

VERS LA
PROCHAINE
ÉTAPE DE LA
RÉDUCTION
DU RISQUE
CARDIOVASCULAIRE
RÉSIDUEL

**La baisse de la lipidémie, origine
des lignes directrices actuelles**

Jean C. Grégoire, M.D., FRCPC, FACC

Cardiologue
Institut de cardiologie de Montréal
Professeur agrégé de médecine
Université de Montréal
Montréal (Québec)

**La mise au point des inhibiteurs
de la PCSK9 et leurs promesses**

Nabil G. Seidah, O.C., O.Q., Ph.D., FRSC

Directeur, Laboratoire de biochimie
neuroendocrinienne
Institut de recherche clinique de Montréal
Chaire de recherche du Canada
en protéolyse des précurseurs
Montréal (Québec)

**Le C-LDL reste la meilleure cible
pour réduire le risque
cardiovasculaire**

Milan Gupta, M.D., FRCPC, FACC

Professeur agrégé de médecine clinique,
Université McMaster
Professeur adjoint de médecine,
Université de Toronto
Directeur médical, Canadian
Cardiovascular Research Network
Toronto (Ontario)

VERS LA PROCHAINE ÉTAPE DE LA RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE RÉSIDUEL

La baisse de la lipidémie, origine des lignes directrices actuelles

Jean C. Grégoire, M.D., FRCPC, FACC

Cardiologue

Institut de cardiologie de Montréal

Professeur agrégé de médecine

Université de Montréal

Montréal (Québec)

La mise au point des inhibiteurs de la PCSK9 et leurs promesses

Nabil Seidah, O.C., O.Q., Ph.D., FRSC

Directeur, Laboratoire de biochimie neuroendocrinienne

Institut de recherche clinique de Montréal

Chaire de recherche du Canada en protéolyse des précurseurs

Montréal (Québec)

Le C-LDL reste la meilleure cible pour réduire le risque cardiovasculaire

Milan Gupta, M.D., FRCPC, FACC

Professeur agrégé de médecine clinique, Université McMaster

Professeur adjoint de médecine, Université de Toronto

Directeur médical, Canadian Cardiovascular Research Network

Toronto (Ontario)

The Medical XChange^{MC} offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de cette synthèse clinique a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2015. Tous droits réservés.

Cette synthèse clinique et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : www.TheMedicalXchange.com.

NE PAS DISTRIBUER

Directeur scientifique invité

Jean C. Grégoire, M.D., FRCPC, FACC

Cardiologue
Institut de cardiologie de Montréal
Professeur agrégé de médecine
Université de Montréal
Montréal (Québec)

La baisse de la lipidémie, origine des lignes directrices actuelles

Les concentrations visées pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) ont été abaissées à maintes reprises dans la foulée des essais à répartition aléatoire des vingt dernières années. Chez les patients canadiens fortement exposés aux incidents cardiovasculaires, nous visons une concentration de C-LDL de 2,0 mmol/L au maximum ou une réduction de 50 % au moins par rapport à la valeur préthérapeutique¹. Ces chiffres constituent un objectif concret, même si la concentration à laquelle le risque cardiovasculaire cesse de diminuer reste à définir. Que des agents novateurs plus efficaces pour maîtriser le C-LDL prouvent ou non qu'il est possible d'obtenir des concentrations encore plus basses, il n'empêche que beaucoup de Canadiens atteints d'une maladie cardiovasculaire confirmée ou exposés à un tel risque ne réussissent pas à atteindre les valeurs cibles actuelles. Si les raisons sont plurielles, il n'en demeure pas moins que ces patients sont autant d'occasions manquées d'éviter des incidents cardiovasculaires et de réduire la mortalité imputable à ces troubles.

NE PAS DISTRIBUER

Contexte

Les données probantes montrant que le C-LDL est un facteur de risque d'incidents cardiovasculaires sur lequel il est possible d'agir sont antérieures à l'utilisation des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines). En 1984, l'essai LRC-CPPT (*Lipid Research Clinics - Coronary Primary Prevention Trial*) a permis d'établir un parallèle entre une baisse de 12,6 % du taux de C-LDL et une réduction de 19 % des décès imputables aux coronaropathies ou des infarctus du myocarde (IM) non mortels pendant une période de suivi médiane de 7,4 ans². La cholestyramine, un chélateur des acides biliaires, était l'agent à l'étude pendant cet essai contrôlé par placebo mené chez plus de 3800 hommes. Les données issues de cet essai ont permis de conclure que le C-LDL pouvait être impliqué dans la pathogenèse des cardiopathies.

