

UNIVERSITE DE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2023**

THESES 2023/TOU3/2013

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

GAILLARD Kyran

**L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE EN FRANCE ET SES COMPLICATIONS :
UNE ÉTUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE D'UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE
DE LA PATHOLOGIE**

Date de soutenance

7 mars 2023

Directeur de thèse : Pr COUDERC Bettina

JURY

Président : Pr TABOULET Florence
1^{er} assesseur : Pr COUDERC Bettina
2^e assesseur : Dr MONFERRAN Sylvie
3^e assesseur : Dr BERTRAND Arthur
4^e assesseur : Dr IOVINE Alexandre

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Emérites

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

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
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

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE 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

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

Au Jury :

Je souhaite remercier ma directrice de thèse Pr Bettina Couderc pour son aide à finir ma thèse et ses conseils pertinents. Je souhaite également remercier Pr Florence Taboulet pour sa présidence de thèse et son intérêt pour mon sujet. Je souhaite enfin remercier Dr Sylvie Monferran ainsi que mes collègues et confrères Dr Arthur Bertrand et Dr Alexandre Iovine d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À mes Amis :

Je souhaite remercier Jean-Loup, Aurélien, Loïc, Viktor, Tom, Paul, Louise et Camille pour leur amitié sans faille pendant plus d'une décennie. Je souhaite également remercier Joya, Joséphine, Anaëlle et mes amis de l'ESSEC pour leur amitié dans la grande ville qu'est Paris. Je souhaite enfin remercier Henrique et Adrien pour leur soutien et leur bonne humeur au quotidien.

To my Family :

Thank you Mum and Dad, you did a good job. You can be proud of yourselves.

To Alex, you done good lil homie, keep doing you.

To Kyran:

You did it mate. Well done and keep going. You have not come this far to only come this far.

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE EN FRANCE ET SES COMPLICATIONS : UNE ÉTUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE D'UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DE LA PATHOLOGIE

RÉSUMÉ :

L'hypercholestérolémie est une maladie touchant près de 25% des Français. C'est une pathologie associée à des complications invalidantes et souvent mortelles en absence de prise en charge. Il existe pour la traiter un arsenal de médicaments disponibles, efficaces et sans effets indésirables majeurs. Pourtant, seule une fraction de la population malade est traitée, et parmi elle une majorité des patients traités ne bénéficient pas d'un plan de traitement efficace. Ce manque de prise en charge optimale de cette pathologie au long cours empêche la réduction significative de la mortalité liée à ses complications et induit des dépenses significatives pour la Sécurité Sociale du fait de la gestion des séquelles invalidantes des patients touchés. Mettre en place des mesures pour assurer l'instauration étendue et efficace des traitements ainsi que leur bonne observance permettrait des retombées cliniques et économiques importantes à long terme.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLÉS :

Hypercholestérolémie – Cholestérol – Métabolisme – Athérosclérose – France – Statines – anti-PCSK9 – Epidémiologie – AVC

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

DIRECTEUR DE THESE : Pr. COUDERC Bettina

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

1-9

3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde
déshydrogénase
17 β -HSD : 17 β -hydroxystéroïde
déshydrogénase
3'-UTR : 3' untranslated region

A

Apo : Apolipoprotéine
AVC : Accident vasculaire cérébral
ACTH : Adrenocorticotrop hormone
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : ARN messenger
AMP : Adénosine monophosphate
AMPc : AMP cyclique
AMPK : AMP kinase
ABCA1 : ATP binding cassette type A1
ABCG1 : ATP binding cassette type G1
ATP : Adénosine triphosphate
ACAT : Acétyl-CoA acétyltransférase
ASCVD : Atherosclerotic cardiovascular
disease
ALAT : Alanine aminotransférase
ALD : Affection de longue durée

C

CETP : Cholesteryl ester transfer protein
CoA : Coenzyme A
CYP: Cytochrome P

D

DOC : Désoxycorticostérone
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DHT : Dihydrotestostérone
DT2: Diabète de type 2

E

FATP : Fatty acid transport protein
FXR : Farnesoid X receptor
FGF : Fibroblast growth factor

G

GPI : Glycosylphosphatidyinositol

H

HDL : High density lipoprotein
HSD : Hydroxystéroïde déshydrogénase
HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-
Coenzyme A
HF : Hypercholestérolémie familiale
HTA : Hypertension artérielle

I

IDL : Intermediate density lipoprotein
IDM : Infarctus du myocarde
IL-1 : Interleukine 1
IFN- γ : Interféron γ

L

LDL : Low density lipoprotein

LCAT : Lécithine-cholestérol
acyltransferase

LH : Luteinising hormone

Lp (a) : Lipoprotéine a

LPL : Lipoprotéine lipase

LDL-R : LDL receptor

LRP : LDL receptor-related protein

LXR : Liver X receptor

M

MTP : Microsomal triglyceride transfer
protein

N

NADPH : Nicotinamide adenine
dinucleotide phosphate

NPC1L1 : Niemann-Pick C1-Like 1 protein

P

PDC : Proportion of days covered

PTH : Parathyroid hormone

PCSK9 : Proprotéine convertase
subtilisine/kexine de type 9

PDGF : Platelet-derived growth factor

PPAR : Peroxisome proliferator-activated
receptor

S

StAR : Steroidogenic acute regulatory
protein

SREBP : Sterol regulatory element-binding
protein

SR-BI : Scavenger receptor class B type I

SCORE : Systematic coronary risk
evaluation

SCA : Syndrome coronarien aigu

T

TG : Triglycéride

TGR-5: Takeda G protein-coupled receptor

TNF- α : Tumor necrosis factor α

TGF- β : Transforming growth factor β

V

VLDL : Very low density lipoprotein

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION	11
I. PHYSIOLOGIE DU CHOLESTEROL	12
A. PRESENTATION ET STRUCTURE	12
B. FONCTIONS	13
1. <i>Paroi cellulaire</i>	13
2. <i>Précurseur</i>	14
C. APPORT.....	24
1. <i>Synthèse de novo</i>	24
2. <i>Voie alimentaire</i>	28
D. METABOLISME ET TRANSPORT	29
1. <i>Structure d'une lipoprotéine</i>	29
2. <i>Types de lipoprotéines</i>	30
3. <i>Récepteurs et enzymes / protéines</i>	37
4. <i>Étapes du métabolisme et transport</i>	40
E. ÉLIMINATION & REABSORPTION	50
1. <i>Métabolisme des acides biliaires</i>	50
2. <i>Circulation entérohépatique des acides biliaires</i>	52
3. <i>Régulation de la synthèse des acides biliaires</i>	53
II. PATHOLOGIE DU CHOLESTEROL	55
A. MECANISMES ET CAUSES.....	55
1. <i>Hypercholestérolémie familiale (primaire)</i>	55
2. <i>Hypercholestérolémie secondaire</i>	57
B. COMPLICATIONS	58
1. <i>Pathogénèse</i>	59
2. <i>Évolution</i>	62
3. <i>Effets cliniques</i>	65
C. DIAGNOSTIC.....	66
D. PRONOSTIC	68
III. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE	68
A. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE.....	68
1. <i>Estimation du risque cardiovasculaire et objectifs cible LDL-c</i>	69
2. <i>Instauration de thérapie</i>	71
B. MESURES HYGIENO-DIETETIQUES	72
C. INHIBITEURS DE LA HMG-COA REDUCTASE (STATINES)	74
1. <i>Mécanisme d'action</i>	74
2. <i>Effets thérapeutiques</i>	75
3. <i>Effets indésirables</i>	76
4. <i>Interactions médicamenteuses</i>	77
5. <i>Statines en association</i>	78
6. <i>Indications</i>	78
D. EZETIMIBE.....	80
1. <i>Mécanisme d'action</i>	80
2. <i>Effets thérapeutiques</i>	80
3. <i>Effets indésirables</i>	81
4. <i>Indications</i>	81
E. ANTI-PCSK9.....	82
1. <i>Mécanisme d'action</i>	82
2. <i>Effets thérapeutiques</i>	83
3. <i>Effets indésirables</i>	84

4.	<i>Indications</i>	84
5.	<i>Posologie</i>	85
F.	AUTRES	85
1.	<i>Séquestrants d'acide biliaires</i>	85
2.	<i>Acide nicotinique (niacine)</i>	86
3.	<i>Fibrates</i>	86
4.	<i>Acide gras omega-3</i>	87
5.	<i>Lomitapide</i>	87
6.	<i>Acide bempédoïque</i>	88
IV.	L'HYPERCHOLESTEROLEMIE EN FRANCE ET SES COMPLICATIONS : ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE SUR SA PRISE EN CHARGE ACTUELLE ET LES RETOMBÉES POSSIBLES D'UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE (ETUDE DE CAS SUR L'AVC ISCHEMIQUE)	89
A.	CONTEXTE	89
B.	OBJECTIFS	89
C.	MATERIEL ET METHODES	90
1.	<i>Hypercholestérolémie en France</i>	90
2.	<i>Réduction du LDL-c et réduction du risque d'AVC avec un traitement efficace</i>	92
3.	<i>Coût annuel du traitement par patient</i>	92
4.	<i>Efficiéce des traitements</i>	93
5.	<i>Coût annuel de la prise en charge de l'AVC en France</i>	93
6.	<i>Coût annuel du traitement de l'hypercholestérolémie en France</i>	94
7.	<i>Détermination de l'impact de l'instauration d'un traitement chez les patients non traités</i>	95
D.	RESULTATS	96
1.	<i>Hypercholestérolémie en France</i>	96
2.	<i>Réduction du LDL-c et réduction du risque d'AVC avec un traitement efficace</i>	96
3.	<i>Coût annuel des médicaments</i>	97
4.	<i>Efficiéce des traitements</i>	98
5.	<i>Coût annuel de la prise en charge de l'AVC ischémiqúe en France</i>	98
6.	<i>Coût annuel du traitement de l'hypercholestérolémie en France</i>	98
7.	<i>Détermination de l'impact de l'instauration d'un traitement chez les patients non traités</i>	99
E.	DISCUSSION	100
1.	<i>Retombées économiques et médicales</i>	100
2.	<i>Considérations</i>	101
3.	<i>Conclusion</i>	104
CONCLUSION		104
BIBLIOGRAPHIE		106
ANNEXES		121

Introduction

Près d'un quart des français souffrent d'hypercholestérolémie. Compte tenu des nombreuses avancées dans sa prise en charge depuis les années 90, c'est généralement une maladie avec un pronostic très favorable. En effet, elle est facilement diagnosticable et il existe un large éventail de traitements efficaces. Pourtant la littérature rapporte qu'une très faible proportion de patients hypercholestérolémiques bénéficient d'un traitement et encore moins sont observants. Les complications d'un taux de cholestérol élevé étant graves et nombreuses, cette absence de traitement représente un coût humain mais également économique non négligeable.

Après une présentation de l'hypercholestérolémie, ses complications et sa prise en charge actuelle en France, nous analyserons les effets qu'une prise en charge optimale pourrait avoir sur les patients à risque de complications de l'hypercholestérolémie. Nous évaluerons également le coût annuel de la prise en charge de l'hypercholestérolémie et de ses complications pour la Sécurité Sociale.

Pour cela nous aborderons dans une première partie la physiologie du cholestérol, son métabolisme et ses fonctions principales.

Dans une deuxième partie nous décrirons le rôle du cholestérol en pathologie et plus particulièrement l'hypercholestérolémie et ses complications, les symptômes, le diagnostic et son pronostic pour les patients affectés.

Dans une troisième partie nous nous intéresserons à la prise en charge de l'hypercholestérolémie, sa stratégie thérapeutique et les traitements actuels pour cette pathologie.

Enfin dans une dernière partie, nous réaliserons une étude médico-économique de l'état de la prise en charge actuelle de l'hypercholestérolémie (avec une étude de cas sur l'AVC ischémique) et les retombées potentielles économiques et médicales que son amélioration pourrait apporter.

I. Physiologie du cholestérol

A. Présentation et structure

Le cholestérol est une molécule essentielle à l'homéostasie. Il rentre dans la constitution de la membrane cellulaire et fait office de précurseur de plusieurs molécules essentielles au bon fonctionnement du corps humain.

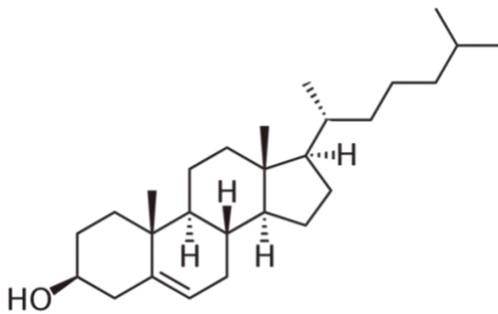


Figure 1: Structure du cholestérol

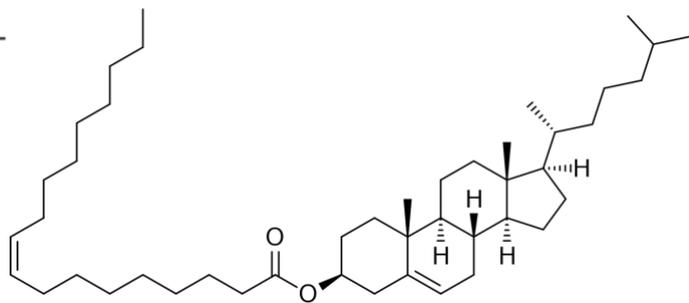


Figure 2: Structure du cholestéryl ester

Le cholestérol est présent dans les tissus et le sang sous deux formes : sous forme libre ou combinée avec un acide gras pour former un cholestéryl ester.

Le cholestérol, de formule $C_{27}H_{46}O$ contient quatre cycles stéroïdes ainsi qu'un groupe hydroxyle et une chaîne aliphatique.[1] La majeure partie de sa structure, en raison de sa composition hydrocarbonée, est hydrophobe. Cependant, elle possède également un pôle hydrophile due à la présence d'un groupe hydroxyle. Le cholestérol aura donc des propriétés amphiphiles.

Le cholestéryl ester va être une molécule de cholestérol liée à un acide gras qui va lui conférer des propriétés beaucoup plus lipophiles que le cholestérol libre. Il va être utilisé à des fins de stockage et de transport dans le corps.[2]

Si le cholestérol est synthétisé dans presque tous les tissus, le foie, l'intestin, le cortex surrénalien et les tissus reproducteurs (ovaires, testicules et placenta) sont les producteurs majoritaires et contribuent le plus au pool de cholestérol.

B. Fonctions

Le cholestérol est une molécule indispensable au fonctionnement du corps humain et aura plusieurs fonctions essentielles.

1. Paroi cellulaire

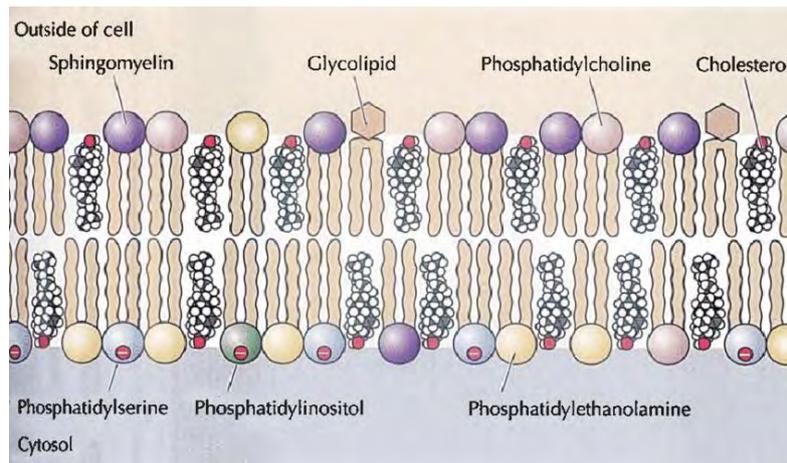


Figure 3: Structure de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire (Furtado et al. 2016)[3]

Le cholestérol aura plusieurs rôles au sein de la membrane cellulaire, en particulier dans la membrane plasmique des cellules où il est fortement concentré.[4] Son positionnement dans la bicouche lipidique et son interaction avec d'autres lipides jouent un rôle important dans la fluidité de la membrane avec d'autres molécules lipidiques (en complément de la quantité de sphingomyéline ou le degré de saturation des phospholipides).[5], [6] La majorité de la structure du cholestérol se trouve dans la bicouche lipidique. Seul le groupement hydroxyle est tourné vers l'environnement extérieur. Ce faisant, ses cycles stéroïdes sont très proches et attirés par les chaînes hydrocarbonées des lipides voisins, créant un effet condensant des lipides dans les membranes cellulaires.[7] Cet effet dépend cependant du type de lipide avec lequel il y a interaction. La chaîne hydrocarbonée du cholestérol étant rigide, elle a tendance à se regrouper avec les acides gras à longue chaîne saturée (particulièrement la sphingomyéline), ce qui conduit à la formation de phases liquides ordonnées, plus compactes et moins fluides.[8], [9]

Ces régions membranaires enrichies en cholestérol d'environ 10-200 nm, également appelées radeaux lipidiques, sont des domaines liquides ordonnés, contenant des quantités élevées de

cholestérol et de sphingomyéline qui interagissent avec des protéines ancrées au GPI et compartimentent de nombreux processus cellulaires spécifiques.[10], [11] Malgré leur structure compacte, les radeaux sont des structures dynamiques. Leurs composants conservent une mobilité latérale et rotationnelle permettant à des protéines spécifiques de résider à l'intérieur ou à l'extérieur de ces régions en fonction de leurs différents coefficients de partage avec les radeaux.[12], [13]

Les radeaux lipidiques, grâce à leur composition protéique et lipidique, favorisent de nombreuses fonctions cellulaires importantes.[14] Ils servent de plateformes impliquées dans la signalisation de divers processus cellulaires, tels que la régulation immunitaire, la réorganisation du cytosquelette, le contrôle du cycle cellulaire, ainsi que le trafic membranaire et les événements de fusion. L'association et la dissociation des protéines et récepteurs avec les radeaux régulent beaucoup de ces fonctions.[15], [16]

2. Précurseur

a) Hormones

Le cholestérol joue le rôle de précurseur dans les voies de production de nombreuses molécules, notamment les hormones stéroïdes.

Il en existe deux types : les corticostéroïdes (eux-mêmes sub-divisés en minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes) et les hormones sexuelles. Ces deux types d'hormones vont être produits respectivement dans le cortex surrénal ou dans les gonades et le placenta.[17]

Synthèse :

Les hormones stéroïdes sont synthétisées majoritairement à partir de cholestérol plasmatique, avec une petite partie produite *in situ* à partir de l'acétyl-CoA via le mévalonate et le squalène. La majorité du cholestérol surrénalien est estérifiée et stockée dans des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques.

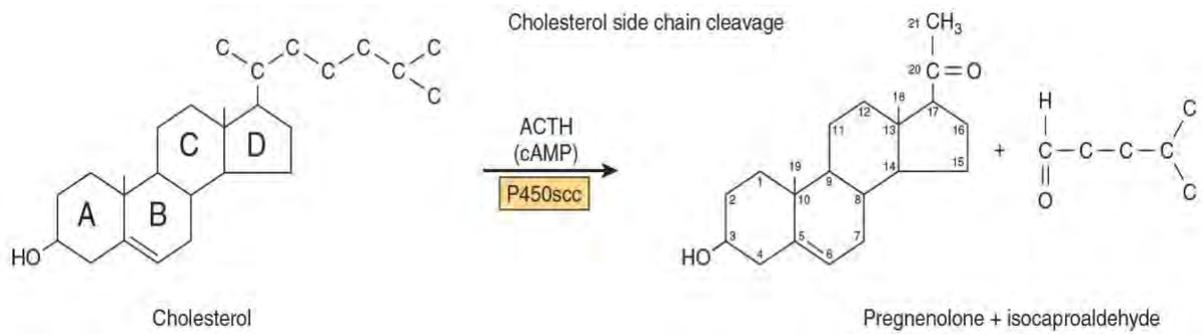


Figure 4: Clivage de la chaîne latérale du cholestérol (Rodwell et al. 2018) [18]

Lors de la stimulation de la surrénale par l'ACTH, une estérase est activée, et le cholestérol libre formé est transporté dans les mitochondries, où une enzyme de clivage de la chaîne latérale du cytochrome P450 (P450scc) convertit le cholestérol en prégnénolone. Le clivage de la chaîne latérale comporte des hydroxylations séquentielles, d'abord en C22 puis en C20, suivies d'un clivage de la chaîne latérale (élimination du fragment isocaproaldéhyde à six atomes de carbone) pour donner le stéroïde à 21 atomes de carbone. Une protéine StAR (steroidogenic acute regulatory) dépendante de l'ACTH permet le transport du cholestérol vers le P450scc dans la membrane mitochondriale interne.[19]

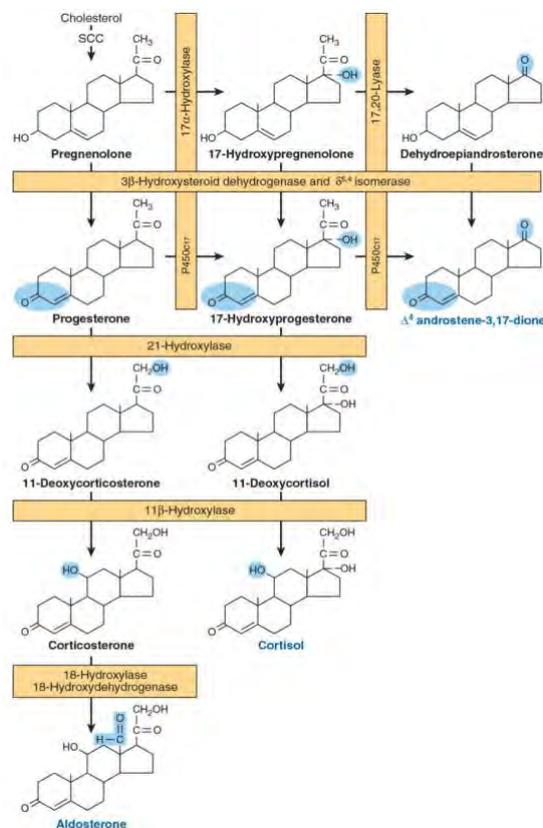


Figure 5: Voies de synthèse des minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et hormones sexuelles (Rodwell et al. 2018)

Les hormones stéroïdes dérivent du cholestérol via la prégnénolone par une série de réactions qui se produisent soit dans les mitochondries, soit dans le réticulum endoplasmique de la cellule productrice. Les enzymes impliquées dans les réactions vont être les hydroxylases (nécessitant de l'oxygène et du NADPH), des déshydrogénases, des isomérases et des lyases. Certaines enzymes sont cellule-spécifique. Par exemple, la 18-hydroxylase et la 18-hydroxystéroïde déshydrogénase permettant la synthèse de l'aldostérone, se trouvent uniquement dans les cellules de la zone glomérulée (la région externe du cortex surrénalien). La production de ce minéralocorticoïde est donc confinée à cette région.[20] La figure 5 montre les voies impliquées dans la synthèse des trois principales classes de stéroïdes surrénaliens.

(1) Hormones corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont produits dans le cortex surrénal. Ils sont divisés en deux classes différentes : minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes.

(a) Minéralocorticoïdes

(Voir Figure 5)

La synthèse de l'aldostérone a lieu dans la zone glomérulée et suit la voie minéralocorticoïde. La prégnénolone est convertie en progestérone par la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3β -HSD) et la $\Delta 5,4$ -isomérase, deux enzymes du réticulum endoplasmique lisse. La progestérone est hydroxylée en position C21 pour former la 11-désoxycorticostérone (DOC). L'hydroxylation suivante en C11 produit la corticostérone, qui a une activité glucocorticoïde et une activité minéralocorticoïde faible (<5% de la puissance de l'aldostérone).

Dans la zone glomérulée, une 18-hydroxylase (aldostérone synthase) mitochondriale agit sur la corticostérone pour former la 18-hydroxycorticostérone, qui est transformée en aldostérone par conversion de l'alcool 18 en aldéhyde par la 18-hydroxydéshydrogénase.[21]

(b) Glucocorticoïdes

(Voir Figure 5)

La synthèse du cortisol nécessite trois hydroxylases situées dans les zones fasciculées et réticulées du cortex surrénalien qui agissent séquentiellement sur les positions C17, C21 et C11. Les deux premières réactions sont rapides, tandis que l'hydroxylation de la position C11 est relativement lente. La 17 α -hydroxylase est une enzyme du réticulum endoplasmique lisse qui agit soit sur la progestérone, soit, plus fréquemment, sur la prégnénolone. La 17 α -hydroxyprogestérone est hydroxylée en C21 pour former le 11-désoxycortisol, qui est ensuite hydroxylé en C11 pour former le cortisol, l'hormone glucocorticoïde naturelle la plus puissante chez l'homme.[22]

La 21-hydroxylase est une enzyme du réticulum endoplasmique lisse, alors que la 11 β -hydroxylase est une enzyme mitochondriale. La synthèse des stéroïdes implique donc la navette répétée des substrats dans et hors de la mitochondrie.

(2) Androgènes

(Voir Figure 5)

Les androgènes sont un groupe d'hormones essentielles au fonctionnement du système reproducteur et du développement des caractéristiques sexuelles secondaires.[23]

Le précurseur des androgènes produit par le cortex surrénal est la déhydroépiandrostérone (DHEA).

La majorité de la 17-hydroxyprégnénolone produite suit la voie glucocorticoïde, mais une petite fraction est soumise à une fission oxydative et à l'élimination de la chaîne latérale par l'action de la 17,20-lyase. L'activité lyase fait partie de la même enzyme (P450c17) qui catalyse la 17 α -hydroxylation, elle possède donc une double fonction. L'activité lyase est importante à la fois dans les surrénales et les gonades et agit exclusivement sur les molécules contenant un groupement 17 α -hydroxyl.

La 3 β -HSD et de la Δ 5,4-isomérase transforment la DHEA (qui est une prohormone et un androgène faible) en androstènedione, plus puissant. De petites quantités d'androstènedione sont également créées dans la surrénale par l'action de la lyase sur la 17 α -hydroxyprogestérone.

La réduction de l'androstènedione en position C17 produit de la testostérone. Par ce mécanisme, de petites quantités de testostérone sont synthétisées dans la surrénale, mais la majorité de cette conversion se fait dans les testicules.

(a) Androgènes testiculaires

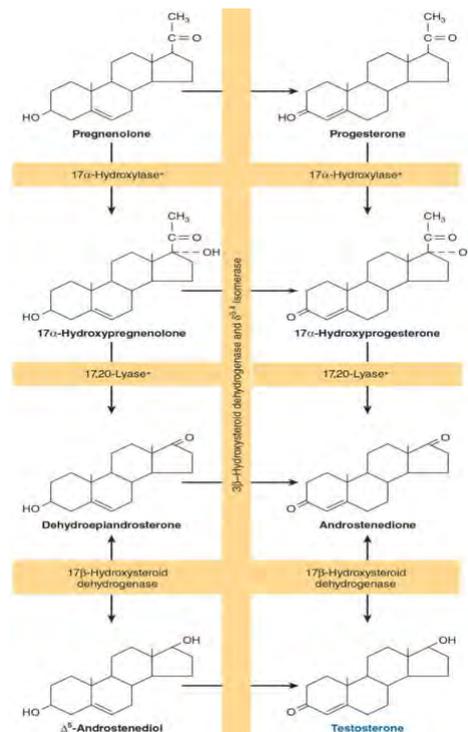


Figure 6: Voie de synthèse de la testostérone (Rodwell et al. 2018)

Les androgènes testiculaires sont synthétisés par les cellules de Leydig dans le tissu interstitiel. Comme pour les stéroïdes surrénaliens, le précurseur des stéroïdes gonadiques est le cholestérol. Une fois arrivé dans le tissu interstitiel, la chaîne latérale du cholestérol est clivée par l'enzyme P450_{sc}. La conversion du cholestérol en prégnénolone est identique dans la surrénale, l'ovaire et le testicule. Cependant dans les gonades, la réaction est favorisée par la LH et non l'ACTH. [24]

La conversion de la prégnénolone en testostérone nécessite l'action de cinq activités enzymatiques contenues dans trois enzymes :

- (1) 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD) et Δ⁵,4-isomérase
- (2) 17α-hydroxylase et 17,20-lyase

(3) 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD)

Il existe deux voies pour synthétiser la testostérone : la voie de la progestérone appelé aussi $\Delta 4$ (voir figure 6 côté droit) et la voie de la DHEA appelé aussi $\Delta 5$ (voir figure 6 côté gauche). La voie $\Delta 5$ reste néanmoins la plus utilisée dans les testicules humains.

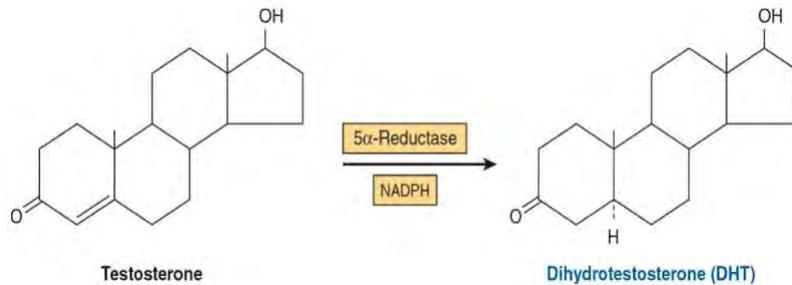


Figure 7: Voie de synthèse de la dihydrotestostérone (Rodwell et al. 2018)

La testostérone est considérée comme une prohormone car elle est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT), la forme active et plus puissante de l'hormone. Il sera utilisé dans la prostate, les organes génitaux externes et certaines zones de la peau. Si une partie de la DHT est sécrétée par les testicules, le reste est produit en périphérie par la 5 α -réductase (dépendante de la NADPH). L'aromatation périphérique de la testostérone produit de l'estradiol, en particulier chez les hommes.[25]

(b) Androgènes ovariens (oestrogènes)

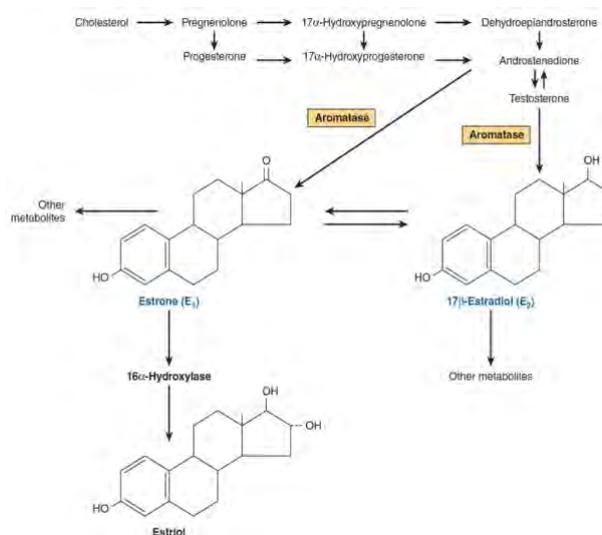


Figure 8: Voie de synthèse des oestrogènes (Rodwell et al. 2018)

Les œstrogènes sont une famille d'hormones synthétisées dans plusieurs tissus, le 17 β -estradiol étant le principal œstrogène d'origine ovarienne. La fonction et la localisation des enzymes impliquées dans les premières étapes de la synthèse de l'estradiol sont les mêmes que celles dans la biosynthèse des androgènes. Il y a cependant des étapes propres à l'ovaire (voir figure 8).

Les œstrogènes sont formés par l'aromatation des androgènes dans un processus impliquant trois étapes d'hydroxylation, chacune d'entre elles nécessitant de l'O₂ et du NADPH. Le complexe enzymatique de l'aromatase comprend une monooxygénase P450. L'aromatation de la testostérone par ce complexe enzymatique donnera l'estradiol et l'aromatation de l'androstènedione donnera l'estrone.[26]

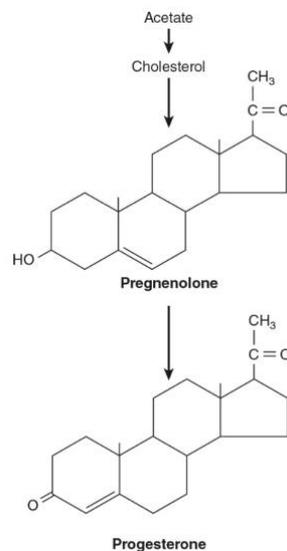


Figure 9: Voie de synthèse de la progestérone dans le corps lutéal (Rodwell et al. 2018)

La production de stéroïdes ovariens nécessite le transfert de substrats entre deux types de cellules. L'androstènedione et la testostérone synthétisées dans les cellules thécales sont converties en estrone et en estradiol (respectivement) par l'aromatase des cellules de la granulosa. La progestérone, précurseur des hormones stéroïdes, est produite et sécrétée par le corps jaune en tant qu'hormone produit final, car ces cellules ne contiennent pas les enzymes nécessaires à la conversion de la progestérone en d'autres hormones stéroïdes (voir figure 9).[27]

L'activité aromatasase est présente dans les cellules adipeuses, mais aussi dans le foie, la peau et d'autres tissus avec des quantités importantes d'œstrogènes produites par l'aromatation périphérique des androgènes. Chez l'homme, l'aromatation périphérique de la testostérone représente 80 % de sa production d'estradiol. Chez la femme, l'aromatation des androgènes surrénaliens représente près de 50 % de l'estradiol produit pendant la grossesse. Enfin, la principale source d'estrogènes chez les femmes ménopausées est la conversion de l'androstènedione en estrone.[28]

b) Sels biliaires

Les sels biliaires sont des molécules essentielles pour la solubilisation des lipides, la digestion et l'élimination de l'excès de cholestérol dans le corps. Ils agissent aussi dans certaines voies de signalisation.

