS, h,k,1 Lawrence I., Deckelbaum, MD, k P. Gabriel Steg, MD, m Paul Ridker, MD, n and Roxana Mehran, MD o Boston, MA; Amsterdam, the Netherlands; Adelaide, Melbourne, Australia; Katowice, Poland; London, United Kingdom; Ontario, Canada; , et al. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel- group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction [Internet]. 2021

[cité 31 mai 2022]. Disponible sur:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0002870320303355?token=4CA15913967DD3974EFF5045266EA921830756272BC2CCA952064A0CD98B018B637F26F82E5747463B4FC219C50A74CB&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220531091942>

191. Barter P. Lessons Learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) Trial. *Am J Cardiol.* 16 nov 2009;104(10, Supplement):10E-15E.

192. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med.* 18 mai 2017;376(20):1933-42.

193. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 28 sept 2017;377(13):1217-27.

194. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. CETP-inhibitors: from HDL-C to LDL-C lowering agents? *Cardiovasc Res.* 1 nov 2021;cvab350.

195. NewAmsterdam Pharma initiates Phase III trial for obicetrapib [Internet]. *Clinical Trials Arena.* 2022 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur:

<https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/newamsterdam-pharma-phase-iii-trial/>

---

## **DYSLIPIDEMIA IN 2022 : NEW RECOMMENDATIONS AND INNOVATIVE THERAPIES**

### **ABSTRACT :**

Dyslipidemia is a major factor in cardiovascular risks. To reduce the cardiovascular accident rate, some new recommendations appeared in 2019 in order to improve the care strategies of dyslipidemia. This thesis develops the new therapeutical objectives, current and in developments treatments. Several promising therapies as anti-PCSK9, have been developed during the last ten years, putting shade to Statins and Ezetimibe. By reducing the number of injections, Inclisiran could defy anti-PCSK9. Recently, bempedoic acid proved it effectiveness as an additive therapy or for statins intolerant patients. Currently in phase 3 of development, the obicetrapid is on a good way to supply a powerful hypolipidemia effectiveness.

---

### **KEY WORDS**

Dyslipidemia, new recommendations in 2019, anti-PCSK9, Inclisiran, bempedoic acid, inhibitor of CEPT, Volanesorsen, Evinacumab

---

**DISCIPLINE Administrative** : Pharmacie

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse  
35 chemin des Maraîchers 31400 Toulouse

---

**DIRECTEUR DE THÈSE** : LEMARIE Anthony

**AUTEUR** : SAUZEAU DE PUYBERNEAU Isabelle

---

**Directeur de thèse** : LEMARIE Anthony

---

**TITRE** : LES DYSLIPIDÉMIES EN 2022 : NOUVELLES RECOMMANDATIONS ET THÉRAPIES INNOVANTES

---

**LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE** :

Thèse Soutenue le 14 septembre 2022 à 16 heures

A la salle du conseil, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, 35  
chemin des Maraîchers 31400 Toulouse

---

**RÉSUMÉ en français**

Les dyslipidémies sont un facteur majeur de risque cardiovasculaire. Afin de réduire l'incidence d'accidents cardiovasculaires, des nouvelles recommandations sont sorties en 2019 afin d'améliorer les stratégies de prise en charge des dyslipidémies. Cette thèse développe les nouveaux objectifs thérapeutiques, les traitements actuels et les traitements en cours. Plusieurs thérapies prometteuses comme les anti-PCSK9, ont été développées au cours des dernières décennies, faisant de l'ombre aux statines et à l'Ézétimibe. En réduisant son nombre d'injections, l'Inclisiran pourrait défier les anti-PCSK9. Récemment, l'acide bempédoïque a prouvé son efficacité comme thérapie additive ou pour les patients intolérants aux statines. En cours de phase 3, l'Obicetrapid semble promettre de fournir un pouvoir hypolipidémiant puissant.

---

**MOTS-CLÉS** :

Dyslipidémies, nouvelles recommandations 2019, anti-PCSK9, Inclisiran, acide bempédoïque, inhibiteur CEPT, Volanesorsen, Evinacumab

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---