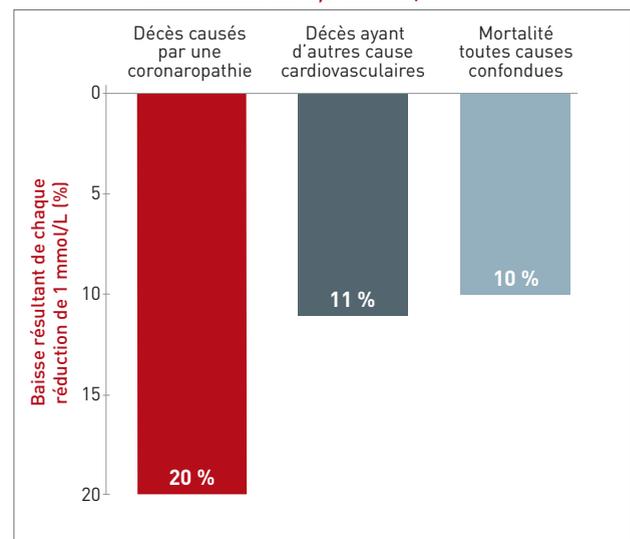
Après une évolution de plusieurs années alimentée par de nombreux essais de grande envergure sur les statines, des agents relativement bien tolérés et pratiques qui ont simplifié le traitement, l'« hypothèse lipidique » s'est muée en un principe régissant la prise en charge du risque cardiovasculaire. Au terme d'une période de suivi médiane de 5,4 ans, le premier de ces essais d'envergure, l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), a permis de faire le rapprochement entre une baisse de 35 % du taux de C-LDL et une réduction de 42 % des décès d'origine coronarienne et une diminution de 30 % de la mortalité toutes causes confondues³. Dans cette étude sur la prévention secondaire, les chercheurs ont comparé la simvastatine à un placebo chez 4444 hommes et femmes atteints d'angor ou ayant déjà fait un IM.

Les essais phares subséquents ayant porté sur la prévention primaire et secondaire ont enregistré des réductions tout aussi impressionnantes du risque cardiovasculaire. Les premiers de ces essais, notamment les essais WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*)⁴ et HPS (*Heart Protection Study*)⁵, ont servi à comparer une statine à un placebo. Ont suivi d'autres études telles que l'essai PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) et l'essai TNT (*Treating to New Targets*)^{6,7}, dont l'objectif était de comparer des interventions hypolipémiantes musclées à d'autres qui l'étaient moins. Toutes ces études sont venues étayer le principe voulant que plus le taux de C-LDL est faible, mieux c'est. Bon nombre d'entre elles ont lourdement influencé la détermination des valeurs cibles toujours plus basses prescrites dans les diverses versions des lignes directrices thérapeutiques publiées au Canada et ailleurs.

Selon les estimations tirées des données regroupées de 26 essais contrôlés menés sur des statines avec répartition aléatoire de 1000 patients au moins et dont la période de suivi a duré 2 ans ou plus, chaque réduction de 1,0 mmol/L de la concentration de C-LDL a entraîné une chute de 20 % des décès causés par une coronaropathie, une diminution de 11 % de ceux imputables à d'autres troubles cardiaques et une baisse de 10 % de la mortalité toutes causes confondues (Figure 1)⁸. Cette méta-analyse réalisée par les chercheurs de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT) n'a fait ressortir aucun lien notable entre les réductions relatives des taux de C-LDL et une hausse du risque de décès attribuables à d'autres causes, non vasculaires, dont le cancer.

Chaque réduction de 1,0 mmol/L de la concentration de C-LDL a entraîné une chute de 20 % des décès causés par une coronaropathie.