En tant que molécules possédant des régions hydrophobes et hydrophiles, les sels biliaires conjugués se situent à l'interface lipide/eau et forment des micelles. Les micelles contenant des acides biliaires aident les lipases à digérer les lipides et à les rapprocher de la membrane de la bordure en brosse de l'intestin, ce qui entraîne l'absorption des graisses.[29]

La formation et métabolisme des sels biliaires sera vu en détail dans la partie « Elimination » plus loin.

c) Vitamine D et dérivés

Les vitamines D sont un groupe de stérols qui ont une fonction similaire à celle des hormones. Le 1,25-dihydroxycholécalférol (1,25-diOH-D3, ou calcitriol), la forme active de la vitamine D intervient dans la régulation des taux sériques de calcium et de phosphore en se liant à des récepteurs intracellulaires. Le complexe 1,25-diOH-D3-récepteur interagit avec les éléments de réponse dans l'ADN nucléaire des cellules cibles et va stimuler ou réprimer sélectivement la transcription des gènes.[30]

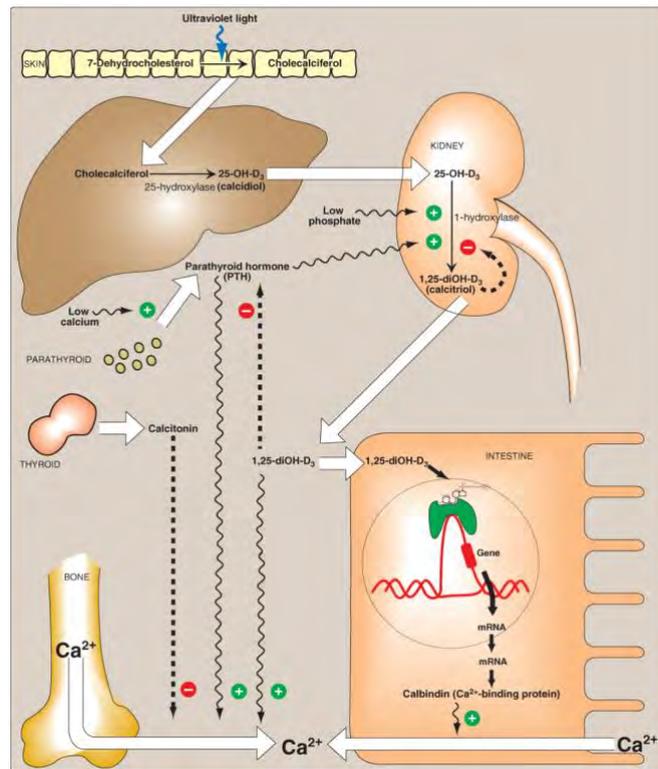


Figure 10: Métabolisme et action de la vitamine D (Abali et al. 2021) [31]

La vitamine D a de multiples précurseurs, à la fois endogène et exogène. Le 7-déhydrocholestérol, une molécule intermédiaire de la synthèse du cholestérol, est transformé en cholécalficérol dans le derme et l'épiderme des humains après exposition à la lumière ultraviolette du soleil et transporté vers le foie lié à la protéine de liaison de la vitamine D.

Les précurseurs alimentaires sont préformés et vont être l'ergocalcicérol (vitamine D2), présent dans les plantes, et le cholécalficérol (vitamine D3), présent dans les tissus animaux. Cependant la vitamine D préformée n'est un besoin alimentaire que chez les personnes ayant une exposition limitée au soleil.[32]

La vitamine D ne sera biologiquement active qu'après avoir été convertie en calcitriol suite à deux réactions d'hydroxylation séquentielles. La première hydroxylation a lieu en position 25, catalysée par une 25-hydroxylase spécifique dans le foie. Le produit de cette réaction, le 25-hydroxycholécalficérol (25-OH-D3, caldiol), est la forme prédominante de la vitamine D sérique et sa principale forme de stockage. La 25-OH-D3 est ensuite hydroxylée en position 1 par la 25-hydroxycholécalficérol 1-hydroxylase présente principalement dans le rein, ce qui formera du 1,25-diOH-D3 (calcitriol).[33]

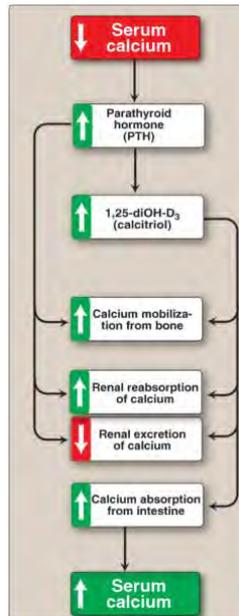


Figure 11: Boucle de régulation du calcium sérique (Abali et al. 2021)

La synthèse de calcitriol est étroitement régulée par le niveau de phosphates sérique (PO_4^{3-}) et d'ions calcium (Ca^{2+}). L'activité de la 1-hydroxylase du 25-hydroxycholécalférol est augmentée directement par un faible niveau de PO_4^{3-} sérique ou indirectement par un faible niveau de Ca^{2+} sérique, ce qui déclenche la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) par les cellules principales de la glande parathyroïde. La PTH régule à la hausse la 1-hydroxylase. Ainsi, l'hypocalcémie causée par une insuffisance de Ca^{2+} alimentaire entraîne des taux élevés de 1,25-diOH-D3 sérique. Le 1,25-diOH-D3 va inhiber l'expression de la PTH, formant une boucle de rétroaction négative. Il va également inhiber l'activité de la 1-hydroxylase.[34]

C. Apport

1. Synthèse *de novo*

a) Voies métaboliques

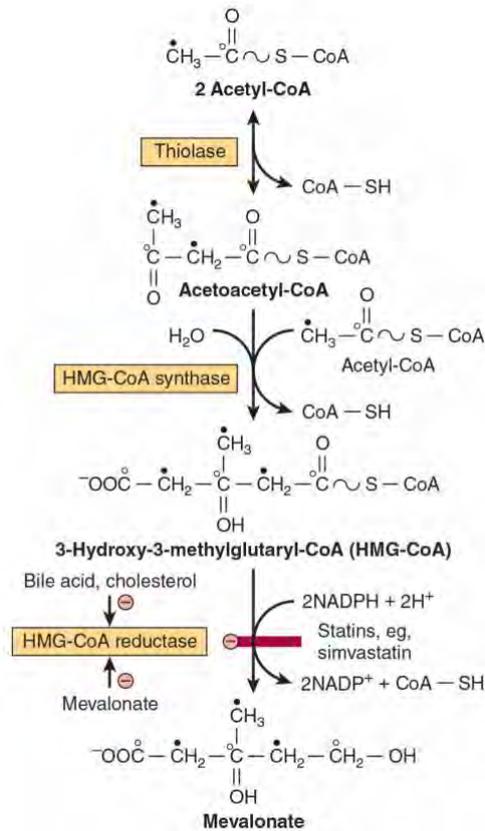


Figure 12: Synthèse du mévalonate (Rodwell et al. 2018)

La première étape est la biosynthèse du mévalonate.

La thiolase cytosolique catalyse la condensation de deux molécules d'acétyl-CoA pour créer l'acétoacétyl-CoA. La 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase (HMG-CoA synthase) condense l'acétoacétyl-CoA avec une autre molécule d'acétyl-CoA pour générer l'HMG-CoA, qui est ensuite réduite en mévalonate par le NADPH et l'HMG-CoA réductase. Il s'agit de l'étape de régulation la plus importante de la voie de fabrication du cholestérol, et c'est également là qu'agissent les statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase), une classe de médicaments hypocholestérolémiants.[35]

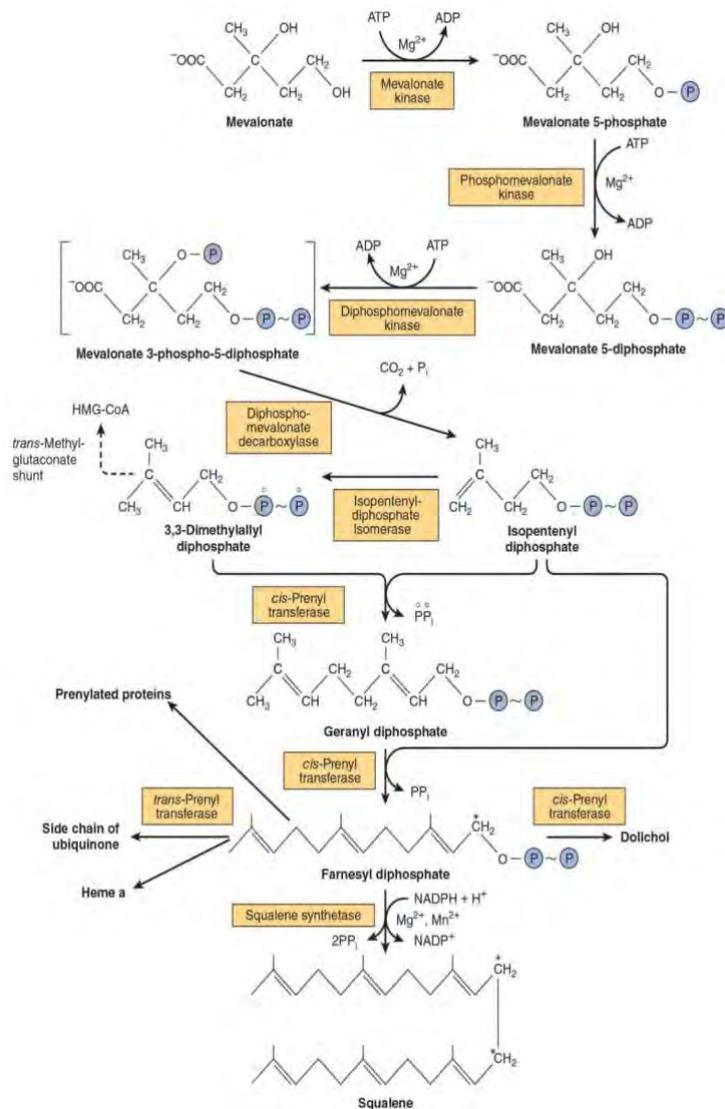


Figure 13: Synthèse de squalène, ubiquinone, dolichol et dérivés de la polyisoprène (Rodwell et al. 2018)

La deuxième étape est la formation des unités isoprénoïdes.

Le mévalonate est phosphorylé séquentiellement par trois kinases à l'aide d'ATP, et après décarboxylation l'unité isoprénoïde active, l'isopentényl diphosphate est synthétisée.[36]

La troisième étape est la synthèse du squalène.

Le squalène est constitué de six unités isoprénoïdes : En déplaçant la double liaison, l'isopentényl diphosphate devient le diméthylallyl diphosphate, qui est ensuite condensé avec une autre molécule d'isopentényl diphosphate pour générer le géranyl diphosphate. Le farnésyl diphosphate est formé après une condensation supplémentaire avec l'isopentényl diphosphate. Le squalène est formé lorsque deux molécules de farnésyl diphosphate se condensent à l'extrémité diphosphate. Le pyrophosphate inorganique est d'abord éliminé, ce

qui donne le diphosphate de présqualène, qui est ensuite réduit par le NADPH, ce qui entraîne l'élimination d'une autre molécule de pyrophosphate inorganique.[37]

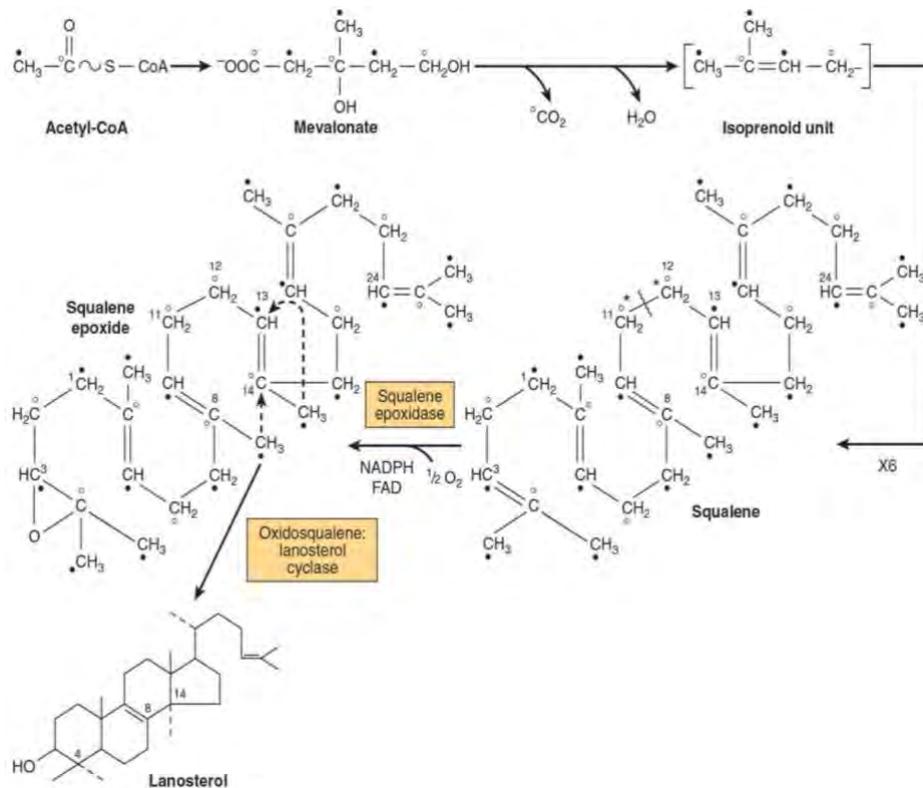


Figure 14: Synthèse du lanostérol (Rodwell et al. 2018)

La quatrième étape est la formation du lanostérol.

Le squalène a la capacité de se replier en une structure qui ressemble au noyau des stéroïdes. Avant la fermeture du cycle, la squalène époxydase, une oxydase à fonction mixte dans le réticulum endoplasmique, transforme le squalène en 2,3-squalène époxyde. Lors de la cyclisation, le groupe méthyle en C14 est transféré en C13, et le groupe méthyle en C8 est transféré en C14, catalysé par l'oxydosqualène-lanostérol cyclase.[38]

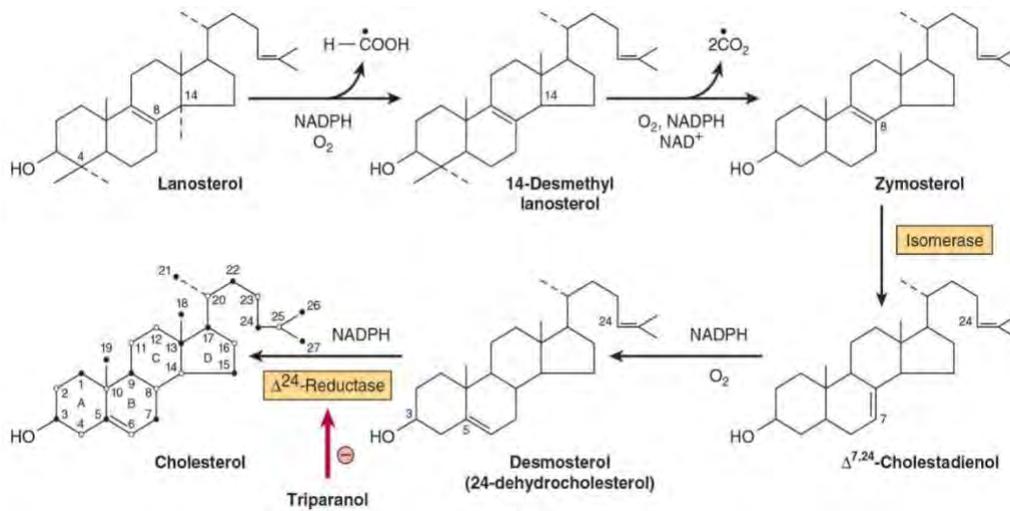


Figure 15: Synthèse du cholestérol (Rodwell et al. 2018)

La cinquième et dernière étape est la formation du cholestérol.

Le cholestérol est synthétisé à partir du lanostérol dans le réticulum endoplasmique, ce qui nécessite des modifications du noyau et de la chaîne latérale du stéroïde. Pour obtenir le 14-déméthyl lanostérol puis le zymostérol, les groupements méthyles en C14 et C4 sont retirés. La double liaison en C8-C9 est transférée en deux étapes en C5-C6 pour former le desmostérol. Enfin, la double liaison de la chaîne latérale est rompue, ce qui donne le cholestérol. [39]

b) Cycles de régulation

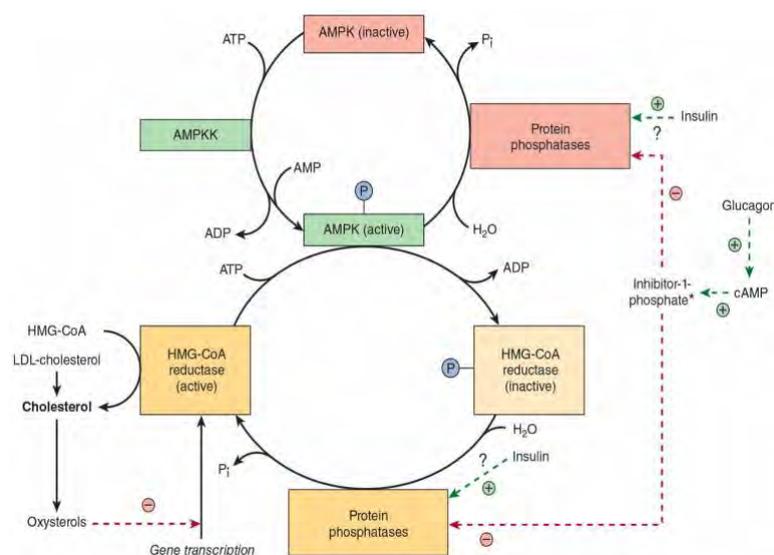


Figure 16: Mécanismes de régulation de synthèse du cholestérol (Rodwell et al. 2018)

À l'étape où intervient l'HMG-CoA réductase, la régulation de la production de cholestérol est stricte. Le mévalonate, produit immédiat de la réaction, et le cholestérol, produit principal de la voie, diminuent tous deux l'activité de l'enzyme. Un apport alimentaire plus élevé en cholestérol réduit alors la synthèse *de novo*, en particulier dans le foie.

La présence de cholestérol et ses métabolites induit la diminution de la transcription de l'ARNm de l'HMG-CoA réductase en inhibant le facteur de transcription sterol regulatory element-binding protein (SREBP). Les SREBP sont un groupe de protéines qui contrôlent la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'absorption et le métabolisme du cholestérol et d'autres lipides dans la cellule.[40] Le gène induit par l'insuline (Insig), une protéine du réticulum endoplasmique dont l'expression est stimulée par l'insuline, inhibe l'activation des SREBP. L'Insig stimule également la dégradation de l'HMG-CoA réductase. La synthèse du cholestérol et l'activité de la réductase suivent une fluctuation diurne. Les modifications post-traductionnelles, quant à elles, entraînent des altérations à court terme de l'activité enzymatique. L'activité de l'HMG-CoA réductase est augmentée par l'insuline ou l'hormone thyroïdienne, alors qu'elle est diminuée par le glucagon ou les glucocorticoïdes.[41] Les processus de phosphorylation-déphosphorylation, dont certains sont dépendants de l'AMPc et donc rapidement réactifs au glucagon, modifient son activité de manière réversible. L'HMG-CoA réductase est phosphorylée et inactivée par la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), initialement connue sous le nom de HMG-CoA réductase kinase. L'AMPK est activée par l'AMPK kinase (AMPKK) et modulée de manière allostérique par l'AMP.[42]

2. Voie alimentaire

Bien que le foie soit capable de synthétiser la quantité de cholestérol nécessaire à l'homéostasie, le cholestérol peut aussi être apporté par voie alimentaire (notamment par des produits animaliers). Ceci peut contribuer à un surplus de cholestérol et favoriser l'hypercholestérolémie.

D. Métabolisme et transport

Le métabolisme et le transport du cholestérol entre les tissus est un mécanisme complexe regroupant un grand nombre de transporteurs (appelés lipoprotéines), de protéines et d'enzymes.

Tous les mécanismes et ses acteurs seront vu en détail ci-dessous (la *structure et une partie du contenu* a été *sourcée de Feingold et al. 2000 [43]*).

1. Structure d'une lipoprotéine

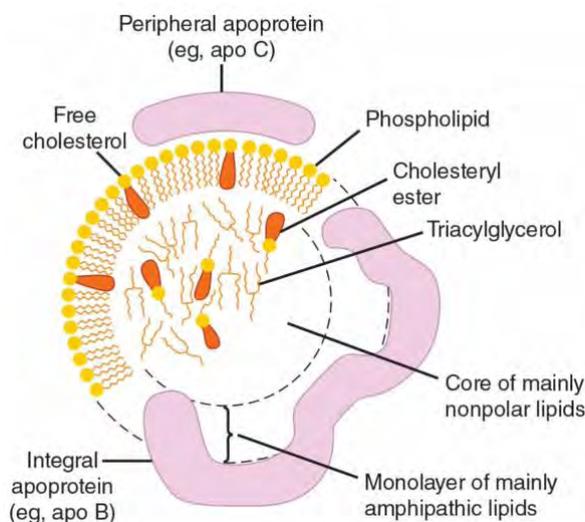


Figure 17: Structure d'une lipoprotéine (Rodwell et al. 2018)

Les lipoprotéines ont un noyau apolaire et une seule couche de lipides amphiphiles à la surface. Une seule couche superficielle de phospholipides et de cholestérol amphiphiles entoure le noyau lipidique apolaire, qui est principalement constitué de triacylglycérol et de cholestéryl ester. Comme dans la membrane cellulaire, elles sont orientées de façon à ce que leurs groupes polaires soient tournés vers l'extérieur, vers le milieu aqueux.

Les apolipoprotéines (ou apoprotéines), sont la composante protéique des lipoprotéines. Leur quantité varie en fonction du type (près de 70 % pour certains HDL et seulement 1 % pour les chylomicrons).[44]

2. Types de lipoprotéines

a) Lipoprotéines

Lipoprotéines	Densité (g/ml)	Taille (nm)	Lipides principaux	Apolipoprotéines principales
Chylomicron	<0.930	75-1200	Triglycérides	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Chylomicron résiduel	0.930-1.006	30-80	Triglycérides Cholestérol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0.930-1.006	30-80	Triglycérides	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1.006-1.019	25-35	Triglycérides Cholestérol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1.019-1.063	18-25	Cholestérol	Apo B-100
HDL	1.063-1.210	5-12	Cholestérol Phospholipides	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
LP (a)	1.055-1.085	30	Cholestérol	Apo B-100, Apo (a)

Tableau 1: Types de lipoprotéines et leurs caractéristiques (Adapté de Feingold et al. 2000)

Les lipides étant moins denses que l'eau, la densité d'une lipoprotéine diminue à mesure que la proportion de lipides par rapport aux protéines augmente. Il existe quatre grands groupes de lipoprotéines :

- Les chylomicrons, qui proviennent de l'absorption intestinale de triacylglycérol et d'autres lipides
- Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), qui proviennent du foie pour l'exportation du triacylglycérol
- Les lipoprotéines de basse densité (LDL), qui constituent une étape finale du catabolisme des VLDL
- Les lipoprotéines de haute densité (HDL), qui participent au transport du cholestérol ainsi qu'au métabolisme des VLDL et des chylomicrons.

Dans les chylomicrons et les VLDL, le triacylglycérol est le lipide le plus abondant, tandis que le cholestérol et les phospholipides sont les lipides les plus abondants dans les LDL et les HDL, respectivement.

Chylomicrons

Ce sont de grosses particules produites par l'intestin et riches en triglycérides, ayant pour rôle le transport des triglycérides alimentaires et du cholestérol vers les tissus périphériques et le foie. Elles contiennent les apolipoprotéines A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III et E. L'Apo B-48 est la protéine structurelle centrale et chaque particule de chylomicron contient une molécule d'Apo B-48.

La taille des chylomicrons varie en fonction de l'alimentation. Un repas riche en graisses formera de grosses particules de chylomicrons dû à l'augmentation de la quantité de triglycérides transportés, tandis qu'à jeun, les particules de chylomicrons sont petites et transportent de faibles quantités de triglycérides.[45]

Chylomicrons résiduels

L'évacuation des triglycérides des chylomicrons vers les tissus périphériques forme des particules plus petites appelées chylomicrons résiduels. Contrairement aux chylomicrons, ces particules sont enrichies en cholestérol et sont pro-athérogènes.[46]

Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

Ces particules sont riches en triglycérides et sont produites par le foie. Elles contiennent les apolipoprotéines B-100, C-I, C-II, C-III et E. L'Apo B-100 est la protéine structurelle centrale et chaque VLDL contient une molécule d'Apo B-100.

À l'instar des chylomicrons, la taille des VLDL varie en fonction de la quantité de triglycérides transportés par la particule. Lorsqu'il y a augmentation de la production de triglycérides dans le foie, les VLDL sécrétées grandissent. Cependant, les VLDL restent plus petites que les chylomicrons.[47]

Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL; VLDL résiduels)

L'évacuation des triglycérides des VLDL vers les muscles et le tissu adipeux entraîne la formation d'IDL qui sont enrichies en cholestérol. Ces particules contiennent des apolipoprotéines B-100 et E. Ces IDL sont pro-athérogènes.[48]

Lipoprotéines de basse densité (LDL)

Les LDL sont dérivées des VLDL et IDL, sont encore plus enrichies en cholestérol et transportent la majorité du cholestérol présent dans la circulation sanguine. Leur apolipoprotéine principale est la B-100 et chaque LDL contient une molécule d'Apo B-100. Les LDL sont formées d'une multitude de particules de taille et densité différentes.

Les LDL petites et denses sont considérées comme plus athérogènes que les grosses particules LDL pour plusieurs raisons : [49]

- Elles ont une plus faible affinité pour le récepteur LDL, ce qui entraîne un temps de circulation prolongé dans la circulation sanguine
- Elles pénètrent plus facilement dans la paroi artérielle et se lient davantage aux protéoglycanes intra-artériels, les emprisonnant dans la paroi artérielle
- Elles sont plus sensibles à l'oxydation, entraînant une meilleure absorption par les macrophages

Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les HDL sont des particules enrichies en cholestérol et en phospholipides avec un rôle essentiel dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, ce qui représente un mécanisme anti-athérogène efficace. Les particules HDL ont également une capacité à inhiber l'athérosclérose ce qui leur confère aussi des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques et anti-apoptotiques. Si les apolipoprotéines A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III et E sont associées à ces particules, l'Apo A-I est la protéine structurelle centrale et chaque particule de HDL peut contenir plusieurs molécules d'Apo A-I. Les particules HDL sont très hétérogènes et sont souvent subcatégorisées en fonction de leur densité, de leur taille, de leur charge ou de leur composition en apolipoprotéines.[50], [51]

Lipoprotéine (a) (Lp (a))

La Lp (a) est constituée d'un LDL et d'une Apo (a) unique (d'origine hépatocytaire) liée à l'Apo B-100 du LDL par une liaison disulfure. Les taux de production de Lp (a) sont régulés génétiquement et influencent les taux de Lp (a) plasmatiques. Dû au fait que la sécrétion hépatique d'Apo (a) de haut poids moléculaire est moins efficace, les individus avec des protéines Apo (a) de poids moléculaire élevé ont souvent des taux de Lp (a) plus faibles, et inversement.

Elle a un rôle dans la réparation et cicatrisation des tissus ainsi que le remodelage vasculaire. Des taux plasmatiques élevés de Lp(a) sont pro-athérogènes et associées à un risque accru d'athérosclérose.[52]–[55]

b) Apolipoprotéines

Apolipoprotéine	Poids moléculaire (kDa)	Source primaire	Utilisation	Fonction
Apo A-I	28	Foie Intestin	HDL Chylomicrons	Protéine structurelle de l'HDL Active la LCAT
Apo A-II	17	Foie	HDL Chylomicrons	Protéine structurelle de l'HDL Active la LPL et lipase hépatique
Apo A-IV	45	Intestin	HDL Chylomicrons	Active la LPL
Apo A-V	39	Foie	VLDL Chylomicrons HDL	Promeut la lipolyse des TG médiée par la LPL
Apo B-48	241	Intestin	Chylomicrons	Protéine structurelle du chylomicron
Apo B-100	512	Foie	VLDL IDL LDL Lp (a)	Protéine structurelle Ligand pour le récepteur LDL
Apo C-I	6,6	Foie	Chylomicrons VLDL HDL	Active la LCAT
Apo C-II	8,8	Foie	Chylomicrons VLDL HDL	Co-facteur de la LPL
Apo C-III	8,8	Foie	Chylomicrons VLDL HDL	Inhibe la LPL Inhibe l'absorption de lipoprotéines
Apo E	34	Foie	Chylomicron résiduels IDL HDL	Ligand pour le récepteur LDL
Apo (a)	250-800	Foie	Lp (a)	Inhibe l'activation du plasminogène

Tableau 2: Types d'apolipoprotéines et leur caractéristiques (Adapté de Feingold et al. 2000)

Les apolipoprotéines sont les composants protéiques des lipoprotéines avec chaque lipoprotéine contenant une ou plusieurs apolipoprotéines. Certaines apolipoprotéines sont intégrales et ne peuvent pas être retirées (ex : Apo B), tandis que d'autres sont liées à la surface et peuvent se transférer à d'autres lipoprotéines (ex : Apo C et E).

Leur taille et caractéristiques varient grandement. En effet, l'Apo B-100 possède 4 500 acides aminés et une masse moléculaire de 500 kDa (une des plus longues chaînes polypeptidiques simples) alors que les Apo C sont des polypeptides plus petits, d'une masse moléculaire de 6 à 9 kDa, qui peuvent être transférés librement entre les lipoprotéines. L'Apo E est également librement transférable.[56]

Les apolipoprotéines remplissent plusieurs rôles :

- Elles peuvent faire partie de la structure de la lipoprotéine
- Ce sont des cofacteurs ou inhibiteurs d'enzymes (ex : Apo A-I pour la LCAT ; Apo A-II et Apo C-III pour la LPL)
- Elles agissent comme des ligands pour l'interaction avec les récepteurs des lipoprotéines (ex : Apo B-100 et Apo E pour le récepteur des LDL ; Apo A-I pour le récepteur des HDL)
- Elles guident la formation des lipoprotéines

Apolipoprotéine A-I

L'Apo A-I est une apolipoprotéine produite dans le foie et l'intestin. Elle a plusieurs rôles :

- C'est la principale protéine structurale des HDL, représentant environ 70 % de la composition des protéines HDL.
- Elle permet l'interaction du HDL avec la protéine cassette A1 de liaison à l'ATP (ABCA1), ABCG1 et le récepteur scavenger de classe B, type I (SR-B1).
- C'est un cofacteur de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT), qui convertit le cholestérol libre en cholestéryl ester.

Un taux élevé d'Apo A-I est considéré comme anti-athérogène.[57]

Apolipoprotéine A-II

L'Apo A-II est une apolipoprotéine produite dans le foie et représente environ 20 % de la composition des protéines HDL. L'Apo A-II régule l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et la

lipase hépatique. C'est également un cofacteur de la LCAT et de la CETP. Un taux élevé d'Apo A-II est lui aussi inversement proportionnel au risque d'athérosclérose.[58]

Apolipoprotéine A-IV

L'Apo A-IV est produite dans l'intestin durant l'absorption des lipides. Elle compose les chylomicrons et HDL, mais se trouve également en fraction libre. L'Apo A-IV favorise l'activité de la LPL en présence de lipoprotéines contenant de l'Apo C-II.[59], [60]

Apolipoprotéine A-V

L'Apo A-V est produite dans le foie et se lie aux lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL, chylomicrons et HDL principalement). Elle active la LPL et permet le métabolisme de ces lipoprotéines.[61]

Apolipoprotéine B-48

L'Apo B-48 est une apolipoprotéine produite dans l'intestin et la principale protéine structurelle des chylomicrons et chylomicrons résiduels. Chaque chylomicron ne possède qu'une seule molécule d'Apo B-48.

Il n'existe qu'un seul gène d'apolipoprotéine B et il est exprimé à la fois dans le foie et dans l'intestin. Cependant, l'Apo B traduit en protéine dans l'intestin sera différent de celui traduit dans le foie. Dans l'intestin, il y a expression du complexe d'édition apobec-1. Celui-ci transforme une cytidine spécifique en uracile dans l'ARNm de l'Apo B intestinal, créant ainsi un codon stop qui interrompt la traduction de la protéine et produit une Apo B plus courte et tronquée (Apo B-48). L'Apo B-48 qui en résulte n'est alors pas reconnue par le récepteur des LDL et ne pourra pas s'y lier.[62]

Apolipoprotéine B-100

L'Apo B-100 est une apolipoprotéine produite dans le foie et la principale protéine structurelle des VLDL, IDL et LDL. À l'instar de l'Apo B-48, il n'y a qu'une seule particule d'Apo B-100 par particule de VLDL, IDL et LDL. Dans le foie, la traduction de la protéine d'Apo B sera complète (à l'inverse de celle dans l'intestin). L'Apo B-100 est un ligand du récepteur des LDL et à un rôle important dans l'évacuation des lipides contenues dans les lipoprotéines. Un taux élevé d'Apo B-100 est considéré comme pro-athérogène.[63]

Apolipoprotéine C [64], [65]

Les apolipoprotéines C sont en majorité produites dans le foie et se transfèrent facilement entre les lipoprotéines. Ils composent les chylomicrons, les VLDL et les HDL.

L'Apo C-I est un activateur de la LCAT.

L'Apo C-II est un cofacteur de la LPL et favorise l'hydrolyse des triglycérides.

L'Apo C-III est un inhibiteur de la LPL et entraînera l'effet inverse. Il inhibe également l'interaction des lipoprotéines riches en triglycérides avec leurs récepteurs.[66]

Apolipoprotéine E

Si l'apolipoprotéine E est produite dans de nombreux tissus, le foie et l'intestin en sont les sources principales et comme l'Apo C, l'Apo E se transfère librement entre les lipoprotéines.

Elle compose les chylomicrons, chylomicrons résiduels, VLDL, IDL ainsi que certains HDL.

Il existe trois variants génétiques de l'Apo E (Apo E-2, E-3 et E-4) qui diffèrent chacun d'un seul acide aminé à des endroits différents. L'Apo E-3 est le variant le plus courant avec l'Apo E-2 différant de l'Apo E-3 par une substitution cystéine → arginine au niveau 158 et l'Apo E-4 différant de l'Apo E-3 par une substitution arginine → cystéine au niveau 112.

Les Apo E-3 et E-4 sont des ligands du récepteur des LDL, tandis que l'Apo E-2 est mal reconnue. L'Apo E-3 est considérée comme l'isoforme normale alors que les Apo E-2 et Apo E-4 peuvent causer des pathologies (dysbetalipoprotéïnémie pour Apo E-2 et Alzheimer et athérosclérose pour Apo E-4).[67]

Apolipoprotéine (a)

L'Apo (a) est une apolipoprotéine produite dans le foie. C'est un homologue du plasminogène qui est attachée à l'Apo B-100 par un lien disulfure. L'Apo (a) inhibe la fibrinolyse et favorise l'absorption des lipoprotéines par les macrophages. Ces deux fonctions augmentent le risque de développement d'athérosclérose. Un taux élevé d'Apo (a) est alors considéré comme pro-athérogène.[68]

3. Récepteurs et enzymes / protéines

Au cours de leur métabolisme, les lipoprotéines vont interagir avec de multiples récepteurs et enzymes / protéines différentes pour effectuer leurs fonctions.

a) Récepteurs

Plusieurs récepteurs et transporteurs jouent un rôle primordial dans le métabolisme des lipoprotéines et le transport du cholestérol.

Récepteur LDL (LDL-R) [69]

Le récepteur des LDL est présent dans plusieurs tissus avec une prédominance dans le foie (les récepteurs LDL hépatiques sont cruciaux dans la régulation des taux de LDL plasmatiques). L'absorption par endocytose des LDL, des chylomicrons résiduels et des IDL est médiée par le récepteur lors de la reconnaissance de l'Apo B-100 et l'Apo E. Les lipoprotéines sont ensuite internalisées et dégradées dans les lysosomes puis le cholestérol est relâché. Le cholestérol libéré dans la cellule effectue un rétrocontrôle négatif sur l'activité l'HMG-CoA réductase et l'expression des récepteurs LDL.

La quantité de cholestérol dans la cellule régule le nombre de récepteurs LDL.[70] La SREBP (un facteur de transcription) stimule l'expression des récepteurs LDL en cas de diminution du taux cellulaire de cholestérol. La SREBP reste sous une forme inactive dans le cas inverse. La PCSK9 (une enzyme à potentiel hypercholestérolémiant) va augmenter la dégradation des récepteurs LDL et donc diminuer l'internalisation du cholestérol.

Protéine apparentée au récepteur des LDL (LRP)

La LRP fait partie de la famille des récepteurs LDL. Elle est exprimée dans le foie ainsi que dans d'autres tissus. La LRP médie l'absorption des chylomicrons résiduels et IDL par reconnaissance de l'Apo E.[71]

Récepteur Scavenger de classe B B1 (SR-B1)

Le SR-B1 est exprimé dans de nombreux tissus et cellules. Dans le foie et les cellules productrices de stéroïdes, il médie l'absorption sélective du cholestéryl ester contenu dans les

HDL. Dans les macrophages et d'autres cellules, il facilite l'efflux du cholestérol cellulaire vers les HDL.[72]

Transporteur A1 à cassette de liaison à l'ATP (ABCA1)

L'ABCA1 est exprimé dans diverses cellules (hépatocytes, entérocytes, macrophages). Il médie l'acheminement du cholestérol et phospholipides cellulaires vers les HDL pauvres en lipides.[73]

ATP-Binding Cassette Transporter G1 (ABCG1)

L'ABCG1 est exprimé dans plusieurs types cellulaires et médie l'efflux du cholestérol cellulaire vers les HDL.[74]

ATP-Binding Cassette Transporter G5 et G8 (ABCG5/ABCG8)

L'ABCG5 et l'ABCG8 forment un hétérodimère et sont exprimés dans le foie et l'intestin. Dans l'intestin, ils médient l'efflux des stérols végétaux et du cholestérol cellulaire vers la lumière intestinale (ce qui diminue leur absorption). Dans le foie, ils facilitent l'acheminement du cholestérol et stérols végétaux vers la bile, facilitant ainsi leur excrétion.[75]

Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)

NPC1L1 est exprimé dans l'intestin et permet l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux dans les entérocytes.[76]

b) Enzymes et protéines

Il existe plusieurs enzymes et protéines de transfert qui jouent un rôle clé dans le métabolisme des lipoprotéines.

Lipoprotéine Lipase (LPL) [77], [78]

La LPL est produite dans plusieurs tissus (muscles, cœur, tissu adipeux). Elle est ensuite relarguée dans la circulation sanguine et fixée à l'endothélium des capillaires sanguins

adjacents. En présence de l'Apo C-II comme cofacteur (l'Apo A-V a aussi un rôle d'activation), elle catabolise les triglycérides des chylomicrons et VLDL en acides gras, qui seront ensuite absorbés par les cellules. Cette hydrolyse transforme les chylomicrons en chylomicrons résiduels et VLDL en IDL.

L'Apo C-III et l'Apo A-II vont avoir une activité inhibitrice sur la LPL.

Lipase hépatique

La lipase hépatique se trouve à la surface des cellules hépatiques. Elle intervient dans l'hydrolyse des triglycérides et phospholipides dans les IDL et LDL (également dans les HDL), transformant les IDL en LDL et les grosses LDL en petites LDL respectivement.[79]

Lipase endothéliale

La lipase endothéliale est localisée à la surface des cellules endothéliales et fortement exprimée dans les tissus avec une vascularisation forte et un taux métabolique élevé (foie, poumons, reins, thyroïde, ovaires, testicules, placenta). Elle possède un rôle important dans l'hydrolyse des phospholipides des HDL.[80]

Lécithine Cholestérol Acyltransférase (LCAT) [81], [82]

La LCAT est synthétisée dans le foie et effectue ses fonctions dans le plasma. Elle catalyse la synthèse du cholestéryl ester dans les HDL en facilitant le transfert d'un acide gras de la lécithine au cholestérol. Cela permet l'internalisation du cholestérol au cœur de l'HDL et réduit la concentration de cholestérol à la surface des HDL, facilitant ainsi l'absorption continue du cholestérol libre par les HDL.

Acyl-CoA Cholestérol Acyltransférase (ACAT) [83], [84]

L'ACAT est localisée dans le réticulum endoplasmique. Elle convertit le cholestérol libre en cholestéryl ester, une étape primordiale dans le métabolisme des lipoprotéines. L'inhibition de l'ACAT réduit la création de cellules spumeuses et minimise le développement de l'athérosclérose.

Protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)

Synthétisée dans le foie avec une activité plasmatique, la CETP transfère le cholestéryl ester des HDL vers les VLDL, chylomicrons et LDL. Elle transfère également les triglycérides des VLDL et chylomicrons vers les HDL. L'inhibition de la CETP réduit le risque d'athérosclérose avec une augmentation du HDL-c et une diminution du LDL-c.[85]

4. Étapes du métabolisme et transport

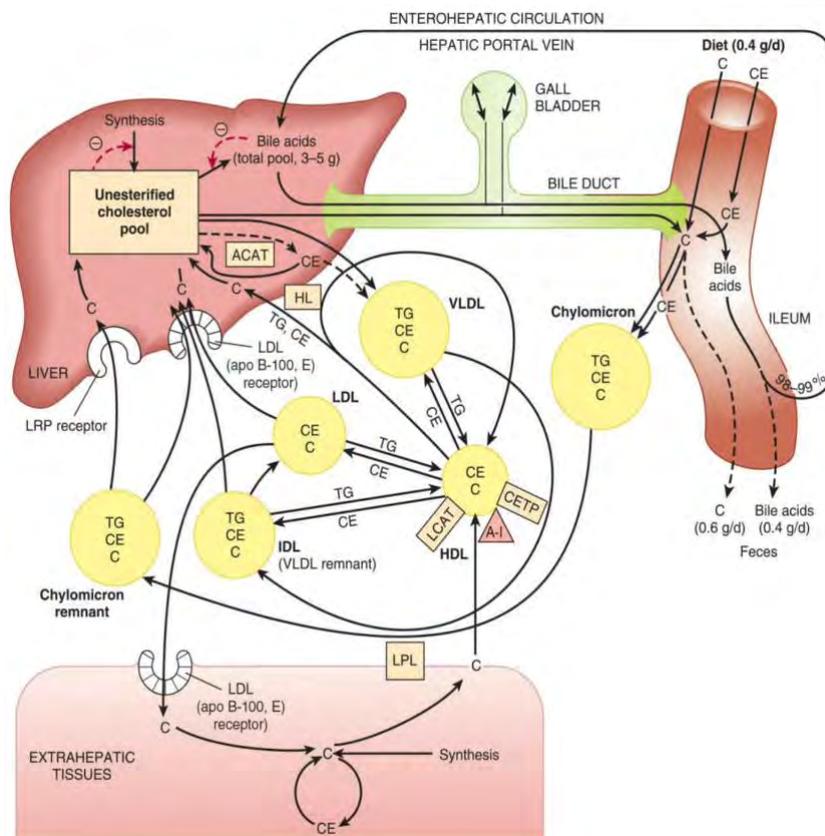


Figure 18: Mécanisme de transport du cholestérol par les lipoprotéines plasmatiques (Rodwell et al. 2018)

Le cholestérol est transporté entre les tissus dans des lipoprotéines plasmatiques.

Le cholestéryl ester alimentaire (exogène) est hydrolysé en cholestérol libre, qui est ensuite absorbé avec d'autres lipides par l'intestin. Dans les intestins, le cholestérol endogène est synthétisé puis intégré dans les chylomicrons. Dans la muqueuse intestinale, 80 à 90 % du cholestérol ingéré est estérifié par des acides gras à longue chaîne. 95 % du cholestérol des

chylomicrons est transporté vers le foie par les chylomicrons résiduels et la plupart du cholestérol transféré du foie aux VLDL est gardé lors de la formation des IDL et ensuite des LDL, qui sont captées par le récepteur LDL dans le foie et les tissus extrahépatiques où le cholestérol est relargué.

Chez l'homme, la LCAT plasmatique est responsable de la quasi-totalité du cholestéryl ester plasmatique. L'activité de la LCAT est liée à la présence d'Apo A-I dans les HDL. Lorsque le cholestérol des HDL devient estérifié, il forme un gradient de concentration qui attire le cholestérol des tissus et des autres lipoprotéines, ce qui permet aux HDL d'effectuer le transport inverse du cholestérol.

La CETP favorise le transfert du cholestéryl ester des HDL vers d'autres lipoprotéines. La CETP, qui est associée aux HDL, permet le transfert de cholestéryl ester des HDL aux VLDL, IDL et LDL en échange de triglycérides, ce qui réduit l'inhibition de l'activité LCAT des HDL par les produits. Par conséquent, une grande partie du cholestéryl ester produit par la LCAT est transportée vers le foie par les IDL ou les LDL. Le HDL enrichi en triglycérides transporte le cholestérol vers le foie.

Les mécanismes détaillés seront vu ci-dessous.

a) Voie des lipoprotéines exogènes (chylomicrons)

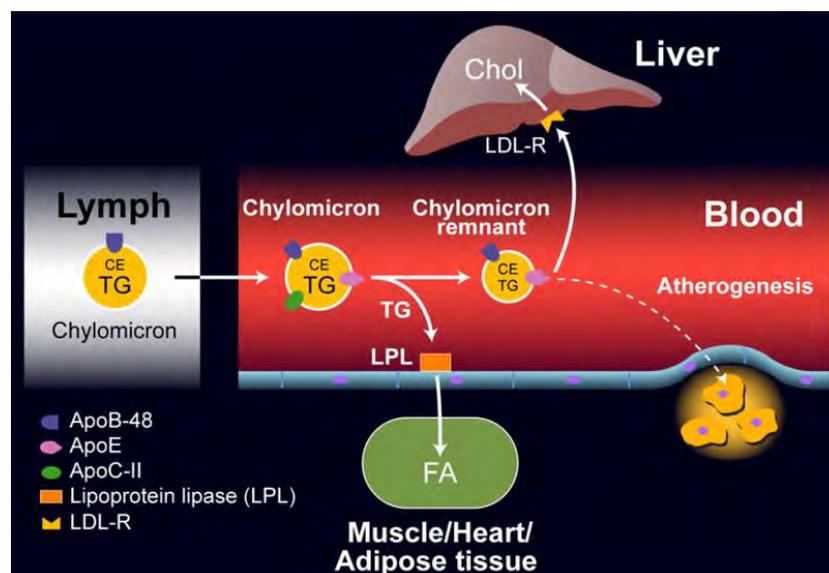


Figure 19: Voie des lipides exogènes (Feingold et al. 2000)

Absorption des lipides [86]

L'initiation de la voie des lipoprotéines exogènes est intestinale. Si la majorité des acides gras intestinaux sont apportées par l'alimentation, le cholestérol est principalement d'origine biliaire (environ 800 à 1200 mg de cholestérol biliaire contre 300 à 500 mg alimentaire). Les triglycérides alimentaires forment des micelles après hydrolyse par les lipases intestinales (avec formation d'acides gras libres et monoacylglycérol) et émulsification avec les acides biliaires, cholestérol, stérols végétaux et vitamines liposolubles. Les micelles sont ensuite transportées dans les cellules intestinales.

Le transfert du cholestérol et des stérols végétaux vers les entérocytes est facilité par la NPC1L1, un transporteur de stérols. Moins de 5% des stérols végétaux alimentaires sont absorbés car à l'inverse du cholestérol, les stérols végétaux sont de mauvais substrats pour l'ACAT. La formation d'esters de stérol végétal n'est donc pas aussi efficace que celle du cholestéryl ester. Une fois dans l'entérocyte, le cholestérol et les stérols végétaux peuvent éventuellement être ramenés dans la lumière intestinale par ABCG5 et ABCG8, ou convertis en esters de stérol par l'ACAT.

L'absorption des acides gras par les entérocytes est favorisée par le CD36, un transporteur d'acides gras fortement exprimé dans le duodénum. La FATP4, un transporteur d'acides gras également exprimé dans l'intestin aura un rôle similaire au CD36.

Formation des chylomicrons [87], [88]

L'ACAT va estérifier la majorité du cholestérol intestinal et les acides gras et monoacylglycérols absorbés seront transformés en triglycérides. Dans le réticulum endoplasmique des entérocytes, le cholestéryl ester et les triglycérides vont former des chylomicrons dont la taille et la composition varient en fonction de la quantité et le type de lipides ingérées et absorbées (plus la quantité absorbée augmente, plus la taille augmente).

La synthèse de l'Apo B-48 par l'entérocyte est essentielle à la formation de chylomicrons. Pour ce faire, la protéine de transfert des triglycérides microsomale (MTP) est nécessaire pour transférer les lipides du réticulum endoplasmique vers l'Apo B-48. L'absence de MTP rend impossible la formation de chylomicrons (avec des pathologies héréditaires et acquises).

Métabolisme des chylomicrons [89]

Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe puis acheminés dans le canal thoracique pour rejoindre la circulation générale. Après synthèse dans les muscles et les adipocytes (où elle est fortement exprimée), transport à la lumière des capillaires et activation par l'Apo C-II des chylomicrons (l'Apo A-V l'active également), la LPL hydrolyse les triglycérides des chylomicrons. Les acides gras libres formés sont absorbés par les myocytes et les adipocytes adjacents à des fins énergétiques (production et stockage), absorption facilitée par les protéines de transport des acides gras (FATP) et le CD36. L'albumine va aussi lier une certaine quantité des acides gras libres et les transporter vers d'autres tissus.

L'Apo C-III va quant à elle va inhiber la LPL et réduire son activité. Les hormones (en particulier l'insuline), l'état nutritionnel et l'inflammation vont aussi réguler l'expression de la LPL par les myocytes et adipocytes.

Les chylomicrons résiduels, de taille réduite par rapport aux chylomicrons sont enrichis en cholestéryl ester et possèdent l'Apo E. Ils résultent du métabolisme des triglycérides contenus dans les chylomicrons qui réduisent leur taille. Suite à cela, il y a transfert des phospholipides et les Apo A et C membranaires vers d'autres lipoprotéines, principalement les HDL. La capacité de la LPL à dégrader les triglycérides se trouve diminuée après transfert de l'Apo C-II vers les HDL. Les chylomicrons résiduels seront éliminés de la circulation au niveau hépatique par un mécanisme impliquant l'Apo E. Elles seront absorbées dans les hépatocytes après liaison au récepteur LDL, le LRP et syndecan-4 (des récepteurs du foie). L'Apo E est primordiale dans ce mécanisme avec une mutation de l'Apo E diminuant l'élimination des chylomicrons résiduels et entraînant une élévation des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides.

Le transfert des acides gras alimentaires pour l'utilisation et le stockage de l'énergie vers les muscles et les tissus adipeux est permis par la voie exogène des lipoprotéines. Il permet aussi l'acheminement du cholestérol vers le foie où il formera les VLDL et acides biliaires, ou alors le renvoi vers l'intestin où il sera sécrété dans la bile. Cette voie permet de métaboliser des quantités significatives de lipides sans augmenter de façon cliniquement notable les taux de triglycérides plasmatiques.

b) Voie des lipoprotéines endogènes (VLDL et LDL)

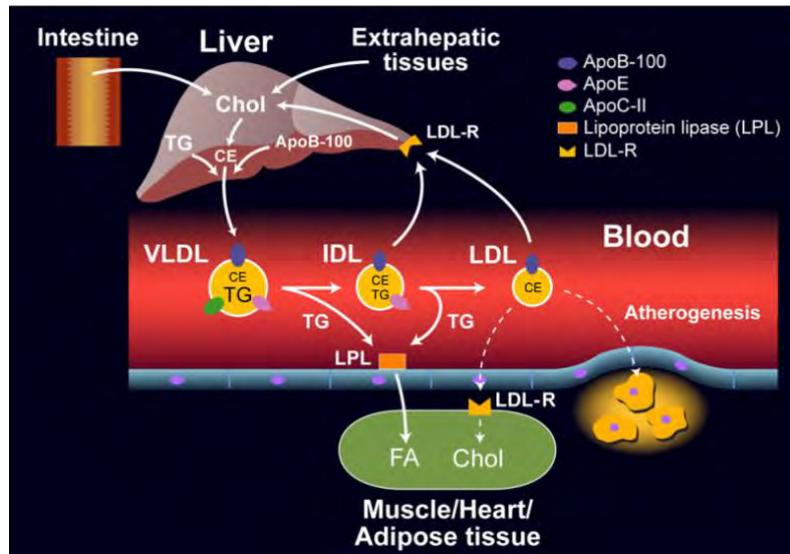


Figure 20: Voie des lipides endogènes (Feingold et al. 2000)

Formation des VLDL [90], [91]

Les triglycérides et le cholestéryl ester sont transférés par la MTP à l'Apo B-100 (récemment produite au niveau du réticulum endoplasmique) au niveau hépatique. Le taux de synthèse des VLDL étant déterminé par la disponibilité en triglycérides, l'Apo B est rapidement dégradée en cas d'apport limité.

Des mutations avec perte de fonction touchant les gènes codant pour l'Apo B-100 ou la MTP causent l'arrêt de production de VLDL et une diminution significative des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol.

Métabolisme des VLDL [92]

A l'instar des chylomicrons, la LPL hydrolyse les triglycérides des VLDL en acides gras après leur transport vers les tissus périphériques. Le métabolisme des chylomicrons et VLDL est compétitif, avec des taux élevés de chylomicrons pouvant affecter et inhiber l'élimination des VLDL.

L'élimination des triglycérides des VLDL entraîne la formation de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) (également appelées VLDL résiduelles). Elles sont riches en cholestéryl ester et possèdent l'Apo E donnée par les HDL. Comme les chylomicrons résiduels, les IDL sont éliminées au niveau hépatique après liaison de l'Apo E aux récepteurs LDL et LRP. Cependant,

seule une partie des IDL est éliminée, alors qu'il s'agit de la majorité pour les chylomicrons résiduels. Les LDL sont un produit du métabolisme des VLDL et sont formés suite à l'hydrolyse des triglycérides restants des IDL par la lipase hépatique et le transfert des apolipoprotéines échangeables à d'autres lipoprotéines. Elles contiennent principalement du cholestéryl ester et de l'Apo B-100.

Métabolisme des LDL [93]–[95]

Le nombre de récepteurs de LDL au niveau hépatique va réguler le taux de production de LDL et le taux de clairance des LDL qui vont eux-mêmes réguler les taux plasmatiques de LDL circulants. Si une partie des LDL circulants est absorbée dans les tissus extra-hépatiques, la grand majorité ($\approx 70\%$) sont éliminés par endocytose dans les hépatocytes (sous l'action des récepteurs LDL). Une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques des LDL augmente donc la clairance des LDL, ce qui entraîne une diminution des taux plasmatiques de LDL (et inversement s'il y a diminution).

La quantité de cholestérol intrahépatocytaire régule la quantité de récepteurs LDL hépatiques. En cas de chute du taux de cholestérol cellulaire, l'activité des récepteurs LDL augmente pour absorber davantage de cholestérol. Il y aura alors activation du facteur de transcription SREBP. Les SREBP activés vont stimuler la transcription du récepteur des LDL ainsi que d'autres gènes (celui codant pour la HMG-CoA réductase entre autres) après leur déplacement au niveau nucléaire. En cas de taux de cholestérol cellulaire élevé, il y a réduction de l'activité des récepteurs LDL et de l'absorption de LDL par la cellule. Les SREBP eux restent sous une forme inactive dans le réticulum endoplasmique et ne stimulent pas la transcription. Enfin, la PCSK9 va favoriser la dégradation lysosomale du récepteur des LDL en se liant à celui-ci.

La voie endogène des lipoprotéines aura donc deux buts :

- Acheminer les triglycérides hépatiques vers les muscles et tissu adipeux.
- Transporter le cholestérol hépatique vers les tissus périphériques.

c) Métabolisme des HDL et transport inverse du cholestérol

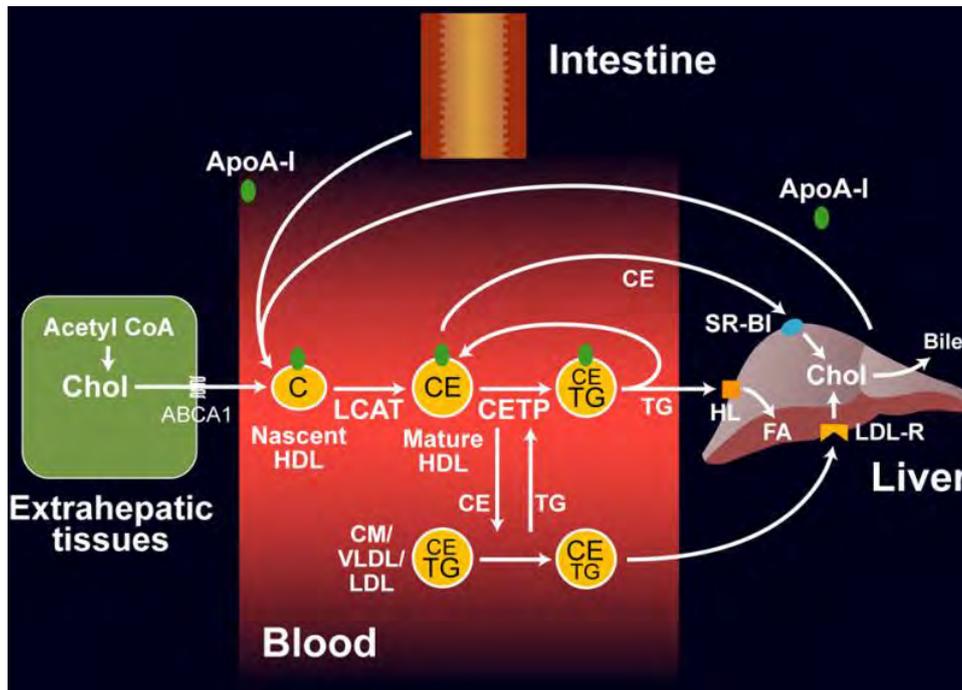


Figure 21: Métabolisme des HDL (Feingold et al. 2000)

Formation des HDL [96]

La synthèse de HDL matures se fait en plusieurs étapes.

Tout d'abord il y a production au niveau hépatique et intestinal de l'Apo A-I, la principale protéine structurelle des HDL. Après sa sécrétion, l'Apo A-I (pré-beta HDL) reçoit du cholestérol et des phospholipides de plusieurs sources. Dans un mécanisme facilité par ABCA1, elle acquiert initialement du cholestérol et phospholipides hépatocytaires et entérocytaires puis musculaires et adipocytaires dans un deuxième temps (toutes ces tissus vont exprimer ABCA1). Les chylomicrons et VLDL peuvent également donner du cholestérol et des phospholipides après leur lipolyse par la LPL. Cette lipolyse des lipoprotéines enrichies en triglycérides va aussi transférer les apolipoprotéines échangeables vers les HDL. Enfin, en complément de l'action de l'ABCA1, la protéine de transfert des phospholipides (PLTP) va également faciliter le transfert des phospholipides entre lipoprotéines.

Estérfication du cholestérol des HDL [97]

Alors que le cholestérol nucléaire des HDL est estérifié, le cholestérol transféré des cellules aux HDL est libre et localisé à la surface des HDL. Le cholestérol libre doit donc être estérifié pour être incorporé dans le noyau.

La maturation des HDL requiert la LCAT. Activé par l'Apo A-I, la LCAT transfère un acide gras de phospholipide au cholestérol libre, formant du cholestéryl ester qui sera ensuite internalisé de la surface cellulaire vers le noyau. Une mutation avec perte de fonction de la LCAT diminue les taux de cholestérol HDL, d'Apo A-I et une augmentation des HDL immatures.

Métabolisme des HDL [98], [99]

La taille et la composition des HDL est déterminée par les lipases et protéines de transfert. La CETP va transférer les triglycérides des particules à Apo B vers les HDL en échange de leur cholestéryl ester nucléaire.

Des lipases pourront ensuite hydrolyser les triglycérides des HDL enrichis ainsi que leurs phospholipides. La lipase hépatique va cataboliser les triglycérides reçus par la CETP, formant des HDL de petite taille et libérant l'Apo A-I tout en accélérant sa dégradation. Les phospholipides des HDL seront quant à elles hydrolysées par la lipase endothéliale.

Les hépatocytes sont le lieu majoritaire de relargage du cholestérol HDL, avec une captation hépatique sélective médiée par SR-BI. Le cholestérol contenu dans la lipoprotéine est déversé dans le foie après liaison de la HDL à SR-BI, puis il y a formation et diffusion d'une HDL de taille réduite et appauvrie en cholestérol dans la circulation. Une voie alternative pour le transport hépatique est la CETP qui va transférer le cholestérol des HDL vers les particules contenant de l'Apo B.

La voie métabolique de l'Apo A-I diffère de celle du cholestérol HDL, avec un catabolisme majoritaire au niveau rénal et le reste au niveau hépatique. L'Apo A-I pauvre en lipides est filtrée par les reins avec sa taille (c'est-à-dire sa teneur en lipides) déterminant son taux de filtration et par conséquent son taux de catabolisme. Elle est filtrée par les cellules tubulaires rénales où l'Apo A-I est absorbée puis dégradée après liaison à la cubiline associée à la mégaline (apparentée aux récepteurs LDL).

La dégradation hépatique de certaines HDL peut aussi se faire après liaison et absorption par les récepteurs LDL ou des récepteurs à Apo E due à la présence d'Apo E au sein de certaines HDL.

Transport inverse du cholestérol [100]–[104]

La plupart des cellules périphériques ne peuvent pas cataboliser le cholestérol qui s'accumule alors par l'absorption de lipoprotéines circulantes ou bien par synthèse *de novo*. Hormis les cellules qui synthétisent les hormones stéroïdes, les entérocytes (élimination par sécrétion dans la lumière intestinale), les sébocytes et les kératinocytes (élimination par sécrétion par voie cutanée), les autres doivent avoir recours au transport inverse du cholestérol pour diminuer leur quantité de cholestérol cellulaire. Le transport inverse du cholestérol réduit donc le développement de l'athérosclérose.

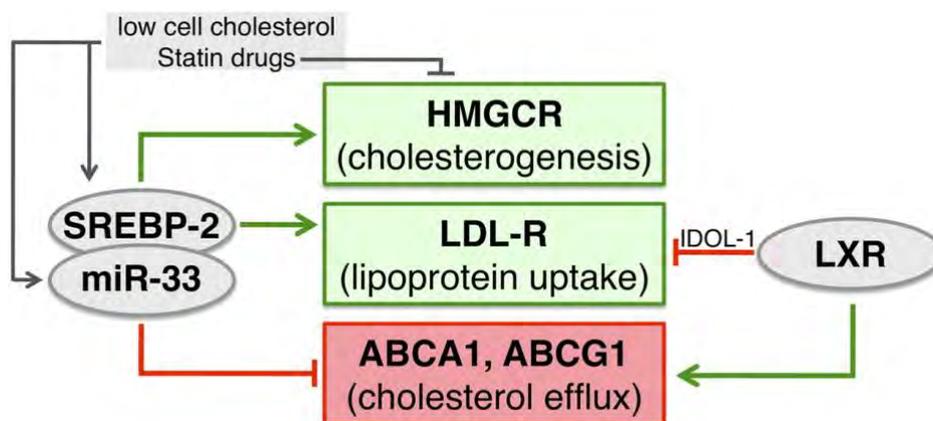


Figure 22: Régulation des récepteurs ABCA1 & ABCG1 (Marquart et al. 2010 [105])

Aidés par le SR-BI et la diffusion passive à travers la membrane plasmique, le cholestérol cellulaire va être évacué par l'ABCA1 vers les HDL Apo A-I pauvres en lipides et l'ABCG1 vers les HDL matures. La quantité d'ABCA1 et ABCG1 va être augmentée par le LXR, un facteur de transcription nucléaire activé par les oxystérols. Cette augmentation de l'expression d'ABCA1 et d'ABCG1, va améliorer l'évacuation du cholestérol cellulaire vers les HDL. L'activation de LXR dépend de l'augmentation de la synthèse d'oxystérols, elle-même dépendant de l'augmentation du taux de cholestérol cellulaire. Les ARNm d'ABCA1 et d'ABCG1 vont être ciblés et dégradés (et donc régulés négativement) par le miR-33, un microARN intégré dans les gènes SREBP.

Le cycle de régulation se présente ainsi :

- Une augmentation du cholestérol cellulaire diminue l'expression de SREBP2, diminuant la transcription de miR-33 et augmentant l'expression de LXR.

- La baisse de transcription de SREBP2 diminue l'activité des récepteurs LDL, réduisant alors l'absorption du cholestérol
- Simultanément, la diminution de miR-33 augmente l'activité de LXR, stimulant l'expression de ABCA1 et ABCG1 et augmentant de l'efflux de cholestérol.