FIGURE 1 | Baisse de la mortalité reliée à chaque réduction de 1,0 mmol/L

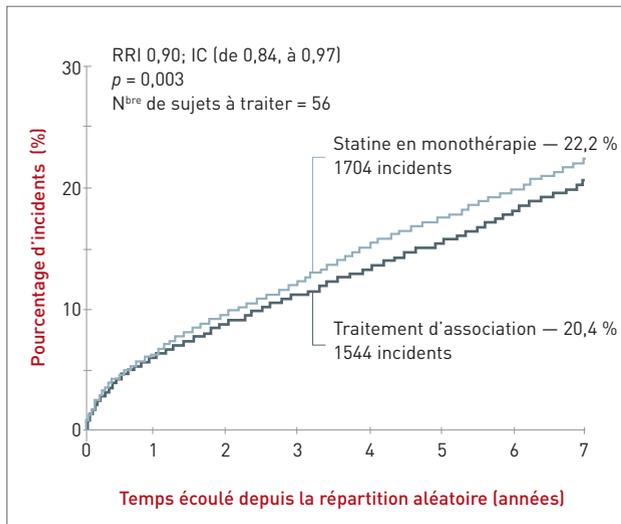


D'après les chercheurs de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT). *Lancet*, vol. 376, 2010, p. 1670-1681.

L'énorme poids des données témoignant des réductions du risque cardiovasculaire obtenues en abaissant les concentrations de C-LDL à l'aide des statines explique que les lignes directrices thérapeutiques du Canada et d'ailleurs aient mis l'accent sur l'utilisation des agents de cette classe. Cela dit, les baisses du C-LDL enregistrées avec d'autres agents hormis les statines, notamment avec la cholestyramine pendant l'essai LRC-CPPT et avec un régime alimentaire lors d'études de plus petite envergure, portent à croire que les statines ne sont pas le seul moyen d'atteindre de telles réductions^{2,9}. Un article publié récemment sur un essai multinational donne également à penser que l'association d'une statine avec un agent appartenant à une autre classe permet

d'abaisser encore plus le taux de C-LDL et d'incidents cardiovasculaires comparativement à une statine utilisée en monothérapie¹⁰. En effet, au cours de cet essai intitulé *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT), la réduction supplémentaire de 0,4 mmol/L des concentrations de C-LDL obtenue avec l'ézétimibe comparativement à celle réalisée avec de la simvastatine en monothérapie a été associée à une baisse de 6,64 % d'un critère d'évaluation cardiovasculaire composé (IM, hospitalisation motivée par l'angor ou intervention de revascularisation). L'ajout d'ézétimibe au traitement s'est traduit par une réduction du risque de 10 % pour ce qui est des critères d'évaluation que sont les décès d'origine cardiovasculaire, l'IM non mortel ou l'AVC non mortel (Figure 2). Quoique modeste, cette réduction cadre avec celle qui est à prévoir si l'on se fie à la méta-analyse réalisée par le CTT (Figure 3).

FIGURE 2 | Résultats de l'essai IMPROVE-IT : décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortels et AVC non mortels



Taux d'incidents à 7 ans. Statine en monothérapie : simvastatine à 40 mg. Traitement d'association : ézétimibe à 10 mg et simvastatine à 40 mg. D'après CANNON, C. P., et al. *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 2387-2397.

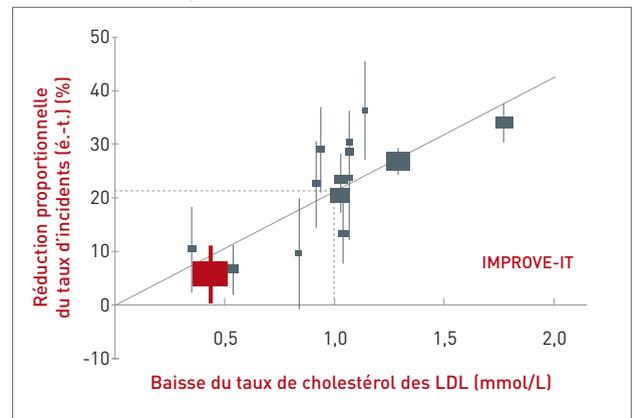
Lignes directrices et réussite du traitement

Un pourcentage important de Canadiens très vulnérables aux incidents cardiovasculaires, y compris ceux qui en ont déjà été victimes, n'ont toujours pas atteint la concentration de C-LDL actuellement préconisée. Au cours d'une étude transversale menée chez 2436 patients âgés de 45 ans ou plus, non hospitalisés et traités par une statine, 45 % de ceux qui répondaient aux critères définissant un risque élevé n'étaient pas parvenus à la valeur cible établie par la Société canadienne de cardiologie (SCC) dans ses lignes directrices de 2006 (Figure 4)¹¹. Par ailleurs, une étude multinationale ayant porté sur des patients diabétiques et à laquelle ont participé plus de 1000 patients canadiens, a révélé que 40 % des