L'homéostasie du cholestérol cellulaire est donc régulée par l'absorption du cholestérol par le récepteur LDL et l'évacuation du cholestérol par l'action d'ABCA1 et ABCG1.

Une fois le cholestérol transféré des cellules aux HDL, il existe deux voies pour que le cholestérol soit absorbé par le foie :

- L'interaction des HDL avec les récepteurs SR-BI hépatiques avec absorption de leur cholestérol
- Le transfert du cholestérol des HDL aux particules avec Apo B médiée par la CETP, entraînant l'absorption hépatique des lipoprotéines avec Apo B.

Après l'arrivée du cholestérol dans le foie, il peut être éliminé de plusieurs façons. Il peut être converti en acides biliaires et sécrété dans la bile ou alors être directement sécrété dans la bile. Des niveaux élevés de cholestérol dans le foie augmente la production d'oxystérols qui vont alors activer le LXR. Après son activation, l'expression des gènes ABCG5 et ABCG8 sera augmentée, favorisant la sécrétion du cholestérol dans la bile.

E. Élimination & réabsorption

Le cholestérol est éliminé de l'organisme par la bile, soit à l'état inchangé, soit après avoir été transformé en acides biliaires au niveau hépatique.

1. Métabolisme des acides biliaires

Synthèse

Les acides biliaires (ou sels biliaires) sont dérivés du cholestérol. La conversion du cholestérol en acides biliaires implique une hydroxylation, une saturation de la double liaison en C5-C6, une épimérisation du groupe 3-hydroxyle et un clivage oxydatif d'une unité à 3 carbones de la chaîne latérale. Pour l'acide cholique, les trois groupes hydroxyle et le groupe carboxyle sont tournés vers un côté du squelette carboné, formant une face hydrophile opposée à la face hautement hydrophobe. Les acides biliaires sont donc des molécules amphiphiles dotées de puissantes propriétés détergentes. La plupart des acides biliaires sont conjugués aux acides aminés glycine ou taurine et forment des sels de sodium au pH physiologique pour augmenter leur solubilité. [106]

Le foie synthétise de 200 à 600 mg d'acides biliaires par jour et en excrète la même quantité dans les selles. Le renouvellement quotidien des acides biliaires est d'environ 5 % pour un pool total d'acides biliaires d'environ 3g. La conversion du cholestérol en acides biliaires implique 17 enzymes distinctes situées dans le cytosol, le réticulum endoplasmique, les mitochondries et les peroxysomes. Ces enzymes catalysent les modifications du cycle stéroïde et le clivage oxydatif de trois carbones de la chaîne latérale du cholestérol pour former des acides biliaires en C24.[107]

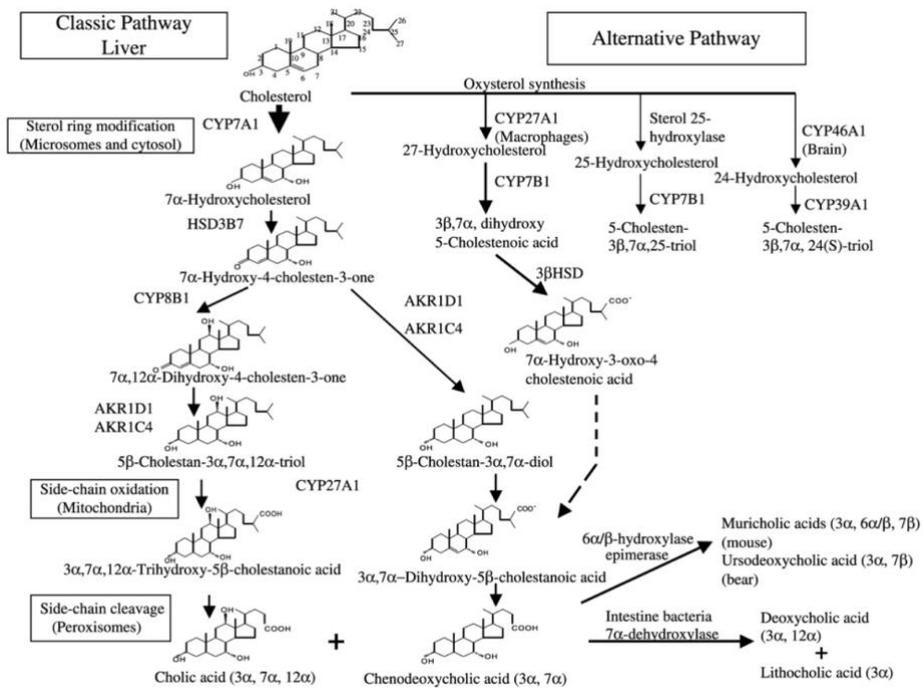


Figure 23: Voies de synthèse des acides biliaires (Chiang et al. 2004 [108])

Il existe deux grandes voies de biosynthèse des acides biliaires.[109]

Dans la voie des acides biliaires neutres (ou voie classique), la modification de l'anneau stéroïde précède le clivage de la chaîne latérale, alors que dans la voie acide, le clivage de la chaîne latérale précède les modifications de l'anneau stéroïde. Ce sont cinq hydroxylases qui participent à la synthèse des acides biliaires.

La voie classique est hépatique et initiée par le cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), la seule enzyme limitant la vitesse de synthèse des acides biliaires, et synthétise deux acides biliaires primaires, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique dans le foie humain. Une stérol 12 α hydroxylase microsomale (CYP8B1) est nécessaire pour la synthèse de l'acide cholique. Sans 12 α -hydroxylase, l'acide chénodésoxycholique est produit.

La voie acide (ou voie alternative) est extrahépatique et initiée par la stérol 27-hydroxylase (CYP27A1), une enzyme du cytochrome P450 de la mitochondrie, qui est largement distribuée dans la plupart des tissus et des macrophages. Cette voie peut contribuer à hauteur de 10% de la synthèse totale des acides biliaires dans les hépatocytes et peut être quantitativement importante dans la synthèse des acides biliaires chez les patients atteints de maladies du foie et les nouveau-nés.

Conjugaison

La plupart des acides biliaires sont amino-conjugués au groupe carboxyle dans les peroxysomes du foie. Les conjugués de glycine et de taurine sont les principaux acides biliaires présents dans la bile, avec un rapport de 3 à 1. Les acides biliaires et leurs conjugués sont appelés sels biliaires car ils sont sous forme de sel dans la bile alcaline (pH 7,6-8,4).

La conjugaison des acides biliaires va avoir plusieurs effets :

- Augmentation de l'ionisation et solubilité au pH physiologique
- Arrêt de la précipitation du Ca^{2+}
- Réduction de l'absorption passive
- Résistance au clivage par les carboxypeptidases pancréatiques.

Dans l'iléon distal, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique conjugués sont d'abord déconjugués, puis convertis respectivement en acide désoxycholique et en acide lithocholique (appelés acides biliaires secondaires) par la 7 α -déshydroxylase bactérienne.

Il y a excrétion dans les selles de la majorité de l'acide lithocholique avec les faibles quantités hépatiques restantes excrétées dans la bile suite à une conjugaison par sulfatation (la principale méthode de détoxification des acides biliaires hydrophobes).[110]

Une épimérisation des groupements 7 α -hydroxyle de l'acide chénodésoxycholique en 7 β peuvent former de l'acide ursodésoxycholique. Cette épimérisation augmente également la solubilité des acides biliaires et réduit leur toxicité.

2. Circulation entérohépatique des acides biliaires [111]

La circulation entéro-hépatique des acides biliaires se fait en plusieurs temps. Les acides biliaires produits au niveau hépatique sont rapidement sécrétés dans la bile, ils subissent ensuite une réabsorption entérique puis sont à nouveau acheminés vers le foie. Dans la circulation systémique on pourra retrouver de faibles quantités d'acides biliaires qui débordent de la circulation biliaire, ils seront réabsorbés après leur passage dans les tubules rénaux, puis ramenés au foie dans la circulation systémique. Les cholangiocytes (cellules épithéliales du canal biliaire) vont eux aussi réabsorber une certaine quantité d'acides biliaires sécrétés dans le canal biliaire et qui sont ensuite rapatriés vers les hépatocytes (via le shunt cholangio-hépatique).[112]

Le stockage des acides biliaires se fait dans la vésicule biliaire. Suite à un repas, la vésicule biliaire se contracte (après stimulation par la cholécystokinine intestinale) et vide les acides biliaires dans le tractus intestinal.

De petites quantités d'acides biliaires non conjugués sont réabsorbés dans la partie supérieure de l'intestin par diffusion passive lors de leur passage dans le tractus intestinal. La membrane de la bordure en brosse de l'iléon terminal va réabsorber la grande majorité des acides biliaires (95%), qui seront transdiffusés à travers l'entérocyte vers la membrane basolatérale. Il y aura ensuite absorption des acides biliaires par les hépatocytes après leur sécrétion dans la circulation portale vers les sinusoides du foie. L'acide désoxycholique avec l'acide cholique seront réabsorbés et recyclés dans le côlon. L'acide chénodésoxycholique sera réabsorbé au niveau hépatique.[113]

Le pool d'acides biliaires est de 3 g, recyclé 4 à 12 fois par jour. Sa composition est 40% d'acide cholique, 40% d'acide chénodésoxycholique, 20% d'acide désoxycholique et de traces d'acide lithocholique (peu réabsorbé en raison de sa faible solubilité). Les acides biliaires non réabsorbés et éliminés dans les selles (0,5 g/jour) sont reconstitués par synthèse *de novo* dans le foie (avec un mécanisme de contrôle rétroactif) afin de maintenir un pool d'acides biliaires constant. L'élimination par les selles est la voie majeure d'élimination du cholestérol.

3. Régulation de la synthèse des acides biliaires

Régulation rétroactive de la synthèse des acides biliaires

La synthèse des acides biliaires est régulée par un mécanisme rétroactif négatif. Les acides biliaires retournant au foie via la circulation entéro-hépatique peuvent inhiber directement ou indirectement la synthèse des acides biliaires en inhibant l'activité du CYP7A1.

L'activité du CYP7A1 est principalement régulée par un mécanisme transcriptionnel. Les acides biliaires réduisent la stabilité de l'ARNm du CYP7A1 via les éléments de réponse aux acides biliaires situés dans les régions 3'-untranslated (3'-UTR) et réduisent ce de fait la production de l'enzyme.[114]

En plus des acides biliaires, le cholestérol, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, l'insuline et les rythmes circadiens régulent également l'activité du CYP7A1 et le taux de synthèse des acides biliaires.[115]

Régulation nutritionnelle de la synthèse des acides biliaires

Il existe un lien physiologique entre l'induction de la synthèse des acides biliaires et la régulation du métabolisme des nutriments postprandiaux, dû au métabolisme hépatique très actif pendant la période postprandiale et le fait que les humains ont plusieurs cycles de jeûne et de réalimentation par jour. Les nutriments jouent alors un rôle primordial dans la régulation de la synthèse des acides biliaires, qui à son tour régule l'absorption des nutriments et l'homéostasie métabolique.[116]

Régulation enzymatique de la synthèse des acides biliaires

La CYP7A1 est une hydroxylase spécifique du cholestérol qui lui insère un groupement hydroxyle en position 7 α . Elle se trouve dans le réticulum endoplasmique, un endroit pauvre en cholestérol dont la disponibilité de celui-ci comme substrat régule l'activité de cette enzyme. Le cholestérol nouvellement synthétisé ayant une plus grande affinité que le cholestérol plus ancien, il existe un lien direct entre la synthèse *de novo* du cholestérol et la biosynthèse des acides biliaires dans les hépatocytes. En effet, la production d'acides biliaires diminue le taux de cholestérol/oxystérol hépatique et stimule la synthèse *de novo* du cholestérol afin de fournir un substrat au CYP7A1.[117]

Si la CYP27A1, principale enzyme de la voie acide, n'est pas régulée par les acides biliaires, la CYP7A1, enzyme principale et limitante de la voie neutre l'est régulée par une boucle de rétroaction négative. Les deux principaux récepteurs impliqués dans cette régulation seront le récepteur X des farnésoïdes (FXR) et le récepteur couplé aux protéines G Takeda-5 (TGR5).[118]

Le FXR est un récepteur nucléaire qui après activation par les acides biliaires, régule leur synthèse, conjugaison et transport. Après activation par les acides biliaires (particulièrement l'acide chénodésoxycholique), il va inhiber la transcription du gène CYP7A1 et la synthèse des acides biliaires, entraînant alors une augmentation des taux de cholestérol, une inhibition de la synthèse *de novo* du cholestérol et l'absorption du cholestérol alimentaire. [119]

Le TGR5 est un récepteur couplé aux protéines G ancrée sur la membrane plasmique activé par les acides biliaires et impliqué dans la création et l'homéostasie de la bile. Son activation

diminue la contraction du muscle lisse de la vésicule biliaire et joue un rôle dans la composition de la bile de par son expression dans les cholangiocytes humains.[120]

S'il a une forte expression épithéliale (vésicule biliaire), entérale (iléon et côlon), leucocytaire et splénique, le TGR5 est aussi relativement présent au niveau hépatocytaire, rhabdomyocytaire et dans le système nerveux central. [121]

II. Pathologie du cholestérol

Bien que le cholestérol soit une molécule essentielle pour le fonctionnement du corps, des polymorphismes génétiques ainsi que des facteurs environnementaux peuvent causer un déséquilibre dans son métabolisme et entraîner son accumulation. Ceci peut favoriser à terme le développement de nombreuses maladies aux évolutions parfois mortelles.

A. Mécanismes et causes

Il y aura deux types d'hypercholestérolémie. Les hypercholestérolémies primaires (ex : hypercholestérolémie familiale) vont avoir une origine génétique (héréditaire ou congénitale). Les hypercholestérolémies secondaires, elles, seront causées par le mode de vie et d'autres facteurs externes et environnementaux.

1. Hypercholestérolémie familiale (primaire)[122]

L'hypercholestérolémie primaire est une hypercholestérolémie d'origine génétique, souvent liée à un dysfonctionnement de récepteur. S'il en existe plusieurs types, la plus prévalente et mieux documentée est l'hypercholestérolémie familiale (HF).

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie autosomique dominante causée par une mutation du gène codant pour le récepteur des LDL, impliqué dans le métabolisme et transport du cholestérol (les récepteurs ApoB 100 et PCSK9 peuvent aussi être concernés). Le dysfonctionnement du récepteur va causer une perte de régulation rétroactive et des taux élevés de cholestérol qui favorisent grandement le développement prématuré de

l'athérosclérose, entraînant à son tour un risque considérablement accru de complications mortelles (AVC / IDM).

L'hypercholestérolémie familiale est l'un des troubles génétiques à hérédité mendélienne les plus fréquents :

- Les mutants hétérozygotes, avec une fréquence d'1 individu sur 500, présentent dès la naissance un taux de cholestérol plasmatique deux à trois fois plus élevé que la normale. Ce taux entraîne une xanthose tendineuse et une athérosclérose prématurée à l'âge adulte.
- Les mutants homozygotes, avec une fréquence d'1 individu sur 1 000 000 sont beaucoup plus gravement touchés et peuvent présenter des taux de cholestérol plasmatique cinq à six fois plus élevés que la normale. Des xanthomes cutanés et une athérosclérose peuvent se développer chez ces personnes à un âge précoce avec des répercussions graves au niveau coronaire, cérébrale et vasculaire périphérique. Des infarctus du myocarde ou accidents vasculaires cérébraux peuvent survenir avant l'âge de 20 ans.

Les HF hétérozygotes ne possèdent qu'un seul gène normal et donc 50 % du nombre normal de récepteurs LDL de haute affinité. Les taux plasmatiques de LDL sont alors doublés dû à l'altération du catabolisme des LDL par les voies dépendantes des récepteurs LDL.

Les homozygotes n'ont peu ou pas récepteurs LDL normaux dans leurs cellules et ont des taux plasmatiques de LDL beaucoup plus élevés.

La clairance fortement réduite des LDL s'accompagne d'une augmentation de la synthèse des LDL. L'IDL (précurseur des LDL) pour son transport hépatique, utilise également les récepteurs LDL du foie (récepteurs de l'apoprotéine B-100 et E). Cette altération du transport hépatique de l'IDL va détourner une quantité significative de l'IDL vers le pool sanguin de précurseurs LDL.

Les monocytes et les macrophages portent des récepteurs scavenger, spécifiques de LDL acétylées et oxydées. Si en temps normal la voie de transport des récepteurs scavenger est minoritaire par rapport à la voie de transport dépendant des récepteurs LDL, en cas d'hypercholestérolémie elle augmente considérablement, notamment dans les cellules phagocytaires, mononucléaires et celles de la paroi vasculaire. Cette augmentation provoque la création de xanthomes et favorise le développement prématuré de l'athérosclérose.

Près de 1000 mutations (insertions, délétions, faux sens et non-sens) sont retrouvées au niveau du gène codant le récepteur des LDL. Elles peuvent être classées en cinq catégories :

- Les mutations de classe I (rares) entraînent l'arrêt total de la synthèse de protéines du récepteur.
- Les mutations de classe II (fréquentes) entraînent un défaut de repliement de protéines du récepteur, empêchant leur transport vers l'appareil de Golgi et leur accumulation dans le réticulum endoplasmique.
- Les mutations de classe III touchent le domaine de liaison aux LDL du récepteur. Les protéines mutées rejoignent la surface cellulaire mais n'arrivent peu ou pas à fixer les LDL.
- Les mutations de classe IV touche l'internalisation des LDL. Les protéines mutées lient normalement les LDL, mais ont une mauvaise localisation à la surface cellulaire et ne se trouvent pas dans les puits enrobés. Les LDL liées ne sont alors pas internalisées.
- Les mutations de classe V touche le recyclage des récepteurs LDL. Les protéines mutées du récepteur empêchent la dissociation pH-dépendante du récepteur et des LDL liés. Les récepteurs sont alors piégés dans l'endosome puis dégradés au lieu d'être recyclés vers la surface cellulaire.

2. Hypercholestérolémie secondaire [123]

Les hypercholestérolémies secondaires, à l'inverse des primaires, sont causées par des facteurs externes et environnementaux (mode de vie, traitements ou pathologies concomitantes) et de ce fait représentent une part significative des hypercholestérolémies.

Une grande cause d'hypercholestérolémie secondaire va être un mode de vie sédentaire avec une consommation alimentaire excessive de calories totales, de graisses saturées, de cholestérol et de graisses trans.

Une autre cause particulièrement importante est le diabète (les diabétiques de type 2 sont les plus à risque). En effet, l'apport calorique excessif et l'inactivité physique souvent retrouvé chez les patients diabétiques de type 2 causent des taux de LDL élevés (LDL denses de petite taille) et des taux de HDL faibles, ce qui en fait une combinaison athérogène (une conséquence de l'obésité, d'un mauvais contrôle du diabète, ou des deux).

Les autres causes courantes d'hypercholestérolémie secondaire vont être les maladies rénales chroniques, l'alcoolisme, l'hypothyroïdie et la cirrhose biliaire primitive et autres maladies cholestatiques du foie. Des médicaments, tels que les thiazidiques, les bêta-bloquants, les rétinoïdes, les agents antirétroviraux hautement actifs, la ciclosporine, le tacrolimus, les œstrogènes et les progestatifs ainsi que les glucocorticoïdes peuvent aussi augmenter les taux de cholestérol plasmatiques et aggraver potentiellement une condition pré-existante.

B. Complications

L'hypercholestérolémie fait partie de multiple facteurs de risque qui favorisent le développement et la progression au long terme de l'athérosclérose, une complication majeure et potentiellement mortelle.

L'athérosclérose est la pathologie artérielle la plus fréquente et la plus grave. Elle affecte l'intima des artères musculaires de moyenne et grande taille et se définit par la formation des plaques fibro-lipidiques appelées plaques d'athérome. L'aorte, les coronaires et le système artériel cérébral sont les artères les plus fréquemment touchées (même si toutes les artères peuvent être affectées). Ce faisant, les ischémies cardiaques (angine et infarctus du myocarde) et cérébrales (accident ischémique transitoire et accident vasculaire cérébral) seront les principaux syndromes rencontrés lors du développement de l'athérosclérose. D'autres séquelles sont également possibles dont les maladies vasculaires périphériques, la dilatation anévrysmale, les cardiopathies ischémiques chroniques, l'encéphalopathie ischémique et l'occlusion artérielle mésentérique.

(la structure et une partie du contenu a été sourcée de *Mohan 2013 [124]*)

1. Pathogénèse [125]–[127]

Si plusieurs modèles ont été proposés, l'hypothèse « response to injury » est la plus largement acceptée pour le développement de l'athérosclérose. Ce modèle suppose que l'athérosclérose est une réponse inflammatoire et cicatrisante chronique de la paroi artérielle suite à une lésion endothéliale. Ces lésions endothéliales vont ensuite permettre l'accumulation de cellules spumeuses (macrophages engorgés de lipoprotéines et cholestérol) entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Cette augmentation progressive de taille va éventuellement bloquer mécaniquement la lumière artérielle.

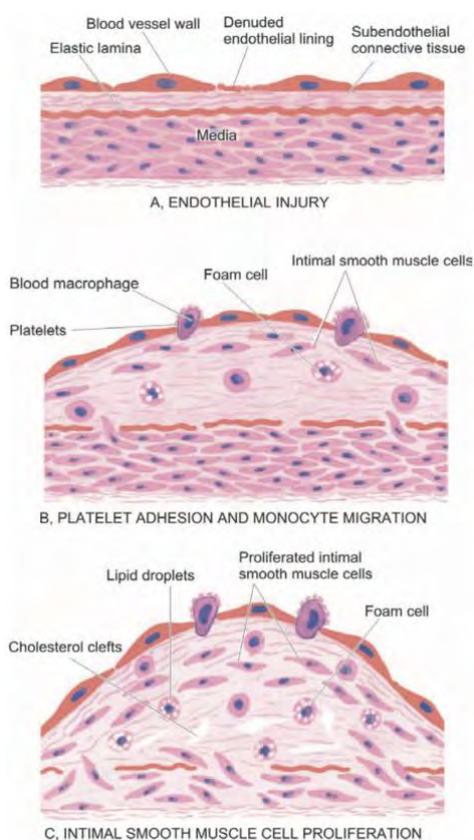


Figure 24: Pathogénèse de l'athérosclérose (Mohan 2013)

La lésion endothéliale est l'événement déclencheur dans le développement de l'athérosclérose (voir figure 24).

S'il existe de nombreuses causes de lésions, les principales sont le stress hémodynamique (d'origine hypertensive) et la dyslipidémie chronique qui ensemble favorisent la production de lésions endothéliales. Les plaques d'athérome vont davantage se développer aux points de

bifurcation ou de ramification des vaisseaux sanguins, qui sont soumis aux plus fortes contraintes de cisaillement.

Suite à une lésion endothéliale, le tissu conjonctif sous-endothélial exposé sera la cible d'adhésion et d'agrégation des plaquettes ainsi que d'une infiltration des cellules inflammatoires.

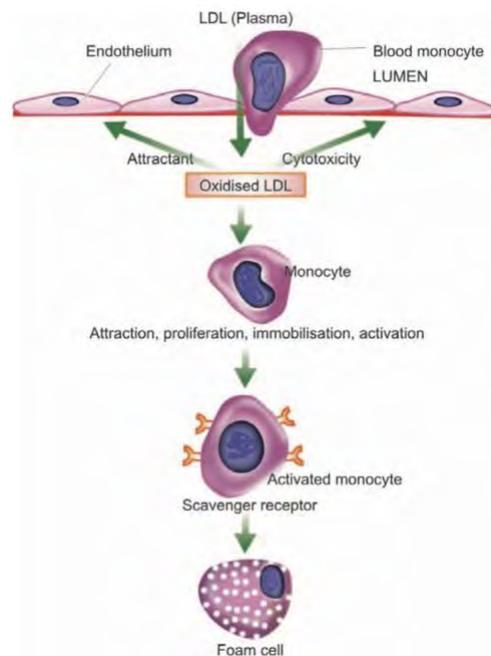


Figure 25: Mécanisme de formation d'une cellule spumeuse (Mohan 2013)

Il y aura formation de cellules spumeuses à partir de cellules inflammatoires en plusieurs étapes (voir figure 25).

Les LDL plasmatiques rentrent dans l'intima et subissent une oxydation. Ces LDL oxydées attirent les monocytes sanguins qui migrent dans l'intima où ils vont être immobilisés, vont proliférer puis seront activés. Les monocytes activés vont ensuite absorber les LDL oxydées grâce à leur récepteur scavenger, l'accumulation cytoplasmique de celles-ci transformant les monocytes en cellules spumeuses. La cytotoxicité des LDL oxydées va à terme entraîner la mort des cellules spumeuses par apoptose, les lipides relargués contribuant à la formation du noyau lipidique de la plaque d'athérome.

En parallèle de la création de cellules spumeuses, il y aura à la fois prolifération des cellules musculaires lisses de l'intima et production de matrice extracellulaire (*voir figure 24*).

L'IL-1 et le TNF- α sont des cytokines libérées sur le site de la lésion endothéliale par les cellules inflammatoires (macrophages et monocytes) envahissantes et les plaquettes activées. Elles stimulent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la media vers l'intima grâce à la production (sur site) de facteurs de croissance comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF). Le monoxyde d'azote et l'endothéline produites par l'endothélium vont aussi aider la prolifération des cellules musculaires lisses et une synthèse de protéines matricielles (collagène, protéines de la fibre élastique et protéoglycanes) accompagne la prolifération.

En parallèle, les lymphocytes T activés dans les lésions synthétisent le facteur de croissance transformant- β (TGF- β) et l'interféron- γ (IFN- γ) qui jouent un rôle de régulation dans la synthèse du collagène par les cellules musculaires lisses.

L'agrégation de plaquettes sur le site de la lésion et la prolifération des cellules musculaires lisses provoque une réaction inflammatoire qui favorise leur incorporation ainsi que celle des cellules spumeuses dans la plaque athéromateuse. En fixant de la fibrine et les cellules sanguines, les lésions s'agrandissent et forment éventuellement des thrombus qui s'intègrent à la plaque d'athérome.

L'hypercholestérolémie chronique est donc un facteur de risque important pour le développement de l'athérosclérose. Elle peut augmenter la perméabilité vasculaire, ce qui favorise la migration de plaquettes et cellules inflammatoires, qui peut alors déclencher des lésions endothéliales. Elle entraîne aussi des concentrations plasmatiques élevées de LDL qui favorisent la formation de cellules spumeuses.

2. Évolution [128]–[130]

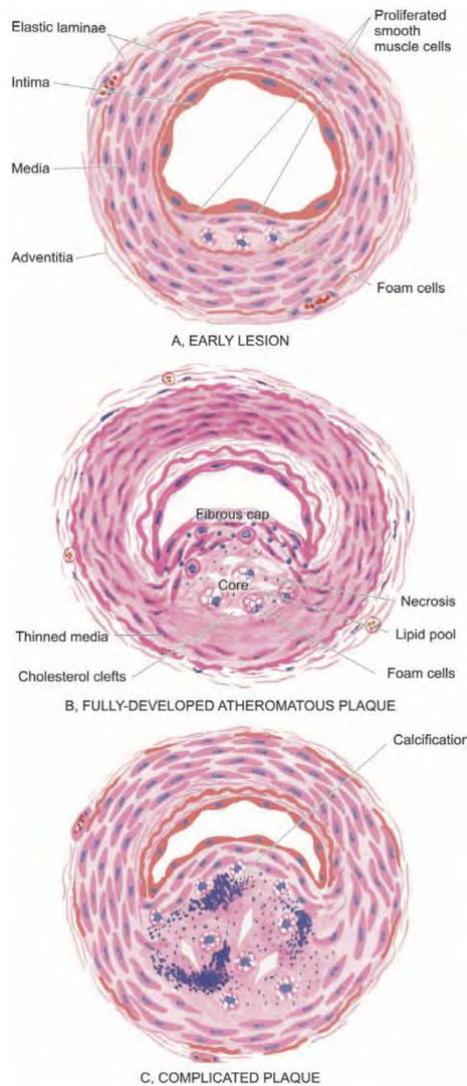


Figure 26: Evolution des plaques athéromateuses (Mohan 2013)

Si les états pathologiques de l'athérosclérose (dus au rétrécissement de la lumière artérielle) sont causés par des plaques d'athérome entièrement développées et des plaques compliquées, il y a néanmoins plusieurs stades de développement.

Les lésions précoces ont pour caractéristiques un épaissement diffus de l'intima, des stries lipidiques et des lésions gélatineuses. Ce sont les précurseurs de la formation de lésions athérosclérotiques.

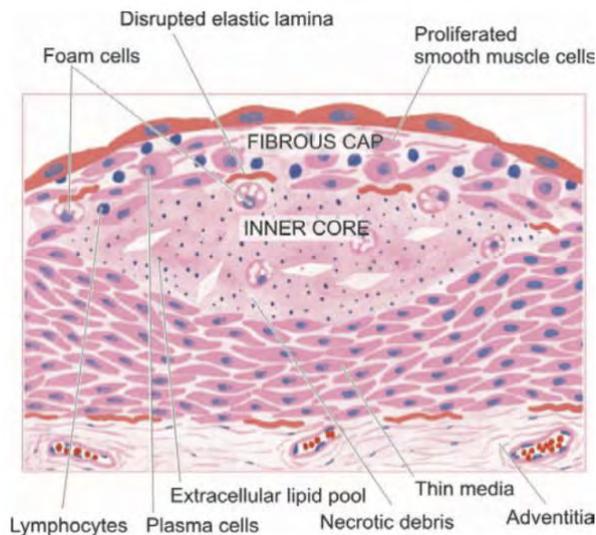


Figure 27: Coupe histologique d'une plaque d'athérome (Mohan 2013)

Une lésion athérosclérotique entièrement développée est appelée plaque d'athérome (également appelée plaque fibro-lipidique). Ces lésions se développent à partir des lésions précoces. Généralement, les plaques athéromateuses sont des lésions blanches - blanc jaunâtre et surélevées de 1 à 2 cm de diamètre. Au microscope, si l'aspect des plaques peut varier selon leur âge, elles présentent des caractéristiques communes (*voir figure 27*) :

- La partie luminale de la capsule fibreuse contient des cellules musculaires lisses, du tissu conjonctif dense et une matrice extracellulaire de protéoglycanes et de collagène. Elle est recouverte par l'endothélium.
- La zone cellulaire sous la capsule fibreuse contient des macrophages, des cellules spumeuses, des lymphocytes et quelques cellules musculaires lisses contenant des lipides.
- Le noyau mou central est constitué de matériel lipidique extracellulaire, du cholestérol, de la fibrine, des débris nécrotiques et des cellules spumeuses riches en lipides.

En termes de localisation, l'aorte abdominale est l'artère la plus fréquemment et gravement touchée, avec des lésions plus petites dans l'aorte thoracique descendante et la crosse aortique. Les artères iliaques, fémorales, carotides, coronaires, cérébrales et autres principales branches de l'aorte sont souvent gravement touchées également.

Les plaques compliquées sont des plaques d'athérome développées dans lesquelles il y a divers changements pathologiques (il est fréquent de voir plusieurs modifications dans une plaque). Elles sont responsables des effets les plus délétères de l'athérosclérose (dont les fatales). Il existe plusieurs types de modifications (calcification, ulcération, thrombose, hémorragie, dilatation anévrismale) :

- La calcification arrive davantage dans les plaques les plus avancées (notamment dans l'aorte et les coronaires). Les sels de calcium se déposent au fond de l'intima près de la zone nécrotique et dans le pool lipidique et va significativement la fragiliser. En cas de forces hémodynamiques élevées ou d'un traumatisme mécanique, l'intima malade va pouvoir se fissurer comme « une coquille d'œuf ».
- Sous l'effet de forces hémodynamiques ou d'un traumatisme mécanique, il peut y avoir ulcération des couches recouvrant le noyau mou avec libération de lipides et débris dans la circulation sanguine, laissant un ulcère avec des débris lipidiques à sa base. Occasionnellement, il peut y avoir une occlusion thromboembolique suite à une ulcération soudaine de la plaque dans la lumière artérielle (souvent dans une artère coronaire).
- Les plaques ulcérées et les sites de lésions endothéliales sont propices à la formation de thromboses superposées qui peuvent se déloger, circuler dans les vaisseaux et causer des embolies. Les plaques peuvent également s'incorporer à la paroi artérielle et créer des thromboses murales (qui peuvent devenir occlusives par la suite).
- Une hémorragie de l'intima dans une plaque d'athérome (fréquent dans les artères coronaires) peut avoir lieu à travers une plaque ulcérée ou par la rupture des vasa vasorum de l'adventice qui vascularisent l'athérome.
- En plus de l'intima, les lésions avancées peuvent modifier la media et l'adventice. La media peut s'atrophier, s'amincir et se fragmenter au niveau de la lame élastique interne alors que l'adventice peut se fibroser suite à des phénomènes inflammatoires. Tous ces changements affaiblissent la paroi artérielle et favorisent la dilatation anévrismale.

3. Effets cliniques [131], [132]

La taille et le type d'artères touchées influencent la symptomatologie de l'athérosclérose.

Différents effets cliniques contribuent à l'apparition de plusieurs pathologies :

- Un lent rétrécissement luminal (ischémie, atrophie)
- Une occlusion luminale soudaine (infarctus, nécrose)
- Une propagation de la plaque (thrombus, emboles)
- La formation d'une dilatation anévrysmale (rupture, hémorragie)

Les artères de grande taille les plus fréquemment affectées par les plaques d'athérome sont l'aorte, les reins, les mésentères et les carotides. Les artères de tailles intermédiaires et inférieures affectées sont les coronaires, les cérébrales et les artères des membres inférieurs. Les effets cliniques de l'athérosclérose vont alors concerner de façon primaire le cœur, le cerveau, les reins, l'intestin grêle et les membres inférieurs avec des symptômes différents pour chaque organe :

- Aorte : Formation d'anévrismes, thromboses et embolisation vers d'autres organes.
- Cœur : Infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique.
- Cerveau : Lésions ischémiques chroniques du cerveau, infarctus cérébral.
- Intestin grêle : Maladie intestinale ischémique, infarctus.
- Membres inférieurs : Claudication intermittente, gangrène.
- Reins : Maladie rénale ischémique, sténose.

C. Diagnostic [133], [134]

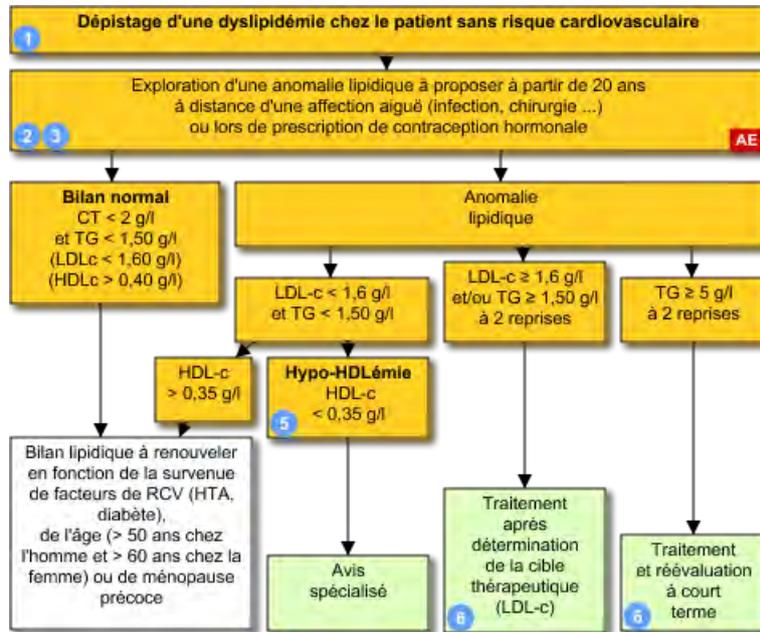


Figure 28: Algorithme de dépistage d'une dyslipidémie chez un patient sans risque cardiovasculaire (Vidal 2022)

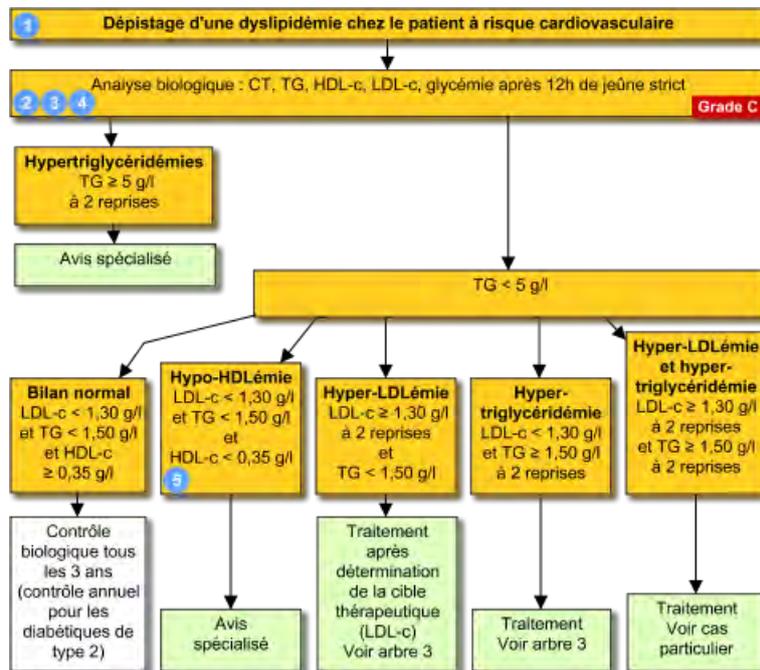


Figure 29: Algorithme de dépistage d'une dyslipidémie chez un patient à risque cardiovasculaire (Vidal 2022)

Le diagnostic d'une hypercholestérolémie se fait en plusieurs étapes : une analyse des facteurs de risque cardiovasculaires puis le dosage du cholestérol, triglycérides et lipoprotéines.

La détection des facteurs de risque cardiovasculaires va venir accompagner le dépistage, appuyer le dosage des lipides et orienter la stratégie de prise en charge thérapeutique. Par exemple, un dosage élevé accompagné de plusieurs facteurs de risque sera considéré comme plus grave que le dosage élevé seul.

Les facteurs de risque cardiovasculaires à rechercher systématiquement sont :

- Homme \geq 50 ans
- Femme \geq 60 ans ou ménopausée
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
- Tabagisme actuel
- HTA
- Diabète de type 2
- Hypo-HDL-c $<$ 0,40 g/l (0,9 mmol/l)
- Hyper LDL-c \geq 1,60 g/l (4,1 mmol/l)

La deuxième étape va être l'analyse biologique qui se fera par dosage du cholestérol total (CT), du HDL-c, des triglycérides (TG) et calcul du LDL-c avec un prélèvement qui doit être effectué après 12 heures de jeûne strict. Le dosage des apolipoprotéines A1 et B est réservé aux hypercholestérolémies majeures ainsi qu'aux hyper ou hypo-HDLémies importantes ($>$ 1 g/l ou $<$ 0,25 g/l). Généralement, en cas de risque cardiovasculaire élevé à très élevé, le niveau de LDL-c doit être $<$ 1,30 g/l, néanmoins les seuils indiqués diffèrent en fonction des multiples recommandations. L'objectif thérapeutique fixé (LDL-c cible) va dépendre des facteurs de risque cardiovasculaires du patient.

Généralement, le LDL-c n'est pas dosé, mais calculé avec la formule de Friedewald :

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - (\text{TG}/5) \text{ en g/l} \quad \text{ou} \quad \text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - (\text{TG}/2,2) \text{ en mmol/l}$$

L'utilisation de cette formule n'est possible qu'en cas de TG $<$ 3,4 g/l (3,75 mmol/l) et en l'absence de chylomicrons.

Suite au dosage des lipides on fera aussi une mesure de la glycémie à jeun. En effet, ce contrôle est systématique car le diabète est souvent associé à une dyslipidémie (avec une hausse des TG et baisse du HDL-c).

D. Pronostic

Le pronostic va dépendre de l'âge du patient au moment du diagnostic et de la mise en place d'un traitement efficace au long cours.

La découverte précoce d'une hypercholestérolémie associée à une prise en charge thérapeutique efficace va permettre de réduire considérablement l'impact de la maladie sur l'espérance de vie et la qualité de vie du patient. Dans le cas inverse cependant, la maladie aura de nombreuses répercussions avec une réduction potentielle de l'espérance de vie globale jusqu'à 10-20 ans et une qualité de vie fortement diminuée à cause des complications éventuelles (*voir partie « complications »*).

III. Traitements et prise en charge

A. Stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie

De nombreuses études génétiques, observationnelles et interventionnelles ont prouvé le rôle du LDL-c et d'autres lipoprotéines contenant de l'Apo B dans le développement de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique (ASCVD).[135] En effet, il est admis qu'indépendamment du traitement utilisé, la réduction absolue du LDL-c est proportionnelle à la réduction relative du risque de pathologie cardiaque.[136] La réduction du LDL-c et le risque d'ASCVD conditionnent alors le bénéfice attendu, à savoir que chez un patient à risque élevé ou très élevé, une faible réduction du LDL-c peut se traduire par une réduction significative du risque absolu.[137] Ce faisant, il sera primordial d'instaurer dès le diagnostic une stratégie thérapeutique efficace au long cours.

1. Estimation du risque cardiovasculaire et objectifs cible LDL-c

Après diagnostic de l'hypercholestérolémie, il faudra convenir d'un objectif thérapeutique de taux de LDL-c cible à atteindre déterminé en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires du patient et du SCORE, un outil d'estimation du risque coronaire.[138]

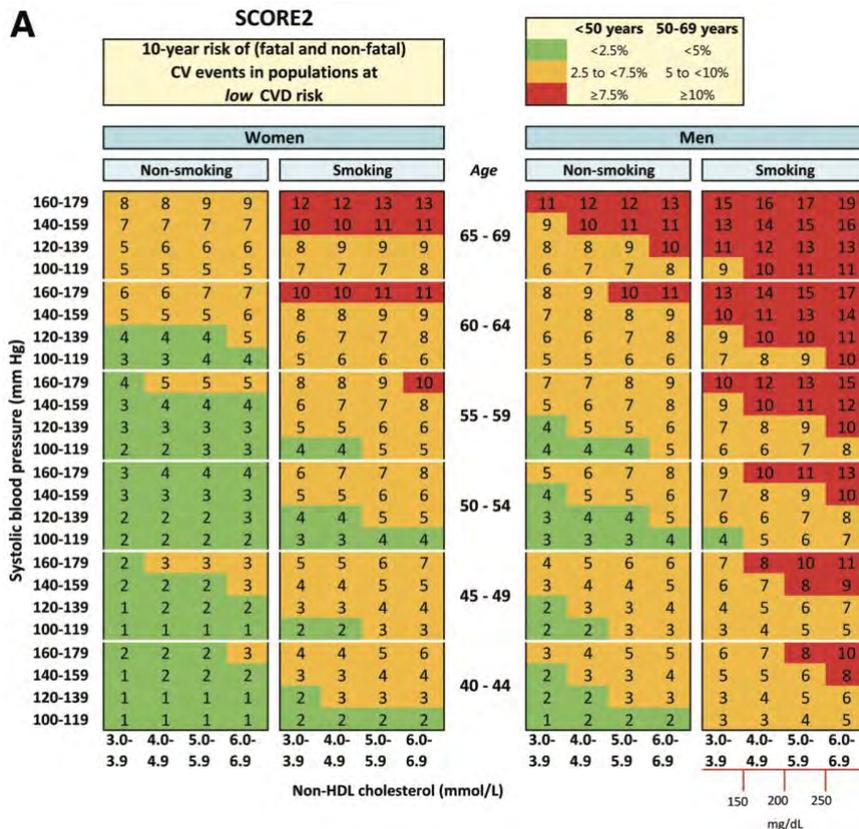


Figure 30: Modèle de risque SCORE2 pour un pays à risque faible (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration 2021)

Développé par la European Society of Cardiology (ESC), le SCORE permet de calculer le risque à 10 ans de développer une maladie cardiovasculaire fatale et non fatale chez les personnes sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou de diabète. Les variables prises en compte dans son calcul sont le sexe, l'âge, la pression artérielle systolique, le cholestérol non-HDL et le statut tabagique. Les tables de risque diffèrent selon le pays, la France étant considérée comme pays à risque faible.[139] Il existe le SCORE2 pour les personnes âgées de 40 à 69 ans et le SCORE2-OP pour les personnes de plus de 70 ans.[140]

Niveau thérapeutique cible du LDL-c en fonction du risque cardiovasculaire		
Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-c
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/l (4,9 mmol/l)
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 % ou présence de 2 facteurs de RCV (hors diabète, insuffisance rénale et HTA)	< 1,3 g/l (3,4 mmol/l)
	ou diabète de type 1 ou 2 chez un patient < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 % ou diabète de type 1 ou 2 : - patient < 40 ans avec au moins 1 facteur de RCV ou atteinte d'organe cible - patient ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,0 g/l (2,6 mmol/l)
	ou patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée	
	ou TA ≥ 180/110 mmHg	
	SCORE ≥ 10 %	
Très élevé	ou diabète de type 1 ou 2 chez un patient ≥ 40 ans avec au moins 1 facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ou patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère	< 0,70 g/l (1,8 mmol/l)
	ou maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)	

Figure 31: Objectif cible de LDL-c en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (Vidal 2022)

Une fois le pourcentage SCORE établi, il sera combiné aux facteurs de risque éventuels du patient pour établir son niveau de risque cardiovasculaire et l'objectif thérapeutique du taux de LDL-c cible à atteindre.

Il y aura 4 niveaux de risque cardiovasculaire, chacun avec leur objectif de LDL-c :

- Faible : objectif de LDL-c <1,9 g/l (4,9 mmol/l)
- Modéré : objectif de LDL-c <1,3 g/l (3,4 mmol/l)
- Élevé : objectif de LDL-c <1,0 g/l (2,6 mmol/l)
- Très élevé : objectif de LDL-c <0,7 g/l (1,8 mmol/l)

Une fois l'objectif cible déterminé il y aura la mise en place du traitement.

2. Instauration de thérapie

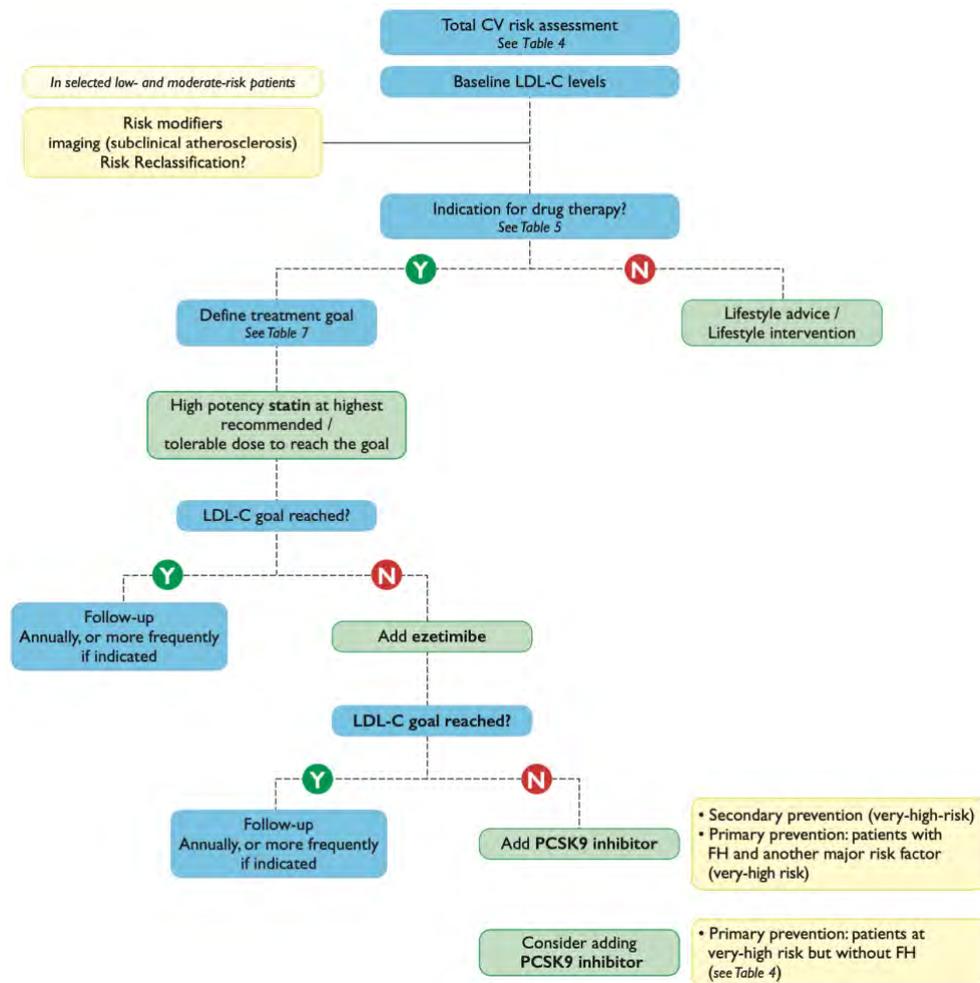


Figure 32: Stratégie thérapeutique de réduction du LDL-c selon l'ESC (Mach et al. 2019)

Le traitement se fait en plusieurs étapes selon l'objectif LDL-c fixé et les facteurs de risque cardiovasculaire du patient, passant d'abord par une modification du mode de vie avec des règles hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec (ou d'un niveau de risque élevé à l'initiation de la thérapie), un traitement médicamenteux (voir figure 32).

Pour ce qui est de l'algorithme de traitement médicamenteux, la première étape sera l'instauration d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (statine).[141] Il existe plusieurs niveaux d'intensité de statine (basée sur la puissance de la molécule et son dosage) qui seront choisis en fonction de l'objectif cible de LDL-c :

Statines	Haute intensité	Moyenne intensité	Faible intensité
	Baisse de LDL > 50%	Baisse de LDL 30-49%	Baisse de LDL < 30%
Atorvastatine	40-80mg	10-20mg	
Rosuvastatine	20-40mg	5-10mg	
Lovastatine		40mg	20mg
Simvastatine		20-40mg	10mg
Pravastatine		40-80mg	10-20mg
Fluvastatine		40mg x2/j ; 80mg	20-40mg
Pitavastatine		2-4mg	1mg

Tableau 3: Intensité des statines (adapté de Stone et al. 2014 [142])

Si les statines de faible ou moyenne intensité sont parfois utilisées, les statines de haute intensité (atorvastatine et rosuvastatine) sont actuellement les molécules les plus prescrites en initiation de traitement médicamenteux.

Si l'objectif n'est pas atteint il y aura ensuite association d'une statine avec l'ézétimibe. Si la valeur de LDL cible n'est toujours pas atteinte et que le patient est toujours à haut risque, un inhibiteur de la PCSK9 peut être rajouté à l'association statine-ézétimibe (la PCSK9 est actuellement utilisée majoritairement chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et autres hypercholestérolémies primaires en raison de son efficacité et son coût élevé).[143]

B. Mesures hygiéno-diététiques

Avant d'envisager la prise d'un traitement médicamenteux, la modification du mode de vie est privilégiée. Les mesures vont comprendre une éducation thérapeutique, une prise en charge diététique visant à modifier les habitudes alimentaires, une activité physique régulière, l'arrêt du tabac et la limitation du tabagisme passif.

L'alimentation joue un rôle non négligeable dans le développement des ASCVD, de façon directe ou par son influence sur les facteurs de risque comme les lipides plasmatiques, la

tension artérielle ou la glycémie. Plusieurs modifications des habitudes alimentaires permettent de réduire à long terme la survenue d'événements cardiovasculaires : [144][145]

- Consommation régulière de fruits, légumes, noix, légumineuses, poisson, huiles végétales, yaourts, céréales complètes
- Consommation plus faible de viande rouge, viande transformée, aliments riches en glucides raffinés et sel
- Remplacement des graisses animales (graisses laitières aussi) par des graisses végétales et acides gras polyinsaturés

La sédentarité augmente significativement le risque de survenue de pathologies chroniques graves ainsi que le risques de mortalité associées. Une activité physique régulière réduit ces risques pour toutes les tranches d'âge et sexes. Même avec une activité physique d'intensité légère (15 minutes par jour) produit des bénéfices chez les adultes inactifs.[146], [147] L'activité physique modérée à intense est inversement proportionnelle à la morbidité et mortalité cardiovasculaire, ainsi qu'à l'incidence du diabète de type 2. [148], [149]

L'arrêt du tabac (ou la réduction du tabagisme passif), en plus d'entraîner l'amélioration de l'état général du patient, aura également des effets bénéfiques sur le risque cardiovasculaire. Son arrêt entraîne l'augmentation des HDL-c circulants.[150]

L'éducation thérapeutique sur la pathologie du patient ainsi que les traitements et leurs buts est primordiale pour la réussite des dits traitements.

C. Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines)

1. Mécanisme d'action [151]

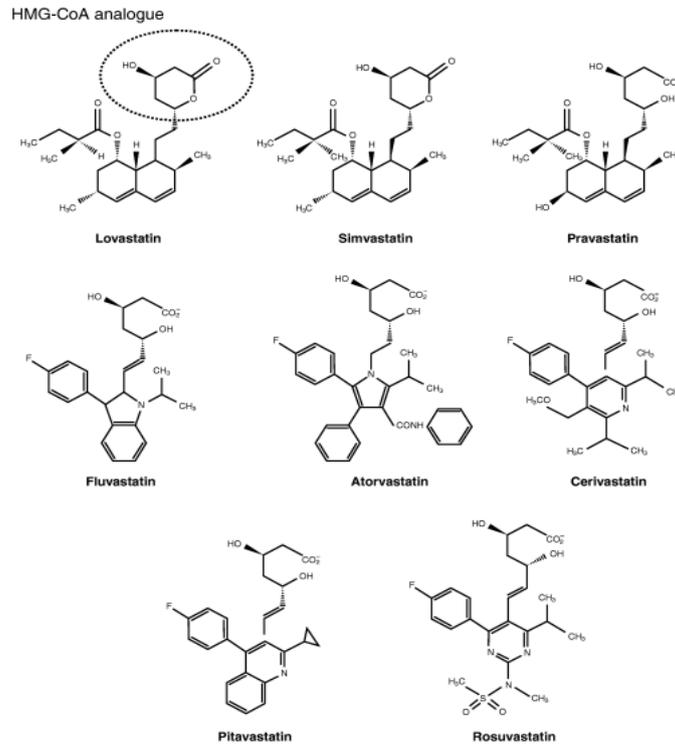


Figure 33: Représentation topographique des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines)

Les statines réduisent la production de cholestérol hépatique en inhibant l'HMG-CoA réductase de façon compétitive. Cette baisse de cholestérol intracellulaire stimule l'expression des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes, ce qui augmente l'absorption des LDL circulants et diminue les taux de LDL plasmatiques et de lipoprotéines contenant de l'ApoB.

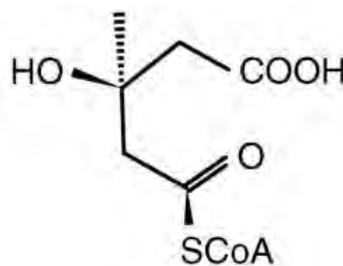


Figure 34: Représentation topographique de l'HMG-CoA

Le groupement pharmacologiquement actif des statines est structurellement similaire à l'HMG-CoA et permet la liaison à l'HMG-CoA réductase et son inhibition selon un processus stéréosélectif. Le cycle attaché au groupement actif définit les différences moléculaires et cliniques des statines :

- Naphtalène (lovastatine, simvastatine, pravastatine)
- Pyrrole (atorvastatine)
- Indole (fluvastatine)
- Pyrimidine (rosuvastatine)
- Pyridine (cérivastatine)
- Quinoléine (pitavastatine)

La solubilité et les propriétés pharmacologiques de la molécule proviennent des substituants du cycle. Le site actif et d'autres substituants polaires conditionnent l'hydrophilie (pravastatine et rosuvastatine) tandis que l'ajout de substituants apolaires conditionne la lipophilie (atorvastatine, lovastatine, fluvastatine, pitavastatine, simvastatine et cérivastatine).

La pharmacocinétique des statines varie selon chaque molécule. La majorité des statines sont administrées sous forme active (hormis la lovastatine et simvastatine qui sont des prodrogues). A l'exception de la pravastatine, rosuvastatine et pitavastatine, la biodisponibilité des statines est faible en raison d'un effet de premier passage hépatique important avec nombres d'entre elles subissant un métabolisme fort par les isoenzymes du cytochrome P450 (à la fois au niveau hépatique et entérale).

2. Effets thérapeutiques

L'ampleur de la réduction du LDL-c dépend de la statine et son dosage :

- Un traitement par statine de haute intensité va réduire le LDL-c de plus de 50 %
- Un traitement d'intensité modérée va réduire le LDL-c de 30 à 50 %
- Un traitement d'intensité faible va réduire le LDL-c de moins de 30% (peu recommandé).

Pour une même statine à dose équivalente, il peut exister une variation interindividuelle significative dans la réduction du taux de LDL-c plasmatique. Cette variation peut être liée à une mauvaise observance mais également à des facteurs héréditaires ou congénitaux et peut nécessiter une surveillance lors de l'instauration du traitement.[152]

En cas de non atteinte des objectifs cibles fixés ou d'intolérance des statines à l'intensité préconisée pour cause d'effets indésirables, l'association d'un hypolipémiant non-statine à une statine à la dose maximale tolérée est recommandé.[153]

Certaines statines (atorvastatine, rosuvastatine) ont également un effet significatif sur les triglycérides (réduction de 10-20%) à des doses élevées et chez les patients avec des taux de triglycérides élevés.[154]

Les statines augmentent aussi le taux de HDL-c sanguin (1-10 %) avec une efficacité qui varie selon les molécules et le dosage. Cette action reste néanmoins secondaire dans la réduction du risque cardiovasculaire par rapport à son effet sur les taux de LDL-c.[155]

Les statines ne réduisent que peu ou pas les taux de Lp(a) plasmatiques.[156]

3. Effets indésirables [157]

Les statines sont prises per os de façon quotidienne. Bien qu'elles soient généralement bien tolérées, elles ont plusieurs effets secondaires.

10 à 15% des patients sous statines ont des symptômes musculaires.[158]

La myopathie est l'effet indésirable le plus cliniquement représenté et peut être majoré en cas d'interaction médicamenteuse. Il convient donc de vérifier les traitements du patient en cas de symptômes.

La rhabdomyolyse est l'effet indésirable musculaire le plus grave, allant de la douleur musculaire intense à une nécrose musculaire et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale voire le décès du patient. Sa fréquence est de 1-3 cas/100 000 patients-années.[159]

Les statines peuvent aussi entraîner des effets indésirables au niveau hépatique.

Les lésions hépatocellulaires peuvent être évaluées en dosant l'alanine aminotransférase (ALAT) plasmatique. Une légère élévation de l'ALAT provoque peu ou pas d'hépatotoxicité et une élévation cliniquement pertinente (augmentation de trois fois la limite supérieure à la normale après deux mesures consécutives) est extrêmement rare.[160] Une aggravation de la maladie hépatique par les statines est donc peu fréquente.[161]

Les statines favorisent le développement de diabète de type 2 (DT2) par un effet dose dépendant et peuvent élever les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).[162] Pour une durée de 4 ans de traitement, le risque de développer un diabète est de 1/255, avec un risque démultiplié pour des statines de haute intensité ou à forte dose.[163] Le risque augmente aussi avec l'âge et la présence de facteurs de risque concomitants (surpoids, insulino-résistance).[164]

En termes de ratio bénéfice/risques cependant, les effets bénéfiques des statines sur les maladies cardiovasculaires sont plus importants que le risque éventuel de diabète.

Les statines ont un effet neutre sur la fonction rénale.[165] Si elles augmentent la fréquence de protéinurie, elle est non pathologique et généralement transitoire.[166]

4. Interactions médicamenteuses

Anti-infectieux	Inhibiteurs calciques	Autres
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporine
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycine		Ranolazine
Clarithromycine		Jus de pamplemousse
Telithromycine		Nefazodone
Inhibiteurs de protéases VIH		Gemfibrozil

Tableau 4: Molécules susceptibles d'interagir avec les statines métabolisées par le CYP 3A4 (adapté de Wiklund et al. 2013)

Un certain nombre de médicaments sont susceptibles d'induire ou inhiber significativement les voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme des statines et peuvent augmenter le risque d'effets indésirables (voir tableau 4).

Toutes les statines commercialisées (hormis la pravastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine) subissent un métabolisme hépatique majeur via les CYP450. Le CYP3A4 est l'isoenzyme majeur impliqué dans le métabolisme des statines. Toutefois le CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 y jouent aussi un rôle fréquent. Les substrats pharmacologiques de ces CYP sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme des statines et inversement.[167]

5. Statines en association

Dans le cadre du traitement de l'hypercholestérolémie, les patients qui n'atteignent pas les objectifs fixés, peuvent associer une statine à l'ézétimibe en deuxième intention et s'il n'y a toujours pas une prise en charge satisfaisante, il pourra y avoir association de statines et d'anti-PCSK9 en troisième intention.

6. Indications

Les indications ont été tirées du Vidal et du résumé des caractéristiques des produits

- a) Pour les statines en monothérapie [168], [169]

Traitement des hypercholestérolémies

Elles sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies dans deux groupes de population :

- Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type II a incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type II b), en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

- Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémifiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Elles sont indiquées dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.

- b) Pour les statines en association (avec Ezétimibe) [170], [171]

Prévention des événements cardiovasculaires

Elles sont indiquées pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), précédemment traités ou non par une statine.

Hypercholestérolémie

Elles sont indiquées comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- Patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,
- Patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe (non associées).

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Elles sont indiquées comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL).

D. Ezetimibe

1. Mécanisme d'action [172]

La protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) est une protéine de transport des stérols exprimée au niveau de la lumière intestinale (au pôle apical des entérocytes) et à l'interface hépatobiliaire. Elle travaille en association avec le complexe de la protéine adaptatrice 2 (AP2) et la clathrine pour favoriser l'internalisation du cholestérol libre dans l'entérocyte.

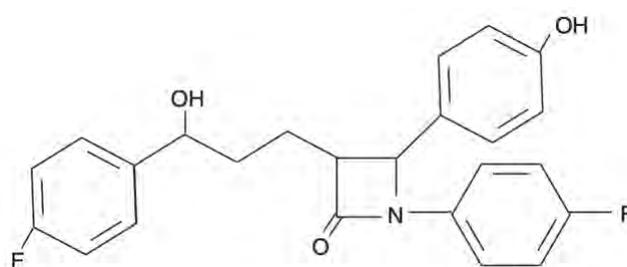


Figure 35: Représentation topographique de l'ézétimibe

L'ézétimibe agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin en inhibant la NPC1L1. Il inhibe l'absorption du cholestérol alimentaire et biliaire et réduit alors la quantité transportée vers le foie. Cette baisse de l'apport en cholestérol stimule l'expression hépatique du LDL-R favorisant l'internalisation des LDL-c plasmatiques.

L'ézétimibe est rapidement absorbé puis métabolisé majoritairement en glucuronide d'ézétimibe où il deviendra pharmacologiquement actif. L'âge, le sexe ou l'ethnie du patient n'influe pas sur sa pharmacocinétique.

2. Effets thérapeutiques [173], [174]

En monothérapie, l'ézétimibe réduit les taux de LDL-c plasmatiques de 15-22%. Il y a cependant une large variation interindividuelle.

En association ézétimibe-statine il y a :

- Réduction supplémentaire des taux de LDL-c de 13-20% par rapport à un doublement de dose de statine seule
- Réduction supplémentaire de 11-15% après passage d'une monothérapie par statine à une association ézétimibe et statine.

3. Effets indésirables [174], [175]

Les troubles musculaires, du tissu conjonctif et les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents :

- La myalgie est l'affection musculo-squelettique prédominante, suivie de l'arthralgie et des spasmes musculaires
- La nausée est l'effet indésirable gastro-intestinal le plus répandu, suivie de la diarrhée et des douleurs abdominales
- Une insuffisance hépatique médicamenteuse induite par l'ézétimibe (en monothérapie ou en association) est extrêmement rare

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou insuffisance rénale.

4. Indications [176], [177]

Les indications ont été tirées du Vidal et du résumé des caractéristiques des produits.

Hypercholestérolémie primaire :

- L'ézétimibe en **monothérapie** est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.
- L'ézétimibe en **association** avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une

hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

Prévention des événements cardiovasculaires :

L'ézétimibe est indiqué pour réduire le risque 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 familiale homozygote (HFHo) :

L'ézétimibe 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).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) :

L'ézétimibe est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

E. Anti-PCSK9

1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (anti-PCSK9) ciblent la protéine PCSK9, impliquée dans la régulation du récepteur des LDL (LDL-R).[178]

La PCSK9 est une protéine plasmatique qui se lie au LDL-R et favorise son internalisation et catabolisme lysosomal. La réduction du nombre de LDL-R à la surface cellulaire augmente les taux de LDL-c plasmatiques. Une concentration élevée de PCSK9 circulants favorise alors une possible hypercholestérolémie et le développement de l'athérosclérose.[179]

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont des anticorps monoclonaux qui vont se lier au PCSK9 et empêcher la dégradation du LDL-R. Cette inhibition prolonge la durée d'activation des LDL-R à la surface des cellules et augmente la quantité de LDL-c internalisée, réduisant alors les taux de LDL-c sanguins. À l'heure actuelle, les seuls anti-PCSK9 commercialisés en France sont l'alirocumab et l'evolcumab, des anticorps monoclonaux entièrement humains.[180]

Les statines augmentent les taux de PCSK9 sériques. En effet, en diminuant le cholestérol intracellulaire, ils augmentent l'expression des LDL-R, ce qui entraîne ensuite la production supplémentaire de PCSK9 pour les réguler à la baisse. Cette augmentation de l'activité du PCSK9 entraîne une baisse d'efficacité des statines.[181] L'association statine-anti-PCSK9 permet alors de créer un effet synergique qui augmente l'efficacité de chaque molécule et améliore d'autant plus la réduction du taux de LDL-c.