NE PAS DISTRIBUER

sujets seulement avaient atteint la concentration de C-LDL préconisée, bien qu'ils aient été traités par une statine¹². Même si les doses de statines administrées pendant ces deux études étaient faibles dans bien des cas, plusieurs facteurs expliquent que les sujets n'aient pas réussi à atteindre les valeurs prescrites dans les lignes directrices, notamment une mauvaise tolérance aux statines, un effet hypolipémiant insuffisant malgré l'utilisation des doses les plus fortes de statines à intensité élevée qui soient tolérables, l'absence d'ajustement de la posologie des statines par les médecins de façon à atteindre les valeurs cibles et le manque de fidélité au traitement.

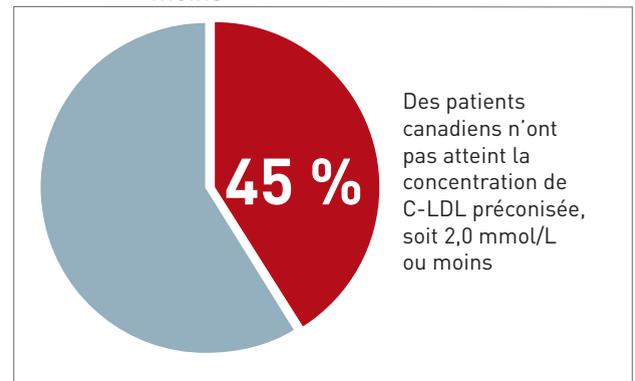
FIGURE 3 | Essai IMPROVE-IT vs CTT : Encore plus bas, c'est encore mieux



CTT : Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration
 D'après CANNON, C. P., et al. *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 2387-2397.

La proportion de patients qui devraient avoir atteint l'objectif thérapeutique fixé dans les lignes directrices factuelles, mais qui n'y sont pas parvenus, est considérée comme un écart en matière de soins. Bien que ces patients soient exposés à un risque évitable de complications menaçant leur pronostic vital, il faut comprendre que les écarts de ce type sont complexes. Chacune des raisons expliquant l'échec de ces patients est

FIGURE 4 | Patients canadiens très vulnérables qui n'ont pas atteint la concentration de C-LDL préconisée, soit 2,0 mmol/L ou moins



D'après GOODMAN, S. G., et al. *Can J Cardiol*, vol. 26, n° 9, 2010, p. e330-e335.

NE PAS DISTRIBUER

probablement multifactorielle et pas forcément facile à extraire des données objectives. Par exemple, la définition donnée à l'intolérance aux statines dans les études est très différente de celle qu'on lui attribue en milieu clinique. Une méta-analyse de 44 essais sur l'atorvastatine a fait ressortir une incidence globale de myalgie de 1,9 % (contre 0,8 % pour le placebo)¹³, mais les études de cohortes réalisées à partir de grandes bases de données laissent suggérer que les effets indésirables de nature musculaire pourraient toucher jusqu'à 20 % des patients¹⁴, ce qui complique toute tentative visant à cerner les causes d'abandon hors du cadre des essais cliniques.

Lorsqu'elles sont utilisées à la dose maximale recommandée, les statines à intensité élevée, comme l'atorvastatine et la rosuvastatine, permettent d'obtenir des réductions de 50 % environ des concentrations de C-LDL par rapport aux valeurs préthérapeutiques, mais la dose maximale tolérée est

Environ 50 % des patients qui se sont fait prescrire une statine abandonnent le traitement dans la première année.

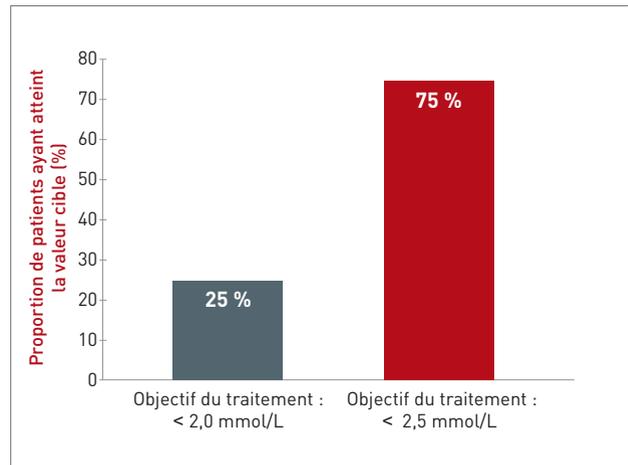
une notion subjective au sens empirique. Des symptômes musculaires plus ou moins intenses sont rapportés chez 29 % des patients, ce qui