2. Effets thérapeutiques [182]

L'alirocumab et l'evolcumab (seuls ou en association) réduisent significativement les taux de LDL-c (60 % en moyenne selon la dose). En association avec des statines de haute intensité, ils réduisent le LDL-c de 46 à 73 % de plus que le placebo, et de 30 % de plus que l'ézétimibe.[183][184] L'anti-PCSK9 en association avec l'ézétimibe est également efficace sur la réduction du LDL-c chez les patients intolérants aux statines.[185]

Les anti-PCSK9 permettent la réduction du taux de LDL-c chez n'importe quel individu capable d'exprimer le LDL-R au niveau hépatique. Ils possèdent alors une efficacité chez les patients atteints d'HF hétérozygote et homozygote (hormis chez les patients HF avec des récepteurs LDL-R mutés et non fonctionnels).[186]

Les anti-PCSK9 ont aussi une action sur les triglycérides et les HDL-c avec une réduction du taux de TG de 26 % et une augmentation du taux de HDL-c de 9%.[187]

Les anti-PCSK9, contrairement aux statines, réduisent les taux de Lp(a) plasmatiques d'environ 30 à 40 %.[188]

3. Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont des démangeaisons au site d'injection et des symptômes pseudo-grippaux.[189] Par un mécanisme similaire aux statines, les anti-PCSK9 peuvent également augmenter le risque de diabète par un effet lié au LDL-c.[190]

Bien que l'évolocumab et l'alirocumab soient des anticorps entièrement humains et moins susceptibles d'induire des auto-anticorps, il existe néanmoins un risque potentiel d'autoimmunité après un traitement au long cours. Peu de cas ont été rapportés mais les anti-PCSK9 sont encore une classe de médicaments récentes et il faudra surveiller ces effets au long terme.

4. Indications [191], [192]

Les indications ont été tirées du Vidal et du résumé des caractéristiques des produits

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Les anti-PCSK9 sont indiqués chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote en complément d'un régime alimentaire :

- En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- Seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les anti-PCSK9 sont indiqués chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

Les anti-PCSK9 sont indiqués chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (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 la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- Seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

5. Posologie

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont injectés par voie sous-cutanée, de façon mensuelle ou bimensuelle, à des doses différentes selon le médicament utilisé. Le potentiel d'interaction avec les médicaments absorbés per os est absent, car ils n'interfèrent pas avec la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique.

F. Autres

Il existe d'autres médicaments hypocholestérolémiants moins utilisés ou moins efficaces que les statines, anti-PCSK9 ou ézétimibe.

1. Séquestrants d'acide biliaires [193]

Les séquestrants d'acides biliaires (ou résines) sont parmi les premiers médicaments hypocholestérolémiants commercialisés. Ils sont cependant moins puissants que les nouveaux médicaments disponibles et ne sont pas toujours bien tolérés. Il existe trois séquestrants d'acides biliaires : la colestyramine ainsi que le colesevelam et le colestipol (peu utilisés).

Les séquestrants d'acides biliaires sont des molécules à forte charge positive qui attirent et lient au niveau intestinal les acides biliaires chargés négativement. Ce faisant, ils les empêchent de solubiliser les lipides et bloquent ainsi l'absorption du cholestérol. Ils inhibent aussi fortement la réabsorption des acides biliaires (près de 95%) et entraînent alors une réduction marquée du pool d'acides biliaires. Ceci provoque une augmentation de la synthèse des acides biliaires qui vont utiliser le cholestérol nouvellement synthétisé dans le foie, ce qui abaisse également les taux de cholestérol plasmatique.

Pour ce qui est des effets indésirables, ils sont surtout digestifs (douleurs, constipation, flatulence). Les résines peuvent également se lier aux vitamines, aux hormones ou aux médicaments au niveau entéral et entraîner un risque de carence en vitamines lipophiles (A, D, E et K), en hormones ou une baisse d'efficacité de certains médicaments.

2. Acide nicotinique (niacine) [194]

La niacine inhibe directement et de façon non compétitive la diacylglycérol acyltransférase-2 (DGAT2) des hépatocytes, une enzyme clé de la synthèse des triglycérides. Cette inhibition accélère la dégradation intracellulaire de l'apo B hépatique et réduit la sécrétion des particules VLDL et LDL.[195]

La niacine augmente également les taux de cholestérol HDL en diminuant la dégradation des lipoprotéines contenant de l'ApoA-I. Enfin, elle réduit les taux d'acides gras libres en régulant l'AMPc.

3. Fibrates [196]

Les fibrates agissent sur la transcription des gènes codant pour les protéines régulatrices du métabolisme des lipoprotéines. Ce faisant, elles diminuent les taux de triglycérides plasmatiques et les taux de LDL-c sanguin (de façon modérée) et augmentent les taux sériques de HDL-c.

Les fibrates activent les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), des facteurs de transcription spécifiques. La forme PPAR- α va induire la synthèse des apoA-I et apoA-II (les principales apolipoprotéines des HDL) et va donc réguler positivement les niveaux de HDL-c. Le PPAR augmente aussi la lipolyse en activant la LPL et diminue la synthèse d'apoC-III dans le foie.

Au niveau cellulaire, les fibrates stimulent l'absorption d'acides gras et leur conversion en acyl-CoA (qui sera par la suite catabolisé par β -oxydation). Tous les effets précédents ainsi que la diminution de la production d'acides gras et des triglycérides, conduit à une réduction de la production de VLDL et *in fine* une baisse de la cholestérolémie.

4. Acide gras omega-3 [197]

Les acides gras omega-3 sous prescription (P-OM3) peuvent être utilisés dans certaines indications pour réduire les taux de lipides circulants.

Les acides gras oméga-3 réduisent la synthèse et la sécrétion des VLDL, et augmentent l'élimination des TG des VLDL et chylomicrons par la régulation positive d'enzymes comme la LPL.

Le mécanisme d'action des acides gras oméga-3 diffère des autres hypolipémiants, ce qui rend l'association complémentaire et synergique.

5. Lomitapide [198]

Le lomitapide réduit les niveaux de cholestérol par l'inhibition de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP).

La MTP est impliquée dans le transfert de triglycérides à l'apoB100, l'apolipoprotéine clé des VLDL. En inhibant la MTP, le lomitapide empêche l'assemblage des VLDL, leur libération ainsi que leur transformation en LDL par la suite. Ceci réduit alors les taux de LDL-c plasmatiques.

Il est indiqué en association dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Le lomitapide a plusieurs effets indésirables. Les effets gastriques sont très fréquents (90% des patients) et sont généralement des nausées/vomissements, diarrhée/constipation, dyspepsie et douleurs. Une élévation des transaminases est un effet grave et fréquent qui doit être surveillé et qui nécessite un régime faible en lipides. Il peut aussi y avoir une accumulation de triglycérides au niveau hépatique.

6. Acide bempédoïque [199]

L'acide bempédoïque agit en inhibant l'adénosine triphosphate-citrate lyase (ACL). Ceci empêche la synthèse du cholestérol, augmentant ainsi l'expression des récepteurs LDL et l'internalisation des LDL-c plasmatiques, réduisant le taux de LDL-c sanguin.

Il s'agit d'une prodrogue administrée per os et activée dans les cellules hépatiques et rénales. Elle ne sera pas activée dans le tissu adipeux et les cellules musculaires, ce qui limite grandement les effets indésirables musculaires potentiels (contrairement aux statines).

C'est une molécule récente en attente de commercialisation en France.

IV. L'hypercholestérolémie en France et ses complications : étude médico-économique sur sa prise en charge actuelle et les retombées possibles d'une prise en charge optimale (étude de cas sur l'AVC ischémique)

A. Contexte

L'hypercholestérolémie en France est un enjeu de santé publique majeur. Presque 25% de la population française est hypercholestérolémique et moins de 10% des personnes atteintes sont traités. Les complications de santé qui découlent d'une hypercholestérolémie à long terme sont à la fois invalidantes pour le patient et coûteuses pour la Sécurité Sociale.

Nous nous sommes proposés de faire un état des lieux de la prise en charge de l'hypercholestérolémie en France, d'estimer les retombées économiques et médicales potentielles d'une prise en charge optimale de la population hypercholestérolémique, puis de proposer des solutions pour améliorer cette prise en charge dans les années à venir (en prônant efficacité clinique et efficience économique).

B. Objectifs

Cette étude avait plusieurs objectifs.

L'objectif principal était de faire un état des lieux de la prise en charge actuelle de l'hypercholestérolémie et ses complications en France, à savoir :

- Le nombre de patients hypercholestérolémiques en France (traités et non traités)
- Le coût de la prise en charge de l'hypercholestérolémie ainsi que de ses complications en France

Le deuxième objectif était de déterminer s'il était possible d'améliorer cette prise en charge et quelles seraient les retombées économiques et médicales si cela l'était.

Un dernier objectif était de réfléchir à des mesures applicables rapidement et efficacement pour améliorer cette prise en charge

L'hypercholestérolémie possède beaucoup de complications. Néanmoins, l'AVC ischémique a été choisi comme cas d'étude pour plusieurs raisons :

- C'est une pathologie répandue avec beaucoup de données disponibles, accessibles et régulièrement actualisées
- C'est une complication directement imputable et coûteuse de l'hypercholestérolémie

Il existe d'autres complications de l'hypercholestérolémie (l'athérosclérose entraîne des répercussions vasculaires, cardiaques, neurologiques, intestinales et périphériques) mais elles sont multifactorielles et donc difficiles à calculer. L'AVC hémorragique a également été écartée des calculs pour ces raisons-là (il peut dépendre du tabagisme, de l'hypertension artérielle etc.).

C. Matériel et méthodes

1. Hypercholestérolémie en France

Afin de calculer le nombre de personnes hypercholestérolémiques en France, il a tout d'abord fallu établir le nombre de français en 2022 en consultant les données annuelles de l'INSEE.[200], [201] En les combinant avec les données sur l'hypercholestérolémie en France de l'étude Blacher et al.[202], il a été possible de déterminer plusieurs informations importantes (nombres totaux et par sexe) :

- Le nombre de patients hypercholestérolémiques
- Le nombre de patients hypercholestérolémiques par catégorie de risque cardiovasculaire
- Le nombre de patients hypercholestérolémiques sous traitement hypolipémiant
- Le nombre de patients hypercholestérolémiques traités de façon optimale (ayant une bonne observance ; PDC>80%)
- Le nombre de patients hypercholestérolémiques sans traitement hypolipémiant

- Le nombre de patients hypercholestérolémiques total a été calculé en faisant la somme de tous les hypercholestérolémiques par catégorie de risque.
- Le nombre de patients hypercholestérolémiques par catégorie de risque cardiovasculaire a été calculé en multipliant :
 - La population française par sexe
 - Le pourcentage de la population dans chaque catégorie de risque
 - Le pourcentage d'hypercholestérolémie dans chaque catégorie de risque
- Le nombre de patients hypercholestérolémiques sous traitement hypolipémiant a été calculé en multipliant :
 - La population française hypercholestérolémique par sexe
 - Le pourcentage de la population dans chaque catégorie de risque
 - Le pourcentage d'hypercholestérolémiques sous traitement dans chaque catégorie de risque

Le nombre total de patients hypercholestérolémiques sous traitement a été calculé en faisant la somme des traités par catégorie de risque.

- Le nombre de patients hypercholestérolémiques traités de façon optimale (ayant une bonne observance ; PDC>80%) a été calculé en multipliant :
 - La population hypercholestérolémique sous traitement par catégorie de risque
 - Le pourcentage de traitement optimal par catégorie de risque

Le nombre total de patients hypercholestérolémiques traités de façon optimale a été calculé en faisant la somme des résultats par catégorie de risque.

- Le nombre de patients hypercholestérolémiques sans traitement hypolipémiant a été calculé en soustrayant le nombre de patients traités à la population hypercholestérolémique totale.

2. Réduction du LDL-c et réduction du risque d'AVC avec un traitement efficace

Pour calculer la réduction du risque d'AVC imputable à chaque médicament il a fallu chercher et calculer plusieurs informations en amont :

- Le taux de LDL-c moyen par catégorie de risque avant traitement
- Le pourcentage de réduction de LDL-c moyen par médicament (tiré des guidelines EAS/ESC 2019[203])
- Le taux de LDL-c moyen par catégorie de risque après traitement
- Le taux de réduction de LDL-c moyen par catégorie de risque après traitement

En multipliant le taux de LDL-c moyen par catégorie de risque avant traitement par le pourcentage de réduction de LDL-c par médicament, on a pu obtenir le taux de réduction de LDL-c moyen par catégorie de risque après traitement en mmol/l.

Il est estimé que la réduction de 1mmol/l du taux de LDL-c équivaut à une réduction de risque d'AVC de 20% [204], il suffisait donc de faire le produit en croix pour obtenir le pourcentage de réduction de risque d'AVC :

$$\% \text{ réduction risque AVC} = \text{taux de réduction LDLc} \times 20\%$$

3. Coût annuel du traitement par patient

Pour calculer le coût annuel par patient des médicaments hypolipémiants, il a fallu trouver le coût d'une boîte de médicament individuelle pour chaque traitement (trouvé sur le site Légifrance[205]). Vu le nombre de traitements disponibles une moyenne a été faite pour chaque classe de médicaments.

Chaque boîte comprend un traitement mensuel, il a donc fallu multiplier le prix par 12 afin d'avoir le coût annuel de traitement pour un patient.

4. Efficience des traitements

Si le pourcentage de réduction de risque d'AVC est utile pour calculer l'efficacité du médicament, il n'indique en rien son efficience (ex : les associations anti-PCSK9 coûtent 20x plus cher que les associations statines mais n'ont qu'une efficacité supplémentaire de 10%).

Afin de calculer l'efficience des traitements plusieurs paramètres ont été calculés :

- Le coût du traitement annuel par % de réduction de LDL-c (en €/%)
- Le coût du traitement annuel par % de réduction du risque d'AVC (en €/%)

Le coût du traitement annuel par % de réduction de LDL-c ne changera pas en fonction des niveaux de risque car le % de réduction de LDL-c est constant quel que soit le taux de cholestérol. Le coût du traitement annuel par % de réduction du risque d'AVC en revanche va dépendre du taux de cholestérolémie LDL des patients (voir formule de calcul du pourcentage de réduction du risque d'AVC).

5. Coût annuel de la prise en charge de l'AVC en France

Afin de calculer le coût annuel de la prise en charge de l'AVC ischémique en France (uniquement l'AVC ischémique car il est directement imputable à l'hypercholestérolémie, l'AVC hémorragique étant causé par une pluralité de facteurs différents et donc difficilement calculable), il a fallu récolter plusieurs informations :

- L'incidence des AVC en France
- La prévalence des AVC en France
- Le nombre d'AVC mortels
- Le nombre d'AVC non mortels
- Le nombre d'AVC par importance des séquelles
- Le taux de récurrence à 5 ans (ramené sur une base annuelle)

Ces informations ont été tirées ou calculées à partir de plusieurs sources dont Fery-Lemonnier et al.[206], Allain et al.[207], Lecoffre et al.[208] ainsi que l'Inserm[209][210].

Le calcul du coût annuel a été réalisé en multipliant les coûts d'hospitalisation et de soins supplémentaires pour chaque catégorie de sévérité (sans séquelles/léger, moyen, sévère, décès) par le nombre de personnes dans chaque catégorie de sévérité. Les calculs ont été faits pour l'incidence (12 premiers mois) et pour la prévalence. Les coûts utilisés proviennent de l'étude de De Pourvoirville [211].

6. Coût annuel du traitement de l'hypercholestérolémie en France

a) Coût annuel pour les patients traités

La première étape était de déterminer le nombre et proportion de prescriptions de chaque médicament hypolipémiant afin de déterminer l'usage de chaque médicament par catégorie. Pour ce faire, les bases de données des dépenses de la Sécurité Sociale ont été consultées afin d'avoir les chiffres les plus précis possibles (Open Statines [212] pour les statines en monothérapie et en association ; Open Medic [213] pour les anti-PCSK9). Les données brutes ont ensuite été transformées en pourcentages afin de déterminer quels médicaments étaient les plus prescrits. Ces pourcentages ont ensuite été combinés avec les données de la population hypercholestérolémique et le prix du traitement par médicament afin de voir le coût brut annuel du traitement de l'hypercholestérolémie en France.

La dernière étape a été de calculer la prise en charge par la sécurité sociale à 65% ou 100% (ALD). En fonction des données disponibles de l'assurance maladie [214], il a été estimé que les catégories de risque faible et moyen seraient prises en charge à 65%, la catégorie haut risque serait 65% pour la moitié des patients et 100% (ALD) pour l'autre moitié. La catégorie très haut risque serait prise en charge intégralement à 100% (ALD). Le coût brut a donc été multiplié par la prise en charge pour chaque catégorie de risque afin de déterminer le coût final du traitement annuel de l'hypercholestérolémie

b) Coût annuel potentiel pour les non traités

Le raisonnement a été similaire que pour le coût actuel mais les données des patients hypercholestérolémiques non traités ont été utilisées au lieu de ceux qui étaient traités.

7. Détermination de l'impact de l'instauration d'un traitement chez les patients non traités

L'impact de l'instauration d'un traitement chez les patients non traités a été déterminé en mesurant la baisse potentielle du coût de prise en charge de l'AVC avec l'instauration d'un traitement chez les non traités et le coût supplémentaire du traitement instauré.

La baisse potentielle du coût de prise en charge de l'AVC avec l'instauration d'un traitement chez les non traités a été déterminé en multipliant le coût actuel de la prise en charge par le pourcentage de réduction de risque de survenue d'AVC avec un traitement hypolipémiant. Ce pourcentage a été calculé avec la formule suivante :

$$\% \text{ réd risque AVC}_{(catégorie)} = \sum_{catégorie} mdt \left(\% \text{ utilisation mdt}_{(catégorie)} \times \% \text{ réd risque AVC mdt}_{(catégorie)} \times \% \text{ pop hchol non traitée}_{(catégorie)} \right)$$

Une somme des pourcentages de réduction de risque AVC pour chaque médicament dans la catégorie a été faite. Ensuite une somme des pourcentages de réduction de risque AVC de chaque catégorie a été calculée pour avoir le pourcentage global.

Après avoir évalué le coût potentiel de prise en charge de l'AVC avec l'instauration d'un traitement chez les non traités, une somme de ce nouveau coût et le coût de l'instauration du traitement a été faite (déterminée dans la partie précédente).

Il a enfin suffi de calculer la différence de coût avant/après instauration de traitement pour évaluer l'impact économique de la mise en place du traitement chez les non traités.

D. Résultats

1. Hypercholestérolémie en France (voir tableaux 5 ; 7-14 annexes)

	Homme	Femme	TOTAL
Population en France	32,80	35,00	67,80
Pop. hypercholestérolémique	9,15	6,64	15,79
Pop. hypercholestérolémique traitée	0,77	0,38	1,15
Pop. Hypercholestérolémique traitée de façon optimale	0,25	0,11	0,36
Pop. hypercholestérolémique non traitée	8,39	6,26	14,64

Tableau 5: Prévalence de l'hypercholestérolémie en France (en millions de personnes)

En France, près de 16M de personnes sont en hypercholestérolémie soit presque $\frac{1}{4}$ de la population. Dans cette population, seulement 7% (1,15M) sont traités avec seulement 31% (0,36M) d'entre eux prenant leur traitement de façon optimale (>80% proportion of days covered = patients prenant leur traitement plus de 80% des jours prescrits). On voit donc un traitement très inefficace de cette pathologie, aussi bien au niveau de la mise en place du traitement que de son observance.

2. Réduction du LDL-c et réduction du risque d'AVC avec un traitement efficace (voir tableaux 15 & 16 annexes)

Si la réduction du taux de LDL-c varie pour chaque traitement, elle est constante à travers chaque catégorie de risque. La réduction du risque d'AVC, elle, change pour chaque médicament et chaque catégorie.

En effet, la réduction du LDL-c varie de 30 à 85% en fonction du médicament / association (30% pour une statine d'intensité modérée ; 85% pour une association statine-ézétimibe-anti PCSK9). La réduction du risque d'AVC est en moyenne de 43% à travers chaque catégorie avec des variations significatives en fonction du médicament / association et son intensité (20% pour une statine d'intensité modérée et jusqu'à 60% pour une association statine-ézétimibe-anti PCSK9).

3. Coût annuel des médicaments (voir tableau 6)

	Médicaments	Prix du traitement mensuel par patient (€ TTC /mois/patient)	Prix du traitement annuel par patient (€ TTC/an/patient)
Statines	Simvastatine	3,06 €	
	Pravastatine	3,93 €	
	Moyenne statines modérées	3,50 €	41,94 €
	Rosuvastatine	5,36 €	
	Atorvastatine	4,19 €	
	Moyenne statines fortes	4,77 €	57,24 €
Statines en association	Rosuvastatine - Ézétimibe	20,19 €	
	Atorvastatine - Ézétimibe	26,04 €	
	Moyenne associations	23,11 €	277,32 €
Anti-PCSK9	Evolocumab (Repatha®)	550,39 €	
	Alirocumab (Praluent®)	443,83 €	
	Moyenne anti-PCSK9	497,11 €	5 965,32 €
	Moyenne statine + anti-PCSK9	501,88 €	6 022,56 €
	Moyenne statine + ézétimibe + anti-PCSK9	524,99 €	6 299,88 €

Tableau 6: Prix des traitements mensuels et annuels par patient (prix du Journal Officiel 2022)

La différence de prix de traitement mensuel par médicament est significative. En effet, les statines en association sont presque 400% plus chères que les statines en monothérapie ; les

anti-PCSK9 en association sont presque 2100% plus chers que les statines en association. On a donc observé une disparité de prix remarquable entre les différents traitements proposés actuellement.

4. Efficience des traitements (voir tableau 16 annexe)

L'efficience des traitements varie significativement.

En effet, le médicament le plus efficient est la statine de haute intensité en monothérapie avec un coût / % de réduction **LDL** de 1,14€ et un coût / % de réduction de risque d'**AVC** moyen de 1,61€. Le médicament le moins efficient est l'anti-PCSK9 en monothérapie avec un coût / % de réduction **LDL** de 99,42€ et un coût / % de réduction de risque d'**AVC** moyen de 139,70€.

5. Coût annuel de la prise en charge de l'AVC ischémique en France (voir tableaux 17-22 annexes)

Le coût annuel de prise en charge de l'AVC ischémique total en France est de 5,7Md€, les patients ayant fait un AVC dans les 12 derniers mois ont coûté 2,8Md€ et les patients post-AVC > 1 an ont coûté 2,9Md€.

Le coût annuel de prise en charge des AVC avec séquelles légères est de 740M€, le coût des AVC avec séquelles modérées est de 760M€ et le coût des AVC avec séquelles sévères est de 3,1Md€. Le coût de prise en charge des AVC mortels est de 1Md€.

6. Coût annuel du traitement de l'hypercholestérolémie en France

a) Coût annuel pour les patients traités (voir tableau 23 annexe)

Le coût annuel (pour la Sécurité Sociale) de prise en charge médicamenteuse des patients hypercholestérolémiques recevant actuellement un traitement est de 141M€ :

- 3M€ pour la catégorie de risque faible
- 21,5M€ pour la catégorie de risque moyenne

- 4,3M€ pour la catégorie de risque haute
- 112,6M€ pour la catégorie de risque très haute

La catégorie de risque très haute représente presque 80% des dépenses de traitement hypolipémiant en France, avec les patients traités par association PCSK9 représentant plus de 37% des dépenses globales (toutes catégories) alors qu'ils ne représentent que seulement 0,75% des patients hypercholestérolémiques.

b) Coût annuel potentiel pour les patients non traités (voir tableau 24 annexe)

Le coût annuel potentiel (pour la Sécurité Sociale) de prise en charge médicamenteuse des patients hypercholestérolémiques ne recevant actuellement aucun traitement serait de 2,1Md€ :

- 50M€ pour la catégorie de risque faible
- 140M€ pour la catégorie de risque moyenne
- 200M€ pour la catégorie de risque haute
- 1,7Md€ pour la catégorie de risque très haute

7. Détermination de l'impact de l'instauration d'un traitement chez les patients non traités (voir tableau 25 annexe)

Le pourcentage global de réduction de risque d'AVC après instauration de traitement chez les non traités est de 34,95%, avec un nouveau coût de prise en charge de l'AVC de 3,7Md€ au lieu des 5,7Md€ actuels. Il faut cependant rajouter à cela le coût d'instauration de traitement chez les non traités de 2Md€. Le nouveau coût potentiel de prévention et de prise en charge de l'AVC serait donc de 5,8Md€ avec un coût supplémentaire de 87M€ la première année.

En cas d'instauration de traitement dans toutes les catégories de risque hormis la catégorie faible (car il n'existe qu'un risque extrêmement faible d'AVC chez les non traités de cette

catégorie), le coût de prise en charge de l'AVC passe de 5,7Md€ à 3,6Md€. Avec le rajout du coût de l'instauration de traitements chez les non traités, le nouveau coût potentiel de prévention et de prise en charge de l'AVC serait de 5,6Md€, soit une économie de 67M€ la première année.

E. Discussion

1. Retombées économiques et médicales

Il faut noter que le coût supplémentaire sera majoritairement la première année. Avec la baisse des AVC et des complications associées les années suivantes, les dépenses seront fortement réduites par rapport au coût actuel de prise en charge et permettront de voir des économies très rapidement.

L'instauration de traitement chez les patients hypercholestérolémiques non traités entraînerait un coût supplémentaire annuel initial pour la Sécurité Sociale de 87M€. En revanche, la réduction du risque de survenue d'AVC baisserait de 35%, on observerait donc logiquement une réduction significative des AVC dans les années à venir ce que réduira d'autant plus le coût de prise en charge de la sécurité sociale.

Il y aurait aussi des répercussions sur les coûts périphériques de l'AVC. A titre d'exemple, il est estimé que la dépression affecte 30% des victimes d'AVC et représente donc une économie potentiellement significative en cas de réduction de l'incidence des AVC.

La réduction du nombre d'AVC ne réduirait pas seulement les coûts. 25% des AVC ont lieu avant l'âge de 65 ans. Ceci veut dire que plus de 5000 personnes de moins de 65 ans par an font des AVC sévères avec perte d'activité (incidence) et près de 20 000 personnes de moins de 65 ans vivent avec ces séquelles invalidantes au quotidien (prévalence). Ces personnes en âge de travailler ne peuvent plus payer de charges sociales ni contribuer à la sécurité sociale, ce qui engendre des frais supplémentaires. En effet, cette baisse d'AVC limiterait les séquelles

invalidantes et la perte d'autonomie tout en favorisant la rétention d'emploi et la contribution aux charges sociales et impôts.

Avec la baisse d'incidence des AVC (et à terme de prévalence), on verrait donc non seulement une baisse des coûts de prise en charge mais aussi l'augmentation des contributions à la Sécurité Sociale.

Hormis les effets directs et tangibles sur l'AVC, la réduction des taux de LDL-c dans la population hypercholestérolémique baisserait également le risque de survenue et les coûts associés de pathologies périphériques comme les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde et pathologies vasculaires, qui influent notamment sur le risque d'AVC hémorragique) et les complications de l'obésité.

Le traitement efficace par statines et associations réduirait la nécessité de prescrire des anti-PCSK9 (hormis l'hypercholestérolémie familiale qui nécessitera toujours ces traitements) et réduira donc de façon conséquente les dépenses.

N'oubliant bien sûr pas les patients, les retombées ne seraient pas seulement économiques. D'un point de vue médical, la qualité de vie des patients traités serait nettement améliorée avec une baisse notable des complications de l'hypercholestérolémie

Sans parler de l'instauration de traitement chez les non traités, juste en traitant plus efficacement les patients prenant déjà des hypolipémiants, il serait possible de réduire considérablement le risque de survenue d'AVC. Avec un taux d'observance proche de 30% actuellement, il serait possible de voir des résultats significatifs à court terme avec une éducation thérapeutique et un suivi appropriés.

2. Considérations

a) Faisabilité

Si le scénario d'une baisse significative immédiate des coûts pour la Sécurité Sociale est possible, il reste indéniablement optimiste. En effet, l'observance est un point primordial dans

la prise en charge efficace des pathologies chroniques et elle est historiquement basse pour les hypolipémiants et l'hypercholestérolémie. Chez les patients traités actuellement, seuls 30,8% d'entre eux prennent leur traitement de façon optimale. En toute objectivité, il est donc fort probable que l'on rencontre initialement un niveau d'observance similaire chez les patients non traités à qui on instaurerait un nouveau traitement.

Si les statines et leurs associations restent les plus efficaces en termes de coût/efficacité, leur observance laisse à désirer par rapport aux anti-PCSK9. En effet seuls 50% des patients sous statines sont observants après 12 mois [215] (70% des patients sont observants avec les associations [216]) alors que ce pourcentage monte à 90% pour les patients sous anti-PCSK9. [217] Ceci peut s'expliquer par la fréquence de prise (quotidienne vs mensuelle/bimensuelle respectivement) et les effets indésirables qui sont plus fréquents pour les statines [218]. Cela peut venir également du fait que les patients prenant une association ou un anti-PCSK9 sont à haut risque cardiovasculaire (les patients à haut risque sont généralement plus observants). Le problème des traitements hypolipémiants (et chroniques en général) est que les effets bénéfiques sont à long terme et rarement visibles tandis que les éventuels effets indésirables sont quotidiens et rapidement perceptibles. Une éducation thérapeutique à l'initiation du traitement ainsi que pendant le suivi est donc primordial pour assurer une bonne observance au long terme.

Pour pallier ce manque d'observance qui réduit significativement l'impact des traitements prescrits, il serait possible d'envisager plusieurs solutions. Il serait possible de mettre en place un système de remboursement basé sur l'atteinte des objectifs de cholestérol ou une observance optimale avérée.

Il s'agirait alors d'encourager l'observance avec des avantages ou alors pénaliser le manque :

- Positif : primes et aides supplémentaires si atteinte des objectifs de LDL-c ou observance optimale
- Négatif : fin du statut ALD si non observance pendant 2 trimestres consécutifs ou non atteinte des objectifs de LDL-c après 18 mois de traitement

Il existe déjà des méthodes comme le suivi d'adhérence électronique qui augmentent considérablement l'adhérence des patients.[219] Il faudrait voir par la suite le coût supplémentaire que sa mise en place apporterait et ses bénéfices à long terme.

b) Coût du traitement

Le prix du traitement de l'hypercholestérolémie va baisser dans les 5-10 prochaines années. En effet, les anti-PCSK9 vont pouvoir être génériqués dans les années à venir et leur prix va donc baisser de 40 à 60%.[220], [221] Si l'on considère que les anti-PCSK9 représentent actuellement 37% du coût global de traitement de l'hypercholestérolémie en France, la générication permettra de faire des économies considérables.

c) Données de l'étude

Hormis les données de ventes de médicaments (mises à jour annuellement et tirées directement des bases de données de l'assurance maladie), les données utilisées proviennent d'études datant d'entre 4 à 7 ans (par manque d'études épidémiologiques sur le sujet). De par la rareté des données épidémiologiques sur le cholestérol et son traitement en France, ces données viennent majoritairement de 3 études et les résultats peuvent donc comporter des biais. Cependant, étant donné que les statistiques des 20 dernières années sont relativement constantes, il est donc probable que les statistiques annuelles soient similaires.

Le calcul du nombre de patients sous le statut ALD a été potentiellement sous-estimé. En effet, la catégorie « athérosclérose » (celle qui a été utilisée pour les estimations) représente 413000 patients en France mais il existe aussi des patients hypercholestérolémiques dans plusieurs autres catégories (cardiopathie ischémique chronique, diabète de type 2, accident vasculaire cérébral et nombre d'autres). Il est donc possible et même probable que le nombre de patients en ALD soit supérieur à celui utilisé.

Enfin, les chiffres hyperboliques ont généralement été écartés en faveur d'estimations plus modestes (ex : 10% de récurrence d'AVC à 5 ans au lieu de 43%), il est donc possible que certains résultats soient sous-estimés.

3. Conclusion

Les traitements hypolipémiants disponibles actuellement sont efficaces mais leur observance laisse à désirer.

Dans les années à venir l'arsenal thérapeutique sera renforcé avec l'inclisiran, un nouvel anti-PCSK9 qui sera commercialisé sur le marché français dans les prochaines années.[222]

Si l'incidence de l'hypercholestérolémie est restée constante ces 20 dernières années, les complications (HTA/IDM, AVC, AOMI etc.) qui en découlent sont en augmentation. Il s'agit donc de traiter de façon efficace et pérenne cette pathologie afin de réduire le coût humain et économique associé à ces maladies invalidantes.

En plus des traitements médicamenteux, il faut recommander voire même prescrire l'activité physique et le respect des règles hygiéno-diététiques. Il permet à la fois de réduire les taux de LDL-c mais aussi le risque de survenue de beaucoup d'autres pathologies (HTA, diabète etc.) et par la même occasion de réduire les dépenses de la Sécurité Sociale.

Conclusion

Avec un déficit annuel de 33,5Md€ en 2021[223], la Sécurité Sociale est un système de santé fabuleux que nous n'avons plus les moyens de financer. Afin de sauvegarder cette institution, garant du droit universel à la santé, il est du devoir de ses bénéficiaires mais aussi de l'État de faire preuve de responsabilité. Ceci passe avant tout par un traitement adapté et efficace, avec une observance correcte pour les patients et la mise en place d'un plan de prévention fort par les agences gouvernementales de santé et plus une prise en charge favorisant disproportionnellement une approche curative.

L'éducation thérapeutique pour le patient, à la fois sur sa pathologie et ses traitements est primordiale. En effet, trop peu de patients avec des pathologies chroniques comprennent leur pathologie et encore moins prennent leurs traitements de façon adéquate. Ceci réduit drastiquement l'instauration d'un traitement et son observance au long terme (d'où le

nombre étonnamment bas de patients hypercholestérolémiques traités et la très faible observance de ceux qui le sont).

L'État joue un rôle de responsable économique et fiscal de la santé en France, il lui revient donc aussi de trouver des moyens efficaces à long terme pour réduire l'impact de ces coûts. Les traitements préventifs seront toujours moins chers que les traitements curatifs (ex : vaccin vs hospitalisation). Il est donc essentiel de prévenir l'apparition ou du moins l'aggravation des maladies et plus seulement les soigner. Le cas contraire entraînant dans les années à venir un système de santé surendetté et insoutenable à long terme.

Dans le cas de l'hypercholestérolémie en France, les outils sont déjà là, disponibles depuis plusieurs décennies et leur utilisation efficace et efficiente permettrait dans les années à venir de non seulement réduire de façon considérable les dépenses annuelles, mais aussi réduire la charge de travail du personnel soignant et améliorer significativement la qualité de vie des patients affectés.

Bibliographie

- [1] PubChem, « Cholesterol ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5997> (consulté le 26 avril 2022).
- [2] P. J. Espenshade, « Cholesterol Synthesis and Regulation », in *Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition)*, W. J. Lennarz et M. D. Lane, Éd. Waltham: Academic Press, 2013, p. 516-520. doi: 10.1016/B978-0-12-378630-2.00070-0.
- [3] L. V. Furtado, R. I. Kelley, et J. M. Opitz, « Disorders of sterol biosynthesis », *Translational Science of Rare Diseases*, vol. 1, n° 2, p. 145-182, janv. 2016, doi: 10.3233/TRD-160004.
- [4] L. de Oliveira Andrade, « Understanding the role of cholesterol in cellular biomechanics and regulation of vesicular trafficking: The power of imaging », *BSI*, vol. 5, n° s1, p. S101-S117, déc. 2016, doi: 10.3233/BSI-160157.
- [5] P. L. Yeagle, « Cholesterol and the cell membrane », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes*, vol. 822, n° 3, p. 267-287, déc. 1985, doi: 10.1016/0304-4157(85)90011-5.
- [6] W. J. Van Blitterswijk, R. P. Van Hoeven, et B. W. Van Der Meer, « Lipid structural order parameters (reciprocal of fluidity) in biomembranes derived from steady-state fluorescence polarization measurements », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 644, n° 2, p. 323-332, juin 1981, doi: 10.1016/0005-2736(81)90390-4.
- [7] R. A. Demel et B. De Kruffyff, « The function of sterols in membranes », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes*, vol. 457, n° 2, p. 109-132, oct. 1976, doi: 10.1016/0304-4157(76)90008-3.
- [8] J. R. Silvius, « Role of cholesterol in lipid raft formation: lessons from lipid model systems », *Biochim Biophys Acta*, vol. 1610, n° 2, p. 174-183, mars 2003, doi: 10.1016/s0005-2736(03)00016-6.
- [9] B. Ramstedt et J. P. Slotte, « Membrane properties of sphingomyelins », *FEBS Lett*, vol. 531, n° 1, p. 33-37, oct. 2002, doi: 10.1016/s0014-5793(02)03406-3.
- [10] L. J. Pike, « Rafts defined: a report on the Keystone symposium on lipid rafts and cell function », *Journal of Lipid Research*, vol. 47, n° 7, p. 1597-1598, juill. 2006, doi: 10.1194/jlr.E600002-JLR200.
- [11] K. Simons et W. L. C. Vaz, « Model systems, lipid rafts, and cell membranes », *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, vol. 33, p. 269-295, 2004, doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.141803.
- [12] R. E. Brown, « Sphingolipid organization in biomembranes: what physical studies of model membranes reveal », *J Cell Sci*, vol. 111 (Pt 1), p. 1-9, janv. 1998, doi: 10.1242/jcs.111.1.1.
- [13] A. Pralle, P. Keller, E. L. Florin, K. Simons, et J. K. Hörber, « Sphingolipid-cholesterol rafts diffuse as small entities in the plasma membrane of mammalian cells », *J Cell Biol*, vol. 148, n° 5, p. 997-1008, mars 2000, doi: 10.1083/jcb.148.5.997.
- [14] K. Simons et E. Ikonen, « Functional rafts in cell membranes », *Nature*, vol. 387, n° 6633, p. 569-572, juin 1997, doi: 10.1038/42408.
- [15] F. V. Laethem et O. Leo, « Membrane Lipid Rafts: New Targets for Immunoregulation », *Current Molecular Medicine*, vol. 2, n° 6, p. 557-570.
- [16] G. R. Chichili et W. Rodgers, « Cytoskeleton-membrane interactions in membrane raft structure », *Cell Mol Life Sci*, vol. 66, n° 14, p. 2319-2328, juill. 2009, doi: 10.1007/s00018-009-

0022-6.

- [17] J. P. Holst, O. P. Soldin, T. Guo, et S. J. Soldin, « Steroid hormones: relevance and measurement in the clinical laboratory », *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 24, n° 1, p. 105-118, mars 2004, doi: 10.1016/j.cl.2004.01.004.
- [18] V. W. Rodwell, Bender, David A, Botham, Kathleen M, Kennelly, Peter J, et Weil, P. Anthony, *Harper's illustrated biochemistry*. 2018.
- [19] M. Ibrahim-Ouali, « Synthesis of pentacyclic steroids », *Steroids*, vol. 73, n° 8, p. 775-797, sept. 2008, doi: 10.1016/j.steroids.2008.04.005.
- [20] A. H. Payne et D. B. Hales, « Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones », *Endocrine Reviews*, vol. 25, n° 6, p. 947-970, déc. 2004, doi: 10.1210/er.2003-0030.
- [21] W. L. Miller et R. J. Auchus, « The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders », *Endocr Rev*, vol. 32, n° 1, p. 81-151, févr. 2011, doi: 10.1210/er.2010-0013.
- [22] S. Ramamoorthy et J. A. Cidlowski, « Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease », *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 42, n° 1, p. 15-31, févr. 2016, doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002.
- [23] Cleveland Clinic, « Androgens: Function, Measurement and Related Disorders », *Cleveland Clinic*. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22002-androgens> (consulté le 4 mai 2022).
- [24] F. F. G. Rommerts, « Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions », in *Testosterone: Action - Deficiency - Substitution*, E. Nieschlag et H. M. Behre, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998, p. 1-31. doi: 10.1007/978-3-642-72185-4_1.
- [25] L. Li, B. R. Zirkin, et V. Papadopoulos, « Leydig Cell Androgen Synthesis », in *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)*, M. K. Skinner, Éd. Oxford: Academic Press, 2018, p. 215-221. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64583-X.
- [26] J. Cui, Y. Shen, et R. Li, « Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain », *Trends Mol Med*, vol. 19, n° 3, p. 197-209, mars 2013, doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007.
- [27] W. Stillwell, « Chapter 20 - Bioactive Lipids », in *An Introduction to Biological Membranes (Second Edition)*, W. Stillwell, Éd. Elsevier, 2016, p. 453-478. doi: 10.1016/B978-0-444-63772-7.00020-8.
- [28] R. Barakat, O. Oakley, H. Kim, J. Jin, et C. J. Ko, « Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function », *BMB Rep*, vol. 49, n° 9, p. 488-496, sept. 2016, doi: 10.5483/BMBRep.2016.49.9.141.
- [29] A. F. Hofmann, « The function of bile salts in fat absorption. The solvent properties of dilute micellar solutions of conjugated bile salts », *Biochem J*, vol. 89, n° 1, p. 57-68, oct. 1963.
- [30] S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf, L. Verlinden, et G. Carmeliet, « Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects », *Physiol Rev*, vol. 96, n° 1, p. 365-408, janv. 2016, doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- [31] E. E. Abali, S. D. Cline, Franklin, David S, Viselli, Susan, et D. R. Ferrier, *Biochemistry*. Wolters Kluwer, 2021.
- [32] A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, et H. B. D. Valle, *Overview of Vitamin D*. National Academies Press (US), 2011. Consulté le: 1 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>
- [33] D. D. Bikle, « Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action », in

- Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trence, et D. P. Wilson, Éd. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Consulté le: 1 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- [34] Y. Ohyama et T. Shinki, « Subchapter 97A - Calcitriol », in *Handbook of Hormones*, Y. Takei, H. Ando, et K. Tsutsui, Éd. San Diego: Academic Press, 2016, p. 548-e97A-5. doi: 10.1016/B978-0-12-801028-0.00236-1.
- [35] S. Sitaula et T. P. Burris, « Cholesterol and Other Steroids », in *Encyclopedia of Cell Biology*, R. A. Bradshaw et P. D. Stahl, Éd. Waltham: Academic Press, 2016, p. 173-179. doi: 10.1016/B978-0-12-394447-4.10021-5.
- [36] A. Jeong, K. F. Suazo, W. G. Wood, M. D. Distefano, et L. Li, « Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease », *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 53, n° 3, p. 279-310, mai 2018, doi: 10.1080/10409238.2018.1458070.
- [37] N. M. F. S. A. Cerqueira *et al.*, « Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview », *Biochemistry*, vol. 55, n° 39, p. 5483-5506, oct. 2016, doi: 10.1021/acs.biochem.6b00342.
- [38] H. Diao, N. Chen, K. Wang, F. Zhang, Y.-H. Wang, et R. Wu, « Biosynthetic Mechanism of Lanosterol: A Completed Story », *ACS Catal.*, vol. 10, n° 3, p. 2157-2168, févr. 2020, doi: 10.1021/acscatal.9b05221.
- [39] M. A. Lasunción, C. Martín-Sánchez, A. Canfrán-Duque, et R. Busto, « Post-lanosterol biosynthesis of cholesterol and cancer », *Curr Opin Pharmacol*, vol. 12, n° 6, p. 717-723, déc. 2012, doi: 10.1016/j.coph.2012.07.001.
- [40] P. J. Espenshade et A. L. Hughes, « Regulation of sterol synthesis in eukaryotes », *Annu Rev Genet*, vol. 41, p. 401-427, 2007, doi: 10.1146/annurev.genet.41.110306.130315.
- [41] M. R. McFarlane, G. Liang, et L. J. Engelking, « Insig Proteins Mediate Feedback Inhibition of Cholesterol Synthesis in the Intestine », *J Biol Chem*, vol. 289, n° 4, p. 2148-2156, janv. 2014, doi: 10.1074/jbc.M113.524041.
- [42] H. Motoshima, B. J. Goldstein, M. Igata, et E. Araki, « AMPK and cell proliferation – AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer », *J Physiol*, vol. 574, n° Pt 1, p. 63-71, juill. 2006, doi: 10.1113/jphysiol.2006.108324.
- [43] K. R. Feingold, « Introduction to Lipids and Lipoproteins », in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trence, et D. P. Wilson, Éd. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Consulté le: 2 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
- [44] A. Jonas, « Lipoprotein structure », in *New Comprehensive Biochemistry*, vol. 36, Elsevier, 2002, p. 483-504. doi: 10.1016/S0167-7306(02)36020-4.
- [45] S. Rahmany et I. Jialal, « Biochemistry, Chylomicron », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 3 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545157/>
- [46] A. D. Cooper, « Hepatic uptake of chylomicron remnants », *J Lipid Res*, vol. 38, n° 11, p. 2173-2192, nov. 1997.
- [47] B. A. Griffin et C. J. Packard, « Metabolism of VLDL and LDL subclasses », *Curr Opin*

- Lipidol*, vol. 5, n° 3, p. 200-206, juin 1994, doi: 10.1097/00041433-199405030-00007.
- [48] J. Genest et P. Libby, « Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease », in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier., vol. 48, 2019, p. 960-982. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323463423000487>
- [49] E. V. Orlova, M. B. Sherman, W. Chiu, H. Mowri, L. C. Smith, et A. M. Gotto, « Three-dimensional structure of low density lipoproteins by electron cryomicroscopy », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 96, n° 15, p. 8420-8425, juill. 1999.
- [50] A. Kontush, M. Lindahl, M. Lhomme, L. Calabresi, M. J. Chapman, et W. S. Davidson, « Structure of HDL: Particle Subclasses and Molecular Components », in *High Density Lipoproteins: From Biological Understanding to Clinical Exploitation*, A. von Eckardstein et D. Kardassis, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2015, p. 3-51. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0_1.
- [51] S. Lund-Katz et M. C. Phillips, « High Density Lipoprotein Structure–Function and Role in Reverse Cholesterol Transport », *Subcell Biochem*, vol. 51, p. 183-227, 2010, doi: 10.1007/978-90-481-8622-8_7.
- [52] K. Schmidt, A. Noureen, F. Kronenberg, et G. Utermann, « Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) », *J Lipid Res*, vol. 57, n° 8, p. 1339-1359, août 2016, doi: 10.1194/jlr.R067314.
- [53] R. C. Maranhão, P. O. Carvalho, C. C. Strunz, et F. Pileggi, « Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications », *Arq Bras Cardiol*, vol. 103, n° 1, p. 76-84, juill. 2014, doi: 10.5935/abc.20140101.
- [54] E. Orsó et G. Schmitz, « Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies », *Clin Res Cardiol Suppl*, vol. 12, n° Suppl 1, p. 31-37, 2017, doi: 10.1007/s11789-017-0084-1.
- [55] J. Hoover-Plow et M. Huang, « Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets », *Metabolism*, vol. 62, n° 4, p. 479-491, avr. 2013, doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.024.
- [56] M. H. Dominiczak et M. J. Caslake, « Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications », *Ann Clin Biochem*, vol. 48, n° 6, p. 498-515, nov. 2011, doi: 10.1258/acb.2011.011111.
- [57] M. Mangaraj, R. Nanda, et S. Panda, « Apolipoprotein A-I: A Molecule of Diverse Function », *Indian J Clin Biochem*, vol. 31, n° 3, p. 253-259, juill. 2016, doi: 10.1007/s12291-015-0513-1.
- [58] G. R. Bayly, « CHAPTER 37 - Lipids and disorders of lipoprotein metabolism », in *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects (Third Edition)*, W. J. Marshall, M. Lapsley, A. P. Day, et R. M. Ayling, Éd. Churchill Livingstone, 2014, p. 702-736. doi: 10.1016/B978-0-7020-5140-1.00037-7.
- [59] J. Qu, C.-W. Ko, P. Tso, et A. Bhargava, « Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes », *Cells*, vol. 8, n° 4, p. 319, avr. 2019, doi: 10.3390/cells8040319.
- [60] F. Wang, A. B. Kohan, C.-M. Lo, M. Liu, P. Howles, et P. Tso, « Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism », *J Lipid Res*, vol. 56, n° 8, p. 1403-1418, août 2015, doi: 10.1194/jlr.R052753.
- [61] J. A. Hubacek, « Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology », *Gene*, vol. 592, n° 1, p. 193-199, oct. 2016, doi: 10.1016/j.gene.2016.07.070.
- [62] K. Nakajima, T. Nagamine, M. Q. Fujita, M. Ai, A. Tanaka, et E. Schaefer, « Chapter

Three - Apolipoprotein B-48: A Unique Marker of Chylomicron Metabolism », in *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 64, G. S. Makowski, Éd. Elsevier, 2014, p. 117-177. doi: 10.1016/B978-0-12-800263-6.00003-3.

[63] S. Devaraj, J. R. Semaan, et I. Jialal, « Biochemistry, Apolipoprotein B », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 5 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538139/>

[64] B. Ramms et P. L. S. M. Gordts, « Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism », *Curr Opin Lipidol*, vol. 29, n° 3, p. 171-179, juin 2018, doi: 10.1097/MOL.0000000000000502.

[65] A. Wolska *et al.*, « Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism », *Atherosclerosis*, vol. 267, p. 49-60, déc. 2017, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025.

[66] M.-R. Taskinen et J. Borén, « Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? », *Curr Atheroscler Rep*, vol. 18, n° 10, p. 59, oct. 2016, doi: 10.1007/s11883-016-0614-1.

[67] R. W. Mahley, « Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders », *J Mol Med (Berl)*, vol. 94, n° 7, p. 739-746, juill. 2016, doi: 10.1007/s00109-016-1427-y.

[68] B. G. Nordestgaard et A. Langsted, « Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology », *J Lipid Res*, vol. 57, n° 11, p. 1953-1975, nov. 2016, doi: 10.1194/jlr.R071233.

[69] J. L. Goldstein et M. S. Brown, « The LDL receptor », *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 29, n° 4, p. 431-438, avr. 2009, doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179564.

[70] J. L. Goldstein, R. A. DeBose-Boyd, et M. S. Brown, « Protein sensors for membrane sterols », *Cell*, vol. 124, n° 1, p. 35-46, janv. 2006, doi: 10.1016/j.cell.2005.12.022.

[71] B. Van de Sluis, M. Wijers, et J. Herz, « News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1 », *Curr Opin Lipidol*, vol. 28, n° 3, p. 241-247, juin 2017, doi: 10.1097/MOL.0000000000000411.

[72] B. L. Trigatti, « SR-B1 and PDZK1: partners in HDL regulation », *Curr Opin Lipidol*, vol. 28, n° 2, p. 201-208, avr. 2017, doi: 10.1097/MOL.0000000000000396.

[73] S. Wang et J. D. Smith, « ABCA1 and nascent HDL biogenesis », *Biofactors*, vol. 40, n° 6, p. 547-554, déc. 2014, doi: 10.1002/biof.1187.

[74] A. Baldán, P. Tarr, R. Lee, et P. A. Edwards, « ATP-binding cassette transporter G1 and lipid homeostasis », *Curr Opin Lipidol*, vol. 17, n° 3, p. 227-232, juin 2006, doi: 10.1097/01.mol.0000226113.89812.bb.

[75] S. Kidambi et S. B. Patel, « Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: a review », *Xenobiotica*, vol. 38, n° 7-8, p. 1119-1139, juill. 2008, doi: 10.1080/00498250802007930.

[76] L. Jia, J. L. Betters, et L. Yu, « Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport », *Annu Rev Physiol*, vol. 73, p. 239-259, 2011, doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142233.

[77] J. R. Mead, S. A. Irvine, et D. P. Ramji, « Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease », *J Mol Med (Berl)*, vol. 80, n° 12, p. 753-769, déc. 2002, doi: 10.1007/s00109-002-0384-9.

[78] G. Olivecrona, « Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism », *Curr Opin Lipidol*, vol. 27, n° 3, p. 233-241, juin 2016, doi: 10.1097/MOL.0000000000000297.

[79] J. Kobayashi, K. Miyashita, K. Nakajima, et H. Mabuchi, « Hepatic Lipase: a

Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism », *J Atheroscler Thromb*, vol. 22, n° 10, p. 1001-1011, 2015, doi: 10.5551/jat.31617.

[80] J. E. Yu, S.-Y. Han, B. Wolfson, et Q. Zhou, « The Role of Endothelial Lipase in Lipid Metabolism, Inflammation, and Cancer », *Histol Histopathol*, vol. 33, n° 1, p. 1-10, janv. 2018, doi: 10.14670/HH-11-905.

[81] L. Ahsan *et al.*, « Chapter 7 - Role of Lecithin: Cholesterol Acyltransferase in HDL Metabolism and Atherosclerosis », in *The HDL Handbook (Second Edition)*, T. Komoda, Éd. Boston: Academic Press, 2014, p. 159-194. doi: 10.1016/B978-0-12-407867-3.00007-X.

[82] A. Ossoli, S. Simonelli, C. Vitali, G. Franceschini, et L. Calabresi, « Role of LCAT in Atherosclerosis », *J Atheroscler Thromb*, vol. 23, n° 2, p. 119-127, 2016, doi: 10.5551/jat.32854.

[83] T.-Y. Chang, B.-L. Li, C. C. Y. Chang, et Y. Urano, « Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferases », *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 297, n° 1, p. E1-E9, juill. 2009, doi: 10.1152/ajpendo.90926.2008.

[84] M. A. Rogers, J. Liu, B.-L. Song, B.-L. Li, C. C. Y. Chang, et T.-Y. Chang, « Acyl-CoA:cholesterol acyltransferases (ACATs/SOATs): enzymes with multiple sterols as substrates and as activators », *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 151, p. 102-107, juill. 2015, doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.008.

[85] H. Mabuchi, A. Nohara, et A. Inazu, « Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors », *Mol Cells*, vol. 37, n° 11, p. 777-784, nov. 2014, doi: 10.14348/molcells.2014.0265.

[86] N. A. Abumrad et N. O. Davidson, « Role of the gut in lipid homeostasis », *Physiol Rev*, vol. 92, n° 3, p. 1061-1085, juill. 2012, doi: 10.1152/physrev.00019.2011.

[87] T. Kindel, D. M. Lee, et P. Tso, « The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons », *Atheroscler Suppl*, vol. 11, n° 1, p. 11-16, juin 2010, doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2010.03.003.

[88] M. M. Hussain, « Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation », *Curr Opin Lipidol*, vol. 25, n° 3, p. 200-206, juin 2014, doi: 10.1097/MOL.0000000000000084.

[89] S. Dash, C. Xiao, C. Morgantini, et G. F. Lewis, « New Insights into the Regulation of Chylomicron Production », *Annu Rev Nutr*, vol. 35, p. 265-294, 2015, doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034338.

[90] A. J. Hooper, J. R. Burnett, et G. F. Watts, « Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein », *Circ Res*, vol. 116, n° 1, p. 193-205, janv. 2015, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304637.

[91] S. Tiwari et S. A. Siddiqi, « Intracellular Trafficking and Secretion of VLDL », *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 32, n° 5, p. 1079-1086, mai 2012, doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241471.

[92] G. M. Dallinga-Thie *et al.*, « The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight », *Atherosclerosis*, vol. 211, n° 1, p. 1-8, juill. 2010, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.027.

[93] M. S. Brown, A. Radhakrishnan, et J. L. Goldstein, « Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap », *Annu Rev Biochem*, vol. 87, p. 783-807, juin 2018, doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-011852.

[94] J. L. Goldstein et M. S. Brown, « A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins », *Cell*, vol. 161, n° 1, p. 161-172, mars 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.

[95] J. D. Horton, J. C. Cohen, et H. H. Hobbs, « Molecular biology of PCSK9: its role in LDL

- metabolism », *Trends Biochem Sci*, vol. 32, n° 2, p. 71-77, févr. 2007, doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
- [96] R. S. Rosenson *et al.*, « Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport », *Circulation*, vol. 125, n° 15, p. 1905-1919, avr. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589.
- [97] B. Bagheri, A. Alikhani, H. Mokhtari, et M. Rasouli, « Esterification of HDL-cholesterol is Decreased in Diabetes Mellitus and CAD and Enhanced Following Treatment with Statins », *Med Arch*, vol. 72, n° 3, p. 197-201, juin 2018, doi: 10.5455/medarh.2018.72.197-201.
- [98] K.-A. Rye et P. J. Barter, « Cardioprotective functions of HDLs1 », *J Lipid Res*, vol. 55, n° 2, p. 168-179, févr. 2014, doi: 10.1194/jlr.R039297.
- [99] A. Bailey et S. S. Mohiuddin, « Biochemistry, High Density Lipoprotein », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 13 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/>
- [100] K. J. Moore, K. J. Rayner, Y. Suárez, et C. Fernández-Hernando, « The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism », *Annu Rev Nutr*, vol. 31, p. 49-63, août 2011, doi: 10.1146/annurev-nutr-081810-160756.
- [101] Y. Zhao, T. J. Van Berkel, et M. Van Eck, « Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions », *Curr Opin Lipidol*, vol. 21, n° 5, p. 441-453, oct. 2010, doi: 10.1097/MOL.0b013e32833dedaa.
- [102] M. Lee-Rueckert, J. C. Escola-Gil, et P. T. Kovanen, « HDL functionality in reverse cholesterol transport--Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease », *Biochim Biophys Acta*, vol. 1861, n° 7, p. 566-583, juill. 2016, doi: 10.1016/j.bbali.2016.03.004.
- [103] A. R. Tall, « Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins », *J Intern Med*, vol. 263, n° 3, p. 256-273, mars 2008, doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01898.x.
- [104] H. K. Siddiqi, D. Kiss, et D. Rader, « HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach », *Curr Opin Cardiol*, vol. 30, n° 5, p. 536-542, sept. 2015, doi: 10.1097/HCO.0000000000000211.
- [105] T. J. Marquart, R. M. Allen, D. S. Ory, et Á. Baldán, « miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, n° 27, p. 12228-12232, juill. 2010, doi: 10.1073/pnas.1005191107.
- [106] J. Y. L. Chiang, « Bile Acid Metabolism and Signaling », *Compr Physiol*, vol. 3, n° 3, p. 1191-1212, juill. 2013, doi: 10.1002/cphy.c120023.
- [107] A. Di Ciaula *et al.*, « Bile Acid Physiology », *Ann Hepatol*, vol. 16, n° Suppl. 1: s3-105., p. s4-s14, nov. 2017, doi: 10.5604/01.3001.0010.5493.
- [108] J. Y. L. Chiang, « Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms », *J Hepatol*, vol. 40, n° 3, p. 539-551, mars 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2003.11.006.
- [109] L. P. Smith, M. Nierstenhoefer, S. W. Yoo, A. S. Penzias, E. Tobiasch, et A. Usheva, « The Bile Acid Synthesis Pathway Is Present and Functional in the Human Ovary », *PLoS One*, vol. 4, n° 10, p. e7333, oct. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0007333.
- [110] L. R. Engelking, « Chapter 62 - Bile Acids », in *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry (Third Edition)*, L. R. Engelking, Éd. Boston: Academic Press, 2015, p. 397-405. doi: 10.1016/B978-0-12-391909-0.50062-1.
- [111] P. A. Dawson, « Chapter 64 - Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation », in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ninth Edition)*, M. Feldman, L. S.

- Friedman, et L. J. Brandt, Éd. Philadelphia: W.B. Saunders, 2010, p. 1075-1088.e2. doi: 10.1016/B978-1-4160-6189-2.00064-0.
- [112] P. Fickert et P. A. Dawson, « Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation », in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 11th éd., vol. 64, Elsevier, 2021, p. 1001-1015.e2. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323609623000643>
- [113] H. E. Karpen et S. J. Karpen, « 95 - Bile Acid Metabolism During Development », in *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*, R. A. Polin, S. H. Abman, D. H. Rowitch, W. E. Benitz, et W. W. Fox, Éd. Elsevier, 2017, p. 913-929.e4. doi: 10.1016/B978-0-323-35214-7.00095-0.
- [114] D. M. Baker, S. L. Wang, D. J. Bell, C. A. Drevon, et R. A. Davis, « One or more labile proteins regulate the stability of chimeric mRNAs containing the 3'-untranslated region of cholesterol-7alpha -hydroxylase mRNA », *J Biol Chem*, vol. 275, n° 26, p. 19985-19991, juin 2000, doi: 10.1074/jbc.M002351200.
- [115] N. B. Myant et K. A. Mitropoulos, « Cholesterol 7 alpha-hydroxylase », *J Lipid Res*, vol. 18, n° 2, p. 135-153, mars 1977.
- [116] J. Y. L. Chiang et J. M. Ferrell, « Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors », *Annu Rev Nutr*, vol. 39, p. 175-200, août 2019, doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124344.
- [117] J. Y. L. Chiang et J. M. Ferrell, « Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis », *Liver Research*, vol. 4, n° 2, p. 47-63, juin 2020, doi: 10.1016/j.livres.2020.05.001.
- [118] T. Claudel, B. Staels, et F. Kuipers, « The Farnesoid X Receptor », *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 25, n° 10, p. 2020-2030, oct. 2005, doi: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7.
- [119] P. Lefebvre, B. Cariou, F. Lien, F. Kuipers, et B. Staels, « Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation », *Physiological Reviews*, vol. 89, n° 1, p. 147-191, janv. 2009, doi: 10.1152/physrev.00010.2008.
- [120] H. Duboc, Y. Taché, et A. F. Hofmann, « The bile acid TGR5 membrane receptor: From basic research to clinical application », *Digestive and Liver Disease*, vol. 46, n° 4, p. 302-312, avr. 2014, doi: 10.1016/j.dld.2013.10.021.
- [121] T. W. H. Pols, L. G. Noriega, M. Nomura, J. Auwerx, et K. Schoonjans, « The Bile Acid Membrane Receptor TGR5: A Valuable Metabolic Target », *Dig Dis*, vol. 29, n° 1, p. 37-44, juin 2011, doi: 10.1159/000324126.
- [122] Z. Vaezi et A. Amini, « Familial Hypercholesterolemia », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 28 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>
- [123] H. Yanai et H. Yoshida, « Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis », *Glob Health Med*, vol. 3, n° 1, p. 15-23, févr. 2021, doi: 10.35772/ghm.2020.01078.
- [124] H. Mohan, *Textbook of pathology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013.
- [125] R. J. Frink, « The Beginnings. A Multicentric Disease (Chapter 1) », in *Inflammatory Atherosclerosis: Characteristics of the Injurious Agent*, Heart Research Foundation, 2002. Consulté le: 28 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2029/>
- [126] W. Insull, « The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment », *The American Journal of Medicine*, vol. 122, n° 1, p. S3-S14,

janv. 2009, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.

[127] S. Jebari-Benslaiman *et al.*, « Pathophysiology of Atherosclerosis », *Int J Mol Sci*, vol. 23, n° 6, p. 3346, mars 2022, doi: 10.3390/ijms23063346.

[128] E. Oikonomou, G. Latsios, G. Vogiatzi, et D. Tousoulis, « Chapter 1.3 - Atherosclerotic Plaque », in *Coronary Artery Disease*, D. Tousoulis, Éd. Academic Press, 2018, p. 31-41. doi: 10.1016/B978-0-12-811908-2.00003-9.

[129] E. Gaudio, G. Carpino, M. Grassi, et A. Musca, « [Morphological aspects of atherosclerosis lesion: past and present] », *Clin Ter*, vol. 157, n° 2, p. 135-142, avr. 2006.

[130] A. M. Gotto et J. A. Farmer, « Atherosclerosis: Pathogenesis, Morphology, and Risk Factors », in *Cardiovascular Medicine*, J. T. Willerson, H. J. J. Wellens, J. N. Cohn, et D. R. Holmes, Éd. London: Springer, 2007, p. 1593-1613. doi: 10.1007/978-1-84628-715-2_77.

[131] R. Klingenberg, M. Hasun, R. Corti, et T. F. Lüscher, « Clinical Manifestations of Atherosclerosis », in *Inflammation and Atherosclerosis*, G. Wick et C. Grundtman, Éd. Vienna: Springer, 2012, p. 39-58. doi: 10.1007/978-3-7091-0338-8_3.

[132] E. Teiger et A. Castaigne, « [Description and mechanisms of ischemia in atherosclerosis] », *Rev Prat*, vol. 49, n° 19, p. 2110-2116, déc. 1999.

[133] « Recommandations Dyslipidémies », VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html> (consulté le 14 novembre 2021).

[134] M. H. Davidson et V. P. Pulipati, « Dyslipidemia - Endocrine and Metabolic Disorders », *Merck Manuals Professional Edition*, août 2021, Consulté le: 24 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/dyslipidemia>

[135] B. A. Ference *et al.*, « Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel », *Eur Heart J*, vol. 38, n° 32, p. 2459-2472, août 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

[136] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration *et al.*, « Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials », *Lancet*, vol. 376, n° 9753, p. 1670-1681, nov. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

[137] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators *et al.*, « The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials », *Lancet*, vol. 380, n° 9841, p. 581-590, août 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

[138] F. L. J. Visseren *et al.*, « 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice », *European Heart Journal*, vol. 42, n° 34, p. 3227-3337, sept. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

[139] SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, « SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe », *European Heart Journal*, vol. 42, n° 25, p. 2439-2454, juill. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.