pousse un grand nombre d'entre eux à abandonner leur traitement, à changer de médicament, à réduire leur dose ou à prendre leur médicament de façon sporadique¹⁵. En outre, beaucoup de patients très vulnérables sont incapables d'atteindre les concentrations relativement ambitieuses visées actuellement avec des statines employées en monothérapie. Selon une étude réalisée à partir de bases de données en soins de santé, seulement 25 % des patients avaient atteint la concentration visée dans le cadre de leur traitement soit moins de 2,0 mmol/L, même si près de 75 % des patients avaient atteint la cible fixée à moins de 2,5 mmol/L (Figure 5)¹⁶.

Des données probantes révèlent que les médecins qui prescrivent des statines aux patients très vulnérables n'amorcent pas le traitement à des doses suffisamment élevées ou ne vérifient pas si la valeur cible a été atteinte. D'après une étude ayant servi à évaluer la prescription des statines chez des patients hospitalisés en raison d'un syndrome coronarien aigu, pratiquement tous ces patients recevaient des statines, mais seulement 52 % d'entre eux prenaient une statine à intensité élevée¹⁷. Revenons à l'étude canadienne que nous avons mentionnée précédemment et qui a été menée auprès d'hommes très exposés, 45 % seulement d'entre eux ayant atteint leur objectif thérapeutique. Il faut savoir que près de 90 % d'entre eux étaient

traités par de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine, mais à des doses moyennes ou faibles¹¹. Selon un examen rétrospectif des données recueillies chez plus de 9000 patients atteints de coronaropathie, seulement 37 % de ceux qui étaient traités par une statine en monothérapie avaient atteint la valeur cible. Or 41 % des sujets traités par une statine suivaient un schéma posologique d'intensité moyenne¹⁸.

FIGURE 5 | Proportion de patients très vulnérables ayant atteint la valeur cible au moyen d'une statine employée en monothérapie



D'après Jones, P. H. et al. *J Am Heart Assoc*, vol. 1, 2012, p.001800.

Le manque de fidélité au traitement peut être un autre obstacle à la réalisation des objectifs thérapeutiques chez les patients très vulnérables qui n'ont pas encore subi d'accident cardiovasculaire ou qui ne sont pas tout à fait conscients du lien entre une concentration de C-LDL élevée et le risque d'un deuxième incident. À preuve, environ 50 % des patients qui se sont fait prescrire une statine abandonnent le traitement dans la première année¹⁹. Bien que ce chiffre concerne aussi bien les patients peu ou très exposés à ce type d'accidents, l'étude d'une base de données sur les réclamations de frais médicaux a démontré que les patients traités au moyen de statines à intensité élevée étaient légèrement moins fidèles à leur traitement que ceux qui prenaient des statines à faible intensité²⁰. Selon une étude réalisée auprès des bénéficiaires d'un régime public d'assurance-maladie, 80 % des patients qui prenaient déjà une statine à intensité élevée avant d'être hospitalisés en raison d'une coronaropathie ont renouvelé leur ordonnance après avoir quitté l'hôpital, alors que 23,1 %

Des données probantes révèlent que les médecins qui prescrivent des statines aux patients très vulnérables n'amorcent pas le traitement à des doses suffisamment élevées ou ne vérifient pas si la valeur cible a été atteinte.

seulement des patients qui n'en prenaient pas avant leur hospitalisation ont fait exécuter leur ordonnance pour une statine à intensité élevée après leur sortie. Tous s'entendent pour dire que le manque de fidélité est un obstacle à la réduction optimale du risque recherchée avec beaucoup de traitements cardiovasculaires appuyés par la médecine factuelle, comme ceux qui reposent sur l'utilisation d'agents hypotenseurs²¹. Cela dit, les fortes réductions du risque d'incidents cardiovasculaires que l'on attend des statines laissent entrevoir des répercussions particulièrement marquées sur la morbi-mortalité pour cause de manque de fidélité à ces agents²².