[140] SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, « SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions », *European Heart Journal*, vol. 42, n° 25, p. 2455-2467, juill. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.

[141] A. M. Gotto, « Management of dyslipidemia », *The American Journal of Medicine*, vol.

- 112, n° 8, Supplement 1, p. 10-18, juin 2002, doi: 10.1016/S0002-9343(02)01085-9.
- [142] N. J. Stone *et al.*, « 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults », *Circulation*, vol. 129, n° 25_suppl_2, p. S1-S45, juin 2014, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- [143] L. Kopin et C. J. Lowenstein, « Dyslipidemia », *Ann Intern Med*, vol. 167, n° 11, p. ITC81, déc. 2017, doi: 10.7326/AITC201712050.
- [144] D. Mozaffarian, « Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study », *Eur Heart J*, vol. 37, n° 13, p. 1079-1081, avr. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv595.
- [145] M. Chen *et al.*, « Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults », *Am J Clin Nutr*, vol. 104, n° 5, p. 1209-1217, nov. 2016, doi: 10.3945/ajcn.116.134460.
- [146] I.-M. Lee *et al.*, « Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy », *Lancet*, vol. 380, n° 9838, p. 219-229, juill. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
- [147] S. F. M. Chastin *et al.*, « How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies », *Br J Sports Med*, vol. 53, n° 6, p. 370-376, mars 2019, doi: 10.1136/bjsports-2017-097563.
- [148] H. Arem *et al.*, « Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship », *JAMA Intern Med*, vol. 175, n° 6, p. 959-967, juin 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0533.
- [149] W. E. Kraus *et al.*, « Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease », *Med Sci Sports Exerc*, vol. 51, n° 6, p. 1270-1281, juin 2019, doi: 10.1249/MSS.0000000000001939.
- [150] K. Maeda, Y. Noguchi, et T. Fukui, « The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis », *Preventive Medicine*, vol. 37, n° 4, p. 283-290, oct. 2003, doi: 10.1016/S0091-7435(03)00110-5.
- [151] N. C. Ward, G. F. Watts, et R. H. Eckel, « Statin Toxicity », *Circulation Research*, vol. 124, n° 2, p. 328-350, janv. 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
- [152] S. Mora et P. M. Ridker, « Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—Can C-Reactive Protein Be Used to Target Statin Therapy in Primary Prevention? », *American Journal of Cardiology*, vol. 97, n° 2, p. 33-41, janv. 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014.
- [153] P. M. Moriarty *et al.*, « Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial », *Journal of Clinical Lipidology*, vol. 9, n° 6, p. 758-769, nov. 2015, doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
- [154] Ž. Reiner, « Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: A clinical update », *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 23, n° 9, p. 799-807, sept. 2013, doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002.
- [155] P. J. Barter, G. Brandrup-Wognsen, M. K. Palmer, et S. J. Nicholls, « Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database », *Journal of Lipid Research*, vol. 51, n° 6, p. 1546-1553, juin 2010, doi: 10.1194/jlr.P002816.
- [156] A. V. Khera *et al.*, « Lipoprotein(a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy, and Residual Vascular Risk », *Circulation*, vol. 129, n° 6, p. 635-642, févr. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.

- [157] R. Collins *et al.*, « Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy », *Lancet*, vol. 388, n° 10059, p. 2532-2561, nov. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- [158] A. Gupta *et al.*, « Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): A randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase », *The Lancet*, vol. 389, mai 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
- [159] M. Law et A. R. Rudnicka, « Statin safety: a systematic review », *Am J Cardiol*, vol. 97, n° 8A, p. 52C-60C, avr. 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.010.
- [160] Z. A. Marcum, J. P. Vande Griend, et S. A. Linnebur, « FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults », *Am J Geriatr Pharmacother*, vol. 10, n° 4, p. 264-271, août 2012, doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002.
- [161] P. Dongiovanni *et al.*, « Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals », *J Hepatol*, vol. 63, n° 3, p. 705-712, sept. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006.
- [162] F. Mach *et al.*, « Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract », *European Heart Journal*, vol. 39, n° 27, p. 2526-2539, juill. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
- [163] N. Sattar *et al.*, « Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials », *Lancet*, vol. 375, n° 9716, p. 735-742, févr. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
- [164] D. D. Waters *et al.*, « Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes », *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, n° 2, p. 148-152, janv. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.042.
- [165] S. C. Palmer *et al.*, « HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, p. CD005019, janv. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD005019.pub4.
- [166] R. Agarwal, « Effects of statins on renal function », *Am J Cardiol*, vol. 97, n° 5, p. 748-755, mars 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.110.
- [167] R. Franssen, M. Vergeer, E. S. G. Stroes, et J. J. P. Kastelein, « Combination statin-fibrate therapy: safety aspects », *Diabetes Obes Metab*, vol. 11, n° 2, p. 89-94, févr. 2009, doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
- [168] « Résumé des caractéristiques du produit - CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68479386&typedoc=R#RcplIndicTherap> (consulté le 25 avril 2022).
- [169] VIDAL, « CRESTOR (Rosuvastatine) 10 mg cp pellic », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/crestor-10-mg-cp-pellic-20626.html> (consulté le 19 février 2022).
- [170] « Résumé des caractéristiques du produit - LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67931689&typedoc=R#RcplIndicTherap> (consulté le 25 avril 2022).
- [171] VIDAL, « LIPTRUZET (Atorvastatine/Ezétimibe) 10 mg/10 mg cp pellic », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/liptruzet-10-mg-10-mg-cp-pellic-149014.html> (consulté le 25 avril 2022).
- [172] O. Sizar, A. Nasserredin, et R. Talati, « Ezetimibe », in *StatPearls*, Treasure Island (FL):

StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 21 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/>

[173] D. Morrone *et al.*, « Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials », *Atherosclerosis*, vol. 223, n° 2, p. 251-261, août 2012, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.

[174] B. A. P. Phan, T. D. Dayspring, et P. P. Toth, « Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update », *Vasc Health Risk Manag*, vol. 8, p. 415-427, 2012, doi: 10.2147/VHRM.S33664.

[175] S. A. Hollingworth, R. Ostini, M. C. David, J. H. Martin, et S. E. Tett, « Ezetimibe: Use, costs, and adverse events in Australia », *Cardiovascular Therapeutics*, vol. 35, n° 1, p. 40-46, 2017, doi: 10.1111/1755-5922.12236.

[176] « Résumé des caractéristiques du produit - EZETROL 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60981789&typedoc=R> (consulté le 25 avril 2022).

[177] VIDAL, « Monographie EZETROL (Ezétimibe) 10 mg cp », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/ezetrol-10-mg-cp-20629.html> (consulté le 25 avril 2022).

[178] M. Abifadel *et al.*, « Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia », *Nat Genet*, vol. 34, n° 2, p. 154-156, juin 2003, doi: 10.1038/ng1161.

[179] G. D. Norata, G. Tibolla, et A. L. Catapano, « Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia », *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 54, p. 273-293, 2014, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.

[180] T. Nozue, « Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration », *J Atheroscler Thromb*, vol. 24, n° 9, p. 895-907, sept. 2017, doi: 10.5551/jat.RV17012.

[181] B. Pokhrel, W. C. Yuet, et S. N. Levine, « PCSK9 Inhibitors », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 30 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448100/>

[182] C. N. Hess, C. C. Low Wang, et W. R. Hiatt, « PCSK9 Inhibitors: Mechanisms of Action, Metabolic Effects, and Clinical Outcomes », *Annual Review of Medicine*, vol. 69, n° 1, p. 133-145, 2018, doi: 10.1146/annurev-med-042716-091351.

[183] M. S. Sabatine *et al.*, « Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 376, n° 18, p. 1713-1722, mai 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1615664.

[184] G. G. Schwartz *et al.*, « Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome », *N Engl J Med*, vol. 379, n° 22, p. 2097-2107, nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1801174.

[185] L. Cho *et al.*, « Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study », *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 30, n° 3, p. 297-304, juin 2016, doi: 10.1007/s10557-016-6655-4.

[186] A. Thedrez *et al.*, « Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With Identical Mutations Variably Express the LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Implications for the Efficacy of Evolocumab », *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 38, n° 3, p. 592-598, mars 2018, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310217.

[187] J. G. Robinson *et al.*, « Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events », *N Engl J Med*, vol. 372, n° 16, p. 1489-1499, avr. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501031.

[188] F. J. Raal *et al.*, « Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody

- evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials », *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, n° 13, p. 1278-1288, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.006.
- [189] A. F. G. Cicero, E. Tartagni, et S. Ertek, « Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data », *Expert Opin Drug Saf*, vol. 13, n° 8, p. 1023-1030, août 2014, doi: 10.1517/14740338.2014.932348.
- [190] A. F. Schmidt *et al.*, « PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study », *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, n° 2, p. 97-105, févr. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(16)30396-5.
- [191] « Résumé des caractéristiques du produit - REPATHA 140 mg, sol inj en stylo prérempli ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211126153915/anx_153915_fr.pdf
- [192] VIDAL, « REPATHA 140 mg sol inj en stylo prérempli », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/repatha-140-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-160935.html> (consulté le 19 février 2022).
- [193] « Bile Acid Resins or Sequestrants », in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Consulté le: 4 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548342/>
- [194] S. Djadjo et T. Bajaj, « Niacin », *StatPearls*, mars 2022, Consulté le: 5 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/38460>
- [195] V. S. Kamanna et M. L. Kashyap, « Mechanism of Action of Niacin », *American Journal of Cardiology*, vol. 101, n° 8, p. S20-S26, avr. 2008, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.029.
- [196] B. Staels, J. Dallongeville, J. Auwerx, K. Schoonjans, E. Leitersdorf, et J.-C. Fruchart, « Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism », *Circulation*, vol. 98, n° 19, p. 2088-2093, nov. 1998, doi: 10.1161/01.CIR.98.19.2088.
- [197] H. E. Bays, A. P. Tighe, R. Sadovsky, et M. H. Davidson, « Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications », *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 6, n° 3, p. 391-409, mars 2008, doi: 10.1586/14779072.6.3.391.
- [198] S. C. Gouloze, A. F. Cohen, et R. Rissmann, « Lomitapide », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 80, n° 2, p. 179-181, août 2015, doi: 10.1111/bcp.12612.
- [199] L. Masana Marín et N. Plana Gil, « Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties », *Clin Invest Arterioscler*, vol. 33 Suppl 1, p. 53-57, mai 2021, doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.012.
- [200] INSEE, « Population par sexe | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381466> (consulté le 8 juillet 2022).
- [201] INSEE, « Bilan démographique 2021 - Insee Première - 1889 ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136#figure1> (consulté le 8 juillet 2022).
- [202] J. Blacher *et al.*, « Prevalence and management of hypercholesterolemia in France, the Esteban observational study », *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, n° 50, p. e23445, déc. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000023445.
- [203] F. Mach *et al.*, « 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk », *European Heart Journal*, vol. 41, n° 1, p. 111-188, janv. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [204] D. G. Hackam et R. A. Hegele, « Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke », *Stroke*, vol. 50, n° 2, p. 537-541, févr. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023167.
- [205] « Légifrance - Le service public de la diffusion du droit ».

<https://www.legifrance.gouv.fr/> (consulté le 25 octobre 2022).

[206] E. Fery-Lemonnier, « La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France », *Rapport du Ministère de la Santé et des Sports*, juin 2009, [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avc_-_synthese_seule_rapport_final_-_vf.pdf?TSPD_101_R0=087dc22938ab20009932ba38339d221cfdeee6078cc980dc02075f86915d51c352b01f2eeee4eca6081d4f6266143000687530e3365feb9d3582ae562d9cda7f48ee916c4bf84b6dd972e611804e66e2f29e8528fa09360065da47ca01227467

[207] S. Allain, D. Naouri, C. De Peretti, et Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, « En France, les AVC sont plus fréquents, plus graves et moins souvent pris en charge en unité spécialisée pour les personnes les plus modestes », *Études et Résultats, DREES*, n° 1219, févr. 2022, [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-02/er1219_1.pdf

[208] C. Lecoffre, C. De Peretti, et A. Gabet, « L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014 », *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 5, févr. 2017, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/documents/article/l-accident-vasculaire-cerebral-en-france-patients-hospitalises-pour-avc-en-2014-et-evolutions-2008-2014#:~:text=R%C3%A9sultats%20%3A%20en%202014%2C%20110%20438,2%25%20pour%20les%20h%C3%A9morragies%20intrac%C3%A9r%C3%A9brales.>

[209] Inserm, « Accident vasculaire cérébral (AVC) », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/> (consulté le 10 juillet 2022).

[210] Inserm, « 5 ans après un AVC bien traité, quels sont les risques de récurrence ? », *Salle de presse | Inserm*, 23 mai 2018. <https://presse.inserm.fr/cinq-ans-apres-un-avc-bien-traite-quels-sont-les-risques-de-recidive/31458/> (consulté le 10 juillet 2022).

[211] G. de Pourville, « Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France », *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, vol. 8, n° 2, p. 161-168, févr. 2016, doi: 10.1016/S1878-6480(16)30330-5.

[212] Ameli, « Open Statines : base complète sur les dépenses de statines en 2021 | L'Assurance Maladie ». <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-statines-base-complete-depenses-statines-2021> (consulté le 21 juillet 2022).

[213] Ameli, « Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments en 2021 | L'Assurance Maladie ». <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-base-complete-depenses-medicaments-2021> (consulté le 3 août 2022).

[214] « Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2021 | L'Assurance Maladie », 2 mars 2023. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald> (consulté le 12 mars 2023).

[215] K. Tsioufis, J. M. Castellano Vázquez, G. Sykara, F. Mondello Malvestiti, et J. van Vugt, « Real-world Evidence for Adherence and Persistence with Atorvastatin Therapy », *Cardiol Ther*, vol. 10, n° 2, p. 445-464, déc. 2021, doi: 10.1007/s40119-021-00240-8.

[216] T. Umeda, A. Hayashi, G. Fujimoto, Y. Piao, N. Matsui, et S. Tokita, « Medication Adherence/Persistence and Demographics of Japanese Dyslipidemia Patients on Statin-Ezetimibe as a Separate Pill Combination Lipid-Lowering Therapy - An Observational Pharmacy Claims Database Study », *Circ J*, vol. 83, n° 8, p. 1689-1697, juill. 2019, doi: 10.1253/circj.CJ-18-1344.

[217] D. Nanchen *et al.*, « Effectiveness, Adherence, and Safety of Evolocumab in a Swiss

- Multicenter Prospective Observational Study », *Adv Ther*, vol. 39, n° 1, p. 504-517, janv. 2022, doi: 10.1007/s12325-021-01962-w.
- [218] C. Brosteaux, « Statines et effets indésirables musculaires », *Revue Médicale Suisse*, vol. 6, n° 239, p. 510-517, 2010.
- [219] A. H. Y. Chan, H. Foot, C. J. Pearce, R. Horne, J. M. Foster, et J. Harrison, « Effect of electronic adherence monitoring on adherence and outcomes in chronic conditions: A systematic review and meta-analysis », *PLOS ONE*, vol. 17, n° 3, p. e0265715, mars 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0265715.
- [220] VIDAL, « Quel prix et quel remboursement pour les médicaments génériques ? », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-generiques/medicaments-generiques-moins-chers.html> (consulté le 26 février 2022).
- [221] P. Lechat, « Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques », *Bull Acad Natl Med*, vol. 204, n° 8, p. 877-883, oct. 2020, doi: 10.1016/j.banm.2020.07.050.
- [222] « Novartis avec l'acquisition d'Inclisiran© affronte Sanofi et Amgen », *Décision & Stratégie Santé*. <https://www.decision-sante.com/medecine-pharmacie/novartis-avec-lacquisition-dinclisiran-affronte-sanofi-et-amgen-0> (consulté le 30 juin 2022).
- [223] « Loi du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 », *vie-publique.fr*. <https://www.vie-publique.fr/loi/281799-loi-de-financement-la-securite-sociale-2022-plfss-budget-secu> (consulté le 28 août 2022).

Annexes

Niveau de risque	Homme	Femme	Total %
Faible	41,30%	68,40%	55,20%
Moyen	40,30%	21,30%	30,50%
Haut	6,80%	1,30%	3,90%
Très Haut	11,70%	9,10%	10,30%

Tableau 7: Pourcentage de la population française par catégorie de risque

Hypercholestérolémie totale :

Niveau de risque	Homme	Femme	Moyenne
Faible	5,1%	4,9%	5,0%
Moyen	19,9%	27,7%	23,8%
Haut	96,1%	61,2%	78,7%
Très Haut	96,1%	98,1%	97,1%

Tableau 8: Taux d'hypercholestérolémie par catégorie de risque

Niveau de risque	Homme	Femme	Total par catégorie
Faible	0,69	1,17	1,86
Moyen	2,63	2,07	4,70
Haut	2,14	0,28	2,42
Très Haut	3,69	3,12	6,81
TOTAL	9,15	6,64	15,79

Tableau 9: Population hypercholestérolémique totale en France (en millions)

Patients hypercholestérolémique traitée :

Niveau de risque	Homme	Femme	Moyenne
Faible	0,90%	1,70%	1,40%
Moyen	11,50%	14,80%	12,70%
Haut	7,40%	6,20%	6,80%
Très Haut	24,40%	15,40%	20,50%

Tableau 10: Taux de traitement de l'hypercholestérolémie par catégorie de risque

Niveau de risque	Homme	Femme	TOTAL
Faible	0,03	0,08	0,11
Moyen	0,42	0,21	0,63
Haut	0,05	0,01	0,05
Très Haut	0,26	0,09	0,35
TOTAL	0,77	0,38	1,15

Tableau 11: Population française hypercholestérolémique traitée (en millions)

Population hypercholestérolémique non traitée :

Niveau de risque	Homme	Femme	Total M
Faible	0,66	1,10	1,75
Moyen	2,21	1,86	4,06
Haut	2,10	0,27	2,37
Très Haut	3,43	3,03	6,46
TOTAL	8,39	6,26	14,64

Tableau 12: Population française hypercholestérolémique non traitée (en millions)

Population hypercholestérolémique avec un traitement optimal :

Niveau de risque	Homme	Femme	Moyenne
Faible	33,7%	25,2%	29,5%
Moyen	27,3%	29,9%	28,6%
Haut	27,0%	17,2%	22,1%
Très Haut	43,4%	25,3%	34,4%

Tableau 13: Taux de patients avec un traitement optimal chez les patients hypercholestérolémiques traités

Niveau de risque	Homme	Femme	TOTAL
Faible	0,01	0,02	0,03
Moyen	0,12	0,06	0,18
Haut	0,01	0,00	0,01
Très Haut	0,11	0,02	0,14
TOTAL	0,25	0,11	0,36

Tableau 14: Population française hypercholestérolémique avec un traitement optimal (en millions)

Taux moyen LDL-c :

Niveau de risque	Homme	Femme	Moyenne
Faible	3,31	3,74	3,53
Moyen	3,59	3,17	3,38
Haut	3,65	4,42	4,04
Très Haut	3,18	3,56	3,37

Tableau 15: Taux moyen de LDL-c en France par catégorie de risque (en mmol/L)

Taux de réduction de LDL-c ; Réduction de risque AVC ; Efficience de traitement :

Traitement	Taux de réduction du LDL-c	Taux LDL après traitement Homme (mmol/L)	Taux LDL après traitement Femme (mmol/L)	Réduction risque AVC Homme	Réduction risque AVC Femme	Réduction risque AVC (moyenne)	€/ % de réduction LDL (ne change pas par catégorie)	€/ % de réduction AVC (moyenne)
Faible								
Statines d'intensité modérée	30%	2,32	2,62	19,9%	22,4%	21,2%	1,40 €	1,98 €
Statines de haute intensité	50%	1,66	1,87	33,1%	37,4%	35,3%	1,14 €	1,62 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	65%	1,16	1,31	43,0%	48,6%	45,8%	4,27 €	6,05 €
Anti-PCSK9	60%	1,32	1,50	39,7%	44,9%	42,3%	99,42 €	141,02 €
Association statine de haute intensité + anti-PCSK9	75%	0,83	0,94	49,7%	56,1%	52,9%	80,30 €	113,90 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe + anti-PCSK9	85%	0,50	0,56	56,3%	63,6%	59,9%	74,12 €	105,13 €
Moyen								
Statines d'intensité modérée	30%	2,51	2,22	21,5%	19,0%	20,3%		2,07 €
Statines de haute intensité	50%	1,80	1,59	35,9%	31,7%	33,8%		1,69 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	65%	1,26	1,11	46,7%	41,2%	43,9%		6,31 €
Anti-PCSK9	60%	1,44	1,27	43,1%	38,0%	40,6%		147,07 €
Association statine de haute intensité + anti-PCSK9	75%	0,90	0,79	53,9%	47,6%	50,7%		118,79 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	85%	0,54	0,48	61,0%	53,9%	57,5%		109,64 €

+ anti-PCSK9								
Haut								
Statines d'intensité modérée	30%	2,56	3,09	21,9%	26,5%	24,2%		1,73 €
Statines de haute intensité	50%	1,83	2,21	36,5%	44,2%	40,4%		1,42 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	65%	1,28	1,55	47,5%	57,5%	52,5%		5,29 €
Anti-PCSK9	60%	1,46	1,77	43,8%	53,0%	48,4%		123,20 €
Association statine de haute intensité + anti-PCSK9	75%	0,91	1,11	54,8%	66,3%	60,5%		99,51 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe + anti-PCSK9	85%	0,55	0,66	62,1%	75,1%	68,6%		91,84 €
Très Haut								
Statines d'intensité modérée	30%	2,23	2,49	19,1%	21,4%	20,2%		2,07 €
Statines de haute intensité	50%	1,59	1,78	31,8%	35,6%	33,7%		1,70 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	65%	1,11	1,25	41,3%	46,3%	43,8%		6,33 €
Anti-PCSK9	60%	1,27	1,42	38,2%	42,7%	40,4%		147,51 €
Association statine de haute intensité + anti-PCSK9	75%	0,80	0,89	47,7%	53,4%	50,6%		119,14 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe + anti-PCSK9	85%	0,48	0,53	54,1%	60,5%	57,3%		109,96 €

Tableau 16: Taux de réduction du LDL-c, réduction de risque de survenue d'AVC et l'efficacité de traitement (par traitement et catégorie de risque)

Coût de la prise en charge de l'AVC en France :

	Incidence AVC ischémique	Prévalence - Incidence AVC ischémique	Prévalence AVC ischémique
Nombre d'AVC ischémiques	112000	208000	320000
Mortalité à 30 jours	11760		11760
Mortalité à 1 an	25312		25312
Survie à 1 an	86688	208000	294688
AVC sans séquelles / légers	52013	124800	176813
AVC avec séquelles importantes	34675	83200	117875
AVC avec séquelles sans perte d'activité	13003	31200	44203
AVC avec perte d'activité	21672	52000	73672
Récidive à 5 ans	8669	20800	29469

Tableau 17: Statistiques sur l'AVC ischémique en France

Coût AVC avec séquelles légères				
12 premiers mois				
	Coût annuel	Incidence	Prévalence - Incidence	TOTAL (Prévalence)
Hospitalisation initiale	7 168,00 €	372 827 750,40 €		372 827 750,40 €
Patient autonome (65%)	4 233,00 €	143 110 618,56 €		143 110 618,56 €
Par année après la première année				
Patient autonome (65%)	2 796,00 €		226 811 520,00 €	226 811 520,00 €
TOTAL		515 938 368,96 €	226 811 520,00 €	742 749 888,96 €

Tableau 18: Coût annuel de prise en charge des AVC avec séquelles légères

Coût AVC avec séquelles modérées				
12 premiers mois				
	Coût annuel	Incidence	Prévalence - incidence	TOTAL (Prévalence)
Hospitalisation initiale	7 168,00 €	93 206 937,60 €		93 206 937,60 €
Handicap modéré (100%)	20 330,00 €	264 355 056,00 €		264 355 056,00 €
Par année après la première année				
ALD à domicile (100%)	8 398,00 €		262 017 600,00 €	262 017 600,00 €
Handicap modéré (100%)	4 452,00 €		138 902 400,00 €	138 902 400,00 €
TOTAL		357 561 993,60 €	400 920 000,00 €	758 481 993,60 €

Tableau 19: Coût annuel de prise en charge des AVC avec séquelles modérées

Coût AVC avec séquelles sévères				
12 premiers mois				
	Coût annuel	Incidence	Prévalence - incidence	TOTAL (Prévalence)
Hospitalisation initiale	7 168,00 €	155 344 896,00 €		155 344 896,00 €
Handicap sévère (100%)	30 977,00 €	671 333 544,00 €		671 333 544,00 €
Par année après la première année				
ALD à domicile (100%)	8 398,00 €		436 696 000,00 €	436 696 000,00 €
Handicap sévère (100%)	34 993,00 €		1 819 636 000,00 €	1 819 636 000,00 €
TOTAL		826 678 440,00 €	2 256 332 000,00 €	3 083 010 440,00 €

Tableau 20: Coût annuel de prise en charge des AVC avec séquelles sévères

Coût AVC mortels				
12 premiers mois				
	Coût annuel	30 jours	12 mois	TOTAL (Prévalence)
Hospitalisation initiale	7 168,00 €	7 024 640,00 €	181 436 416,00 €	188 461 056,00 €
AVC fatal (si décès pendant les 30 premiers jours)	6 035,00 €	70 971 600,00 €		70 971 600,00 €
Handicap sévère (si décès pendant 12 premiers mois)	30 977,00 €		784 089 824,00 €	784 089 824,00 €
TOTAL		77 996 240,00 €	965 526 240,00 €	1 043 522 480,00 €

Tableau 21: Coût annuel de prise en charge des AVC mortels

	Incidence	Prévalence - Incidence	TOTAL (Prévalence)
SOUS TOTAL	2 743 701 282,56 €	2 884 063 520,00 €	5 627 764 802,56 €
TOTAL + récurrence AVC par an (2%)	2 798 575 308,21 €	2 941 744 790,40 €	5 740 320 098,61 €

Tableau 22: Coût annuel total de prise en charge des AVC en France

Coût du traitement de l'hypercholestérolémie en France :

Traitement	Taux de patients prenant le traitement (catégorie)	Homme	Femme	Total
Faible (0% pop. ALD)				
Statines d'intensité modérée	100%	1 426 819,63 €	3 238 691,23 €	4 665 510,86 €
Sous Total		1 426 819,63 €	3 238 691,23 €	4 665 510,86 €
Coût total Sécurité Sociale		927 432,76 €	2 105 149,30 €	3 032 582,06 €
Moyen (0% pop. ALD)				
Statines d'intensité modérée	33,3%	5 916 828,01 €	2 920 218,75 €	8 837 046,76 €
Statines de haute intensité	66,7%	16 204 779,73 €	7 997 782,18 €	24 202 561,91 €
Sous Total		22 121 607,74 €	10 918 000,93 €	33 039 608,67 €
Coût total Sécurité Sociale		14 379 045,03 €	7 096 700,60 €	21 475 745,63 €
Haut (50% pop. ALD)				
Statines de haute intensité	80,0%	2 109 008,52 €	245 109,84 €	2 354 118,36 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	20,0%	2 554 464,72 €	296 880,95 €	2 851 345,66 €

Sous Total		4 663 473,23 €	541 990,79 €	5 205 464,02 €
Coût total Sécurité Sociale		3 847 365,42 €	447 142,40 €	4 294 507,82 €
Très Haut (100% pop. ALD)				
Statines de haute intensité	46,3%	6 918 816,51 €	2 464 371,89 €	9 383 188,40 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	51,3%	37 186 835,89 €	13 245 356,73 €	50 432 192,63 €
Association statine de haute intensité + anti-PCSK9	1,2%	19 040 912,08 €	6 782 068,62 €	25 822 980,70 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe + anti-PCSK9	1,2%	19 917 686,36 €	7 094 361,62 €	27 012 047,98 €
Sous Total		83 064 250,84 €	29 586 158,86 €	112 650 409,70 €
Coût total Sécurité Sociale		83 064 250,84 €	29 586 158,86 €	112 650 409,70 €
Coût Général				
Coût total		111 276 151,45 €	44 284 841,80 €	155 560 993,25 €

Coût total Sécurité Sociale		102 218 094,05 €	39 235 151,16 €	141 453 245,21 €
-----------------------------	--	------------------	-----------------	------------------

Tableau 23: Coût annuel **actuel** du traitement de l'hypercholestérolémie en France

Traitement	Taux d'utilisation du traitement (par catégorie de risque)	Homme	Femme	Total
Faible (0% pop. ALD)				
Statines d'intensité modérée	100,0%	27 548 117,18 €	45 959 445,17 €	73 507 562,35 €
Sous Total		27 548 117,18 €	45 959 445,17 €	73 507 562,35 €
Coût total Sécurité Sociale		17 906 276,17 €	29 873 639,36 €	47 779 915,53 €
Moyen (0% pop. ALD)				
Statines d'intensité modérée	33,3%	30 775 049,61 €	25 884 615,92 €	56 659 665,53 €
Statines de haute intensité	66,7%	84 285 515,72 €	70 891 785,07 €	155 177 300,79 €
Sous Total		115 060 565,33 €	96 776 400,99 €	211 836 966,31 €
Coût total Sécurité Sociale		74 789 367,46 €	62 904 660,64 €	137 694 028,10 €
Haut (50% pop. ALD)				
Statines de haute intensité	80,0%	96 042 223,69 €	12 506 130,48 €	108 548 354,17 €
Association statine de haute intensité + ézetimibe	20,0%	116 327 871,56 €	15 147 624,49 €	131 475 496,06 €
Sous Total		212 370 095,25 €	27 653 754,97 €	240 023 850,23 €

Coût total Sécurité Sociale		175 205 328,58 €	22 814 347,85 €	198 019 676,44 €
Très Haut (100% pop. ALD)				
Statines de haute intensité	46,3%	90 735 429,11 €	80 270 096,45 €	171 005 525,56 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe	51,3%	487 679 288,20 €	89 049 120,06 €	576 728 408,26 €
Association statine de haute intensité + anti-PCSK9	1,2%	249 708 215,94 €	220 907 122,75 €	470 615 338,69 €
Association statine de haute intensité + ézétimibe + anti-PCSK9	1,2%	261 206 496,15 €	231 079 202,95 €	492 285 699,09 €
Sous Total		1 089 329 429,40 €	621 305 542,21 €	1 710 634 971,61 €
Coût total Sécurité Sociale		1 089 329 429,40 €	621 305 542,21 €	1 710 634 971,61 €
TOTAL				
Coût total		1 444 308 207,16 €	791 695 143,34 €	2 236 003 350,50 €
Coût total Sécurité Sociale		1 357 230 401,61 €	736 898 190,06 €	2 094 128 591,68 €
Coût total Sécurité Sociale sans prise en charge pop. à risque faible		1 339 324 125,44 €	707 024 550,70 €	2 046 348 676,15 €

Tableau 24: Coût annuel **potentiel** d'instauration d'un traitement chez les patients hypercholestérolémiques non traités

	Avec prise en charge de la pop. à risque faible	Sans prise en charge de la pop. à risque faible
Coût de prise en charge AVC potentiel après instauration de traitement (sans coût du traitement)	3 734 036 483,91 €	3 626 322 457,16 €
Coût de prise en charge AVC potentiel + coût de l'instauration de traitement	5 828 165 075,58 €	5 672 671 133,31 €
Coût actuel de prise en charge AVC	5 740 320 098,61 €	5 740 320 098,61 €
Différence de coût de prise en charge AVC avant / après instauration de traitement	87 844 976,97 €	-67 648 965,30 €

Tableau 25: Coût annuel potentiel de prise en charge de l'AVC après instauration de traitement chez les patients hypercholestérolémiques non traités

HYPERCHOLESTEROLEMIA IN FRANCE AND ITS COMPLICATIONS: A MEDICO-ECONOMIC STUDY OF OPTIMAL DISEASE MANAGEMENT

ABSTRACT:

Hypercholesterolemia is a disease affecting nearly 25% of the French population. It is a pathology associated with disabling and often fatal complications if left untreated. There is an arsenal of drugs available to treat it that are effective and have no major side effects. However, only a fraction of the patient population is treated, and of these patients, most of them do not benefit from an effective treatment plan. This lack of optimal long-term management of this disease hinders a significant reduction in mortality due to its complications and leads to significant expenses for the French health system due to the management of the disabling sequelae of affected patients. Implementing measures to ensure the widespread and effective introduction of treatments as well as their good compliance would have significant clinical and economic benefits in the long term.

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Pharmacy

KEYWORDS:

Hypercholesterolemia – Cholesterol – Metabolism – Atherosclerosis – France – Statins – PCSK9 inhibitors – Epidemiology – Stroke

UNIVERSITY OR LABORATORY ADDRESS :

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

THESIS DIRECTOR : Pr. COUDERC Bettina