Que peut-on faire?

L'écart en matière de soins, c'est-à-dire le fossé entre l'incidence actuelle des incidents cardiovasculaire et celle substantiellement inférieure qui serait enregistrée si tous les patients qui y sont très exposés avaient atteint la concentration de C-LDL recherchée, n'est pas près d'être comblé complètement, mais il pourrait être réduit. Pour ce faire, plusieurs stratégies s'imposent, mais le plus important, c'est de veiller à ce que les traitements actuels soient appliqués de façon à en retirer les effets optimaux. Il ne suffit donc pas de presser les médecins à prescrire les doses les plus fortes de statines à intensité élevée qui soient tolérées. Il faut aussi informer les patients sur les objectifs de leur traitement et les inciter à persévérer, même s'ils éprouvent des effets indésirables incommodes et pourtant bénins. Il faut également que les patients et leurs médecins montrent plus d'empressement à recourir à des traitements d'appoint lorsqu'une statine utilisée en monothérapie ne permet pas à elle seule d'atteindre les objectifs fixés. À ce titre, l'ézétimibe, un agent bien toléré, est maintenant une option étayée par des faits grâce à l'essai IMPROVE-IT.

NE PAS DISTRIBUER

Les baisses de la mortalité toutes causes confondues observées lors de certains essais cliniques et celles objectivées par le CTT dans sa méta-analyse constituent à la fois l'épreuve ultime et la confirmation que la réduction des concentrations de C-LDL joue un rôle primordial dans la prise en charge du risque cardiovasculaire. Il ne fait pas de doute que la mise au point de nouvelles stratégies permettant d'abaisser encore plus les concentrations de C-LDL, qu'elles soient appliquées en remplacement des statines ou en association avec ces dernières, permettra aux patients qui n'atteignent pas leur objectif thérapeutique avec les traitements offerts actuellement de tirer avantage eux aussi de réductions considérables de ce risque. Les essais de Phase III portant sur les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) permet d'entrevoir la possibilité que les agents de cette classe remplissent ce rôle. Ces agents et certains autres sont également susceptibles d'ouvrir la voie à l'évaluation de l'utilité de concentrations de C-LDL encore plus basses dans la prévention des incidents cardiovasculaires.

Résumé

Les concentrations de C-LDL fixées pour les patients très vulnérables dans les lignes directrices factuelles sont celles qui ont été reliées à des diminutions majeures de la fréquence des incidents cardiovasculaires et de la mortalité globale. Les données probantes montrant qu'une proportion importante de ces patients n'atteint pas ces concentrations laissent poindre la nécessité de revoir et de réviser les stratégies permettant de réduire le risque résiduel. S'il est à prévoir que les nouvelles options thérapeutiques utilisées en remplacement des statines ou en association avec elles permettront de combler cet écart dans les soins, il ne faut pas oublier qu'il est fort possible d'améliorer l'issue des traitements existants grâce à une meilleure utilisation de ces derniers. ●

NE PAS DISTRIBUER

Références

1. ANDERSON, T. J., J. Gregoire, R. A. Hegele, *et al.* « 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult », *Can J Cardiol*, vol. 29, 2013, p. 151-167.
2. « The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease », *JAMA*, vol. 251, 1984, p. 351-364.
3. « Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) », *Lancet*, vol. 344, 1994, p. 1383-1389.
4. SHEPHERD, J., S. M. Cobbe, I. Ford, *et al.* « Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group », *N Engl J Med*, vol. 333, 1995, p. 1301-1307.
5. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. « MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 360, 2002, p. 7-22.
6. CANNON, C. P., E. Braunwald, C. H. McCabe, *et al.* « Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes », *N Engl J Med*, vol. 350, 2004, p. 1495-1504.
7. LAROSA, J. C., S. M. Grundy, D. D. Waters, *et al.* « Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease », *N Engl J Med*, vol. 352, 2005, p. 1425-1435.
8. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS COLLABORATION, C. Baigent, L. Blackwell, *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, 2010, p. 1670-1681.
9. ROBINSON, J. G., B. Smith, N. Maheshwari *et al.* « Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis », *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, 2005, p. 1855-1862.
10. CANNON, C. P., M. A. Blazing, R. P. Giugliano, *et al.* « Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 2387-2397.
11. GOODMAN, S. G., A. Langer, N. R. Bastien, *et al.* « Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS) », *Can J Cardiol*, vol. 26, 2010, p. e330-e335.
12. LEITER, L. A., L. Berard, C. K. Bowering, *et al.* « Type 2 diabetes mellitus management in Canada: is it improving? », *Can J Diabetes*, vol. 37, 2013, p. 82-89.
13. NEWMAN, C. B., G. Palmer, H. Silbershatz *et al.* « Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients », *Am J Cardiol*, vol. 92, 2003, p. 670-676.
14. NEWMAN, C. B. *et al.* « Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience », *JAMA*, vol. 313, 2015, p. 1011-1012.
15. WEI, M. Y., M. K. Ito, J. D. Cohen, E. A. Brinton *et al.* « Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education », *J Clin Lipidol*, vol. 7, 2013, p. 472-483.
16. JONES, P. H., R. Nair *et al.* « Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis », *J Am Heart Assoc*, vol. 1, 2012, p. e001800.
17. SHIU, J. R., G. J. Pearson, T. L. Charrois, G. Gyenes *et al.* « Frequency of intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome admitted to a tertiary care center », *Am J Cardiol*, vol. 109, 2012, p. 1-5.
18. KARALIS, D. G., B. Victor, L. Ahedor *et al.* « Use of Lipid-Lowering Medications and the Likelihood of Achieving Optimal LDL-Cholesterol Goals in Coronary Artery Disease Patients », *Cholesterol*, vol. 2012, 2012, no d'article : 861924.
19. MANN, D. M., M. Woodward, P. Muntner, L. Falzon *et al.* « Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis », *Ann Pharmacother*, vol. 44, 2010, p. 1410-1421.
20. VIRANI, S. S., L. D. Woodard, J. M. Akeroyd, D. J. Ramsey, C. M. Ballantyne *et al.* « Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low- to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines », *Clin Cardiol*, vol. 37, 2014, p. 653-659.
21. CALVERT, S. B., J. M. Kramer, K. J. Anstrom, L. A. Kaltenbach, J. A. Stafford, N. M. Allen LaPointe. « Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial », *Am Heart J*, vol. 163, 2012, p. 657-665 e1.
22. LARDIZABAL, J. A. *et al.* « Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients », *Vasc Health Risk Manag*, vol. 6, 2010, p. 843-853.

Nabil G. Seidah, O.C., O.Q., Ph.D., FRSC

Directeur, Laboratoire de biochimie neuroendocrinienne

Institut de recherche clinique de Montréal

Chaire de recherche du Canada en protéolyse des précurseurs

Montréal (Québec)

La mise au point des inhibiteurs de la PCSK9 et leurs promesses

Les concentrations sanguines de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) sont en grande partie régulées par les récepteurs situés à la surface des cellules de C-LDL (LDLr). Lorsqu'il est lié à ces récepteurs qui le retirent de la circulation, le C-LDL ne peut plus jouer son rôle de substrat participant à l'athérosclérose. C'est pourquoi le principe à la base des inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), des agents hypolipémians, repose sur l'intensification de l'activité des LDLr. La PCSK9 est une protéine qui amplifie la dégradation des LDLr. Son inhibition permet donc de préserver l'activité des LDLr, d'où la plus grande quantité de C-LDL qui est retirée de la circulation. Au cours des essais cliniques, les anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9 ont entraîné des baisses soutenues des concentrations de C-LDL, qui surpassaient celles enregistrées habituellement avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines). Par leur parcours, la découverte de la PCSK9 et la mise au point clinique d'inhibiteurs ciblés sont une illustration extrêmement éloquentes de l'aptitude de la biologie moléculaire à concevoir rapidement de nouveaux traitements contre les maladies humaines.

NE PAS DISTRIBUER

Le contexte et un peu d'histoire

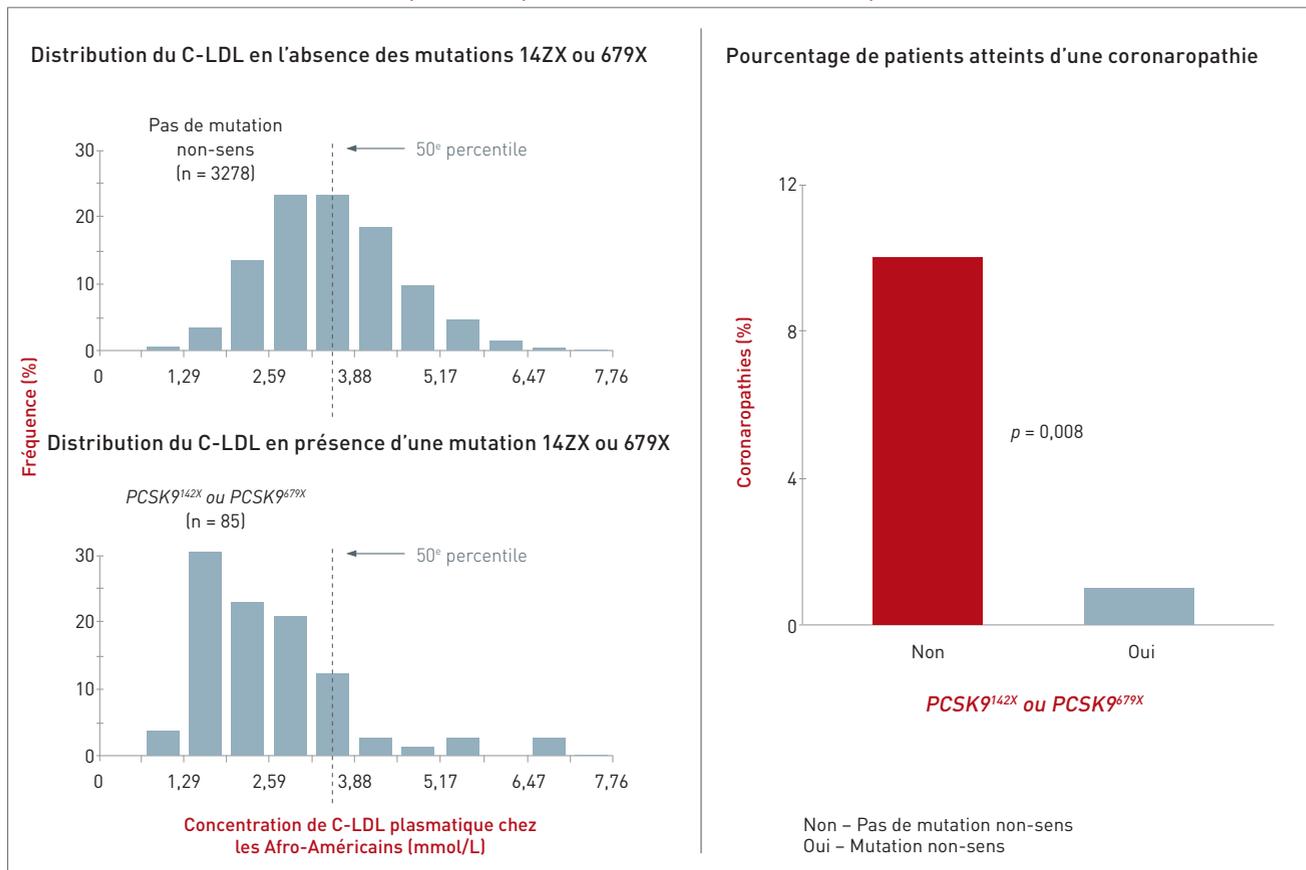
Les caractéristiques du neuvième membre de la famille des proprotéines convertases, la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ont été publiées pour la première fois en 2003¹. La PCSK9, qui a d'abord été appelée *convertase neurale régulée par l'apoptose-1* (NARC-1), a été isolée avant même que sa fonction biologique ne soit connue, mais la découverte de mutants de cette proprotéine a vite permis de constater qu'elle joue un rôle important dans la biotransformation du cholestérol^{2,3}. Les études qui ont suivi ont apporté d'autres précisions, à savoir que la PCSK9 se lie aux récepteurs du C-LDL pour ensuite le dégrader^{4,5}. Moins d'une décennie après la caractérisation de la PCSK9, un essai clinique de Phase I a révélé qu'un anticorps monoclonal dirigé contre cette enzyme avait considérablement abaissé les concentrations de C-LDL chez des sujets humains⁶.

La PCSK9 est exprimée par un nombre restreint de cellules, dont des hépatocytes, des cellules du mésenchyme rénal et des cellules épithéliales du côlon¹. La découverte de mutations du gène codant pour la PCSK9 chez des membres de deux familles atteints d'hypercholestérolémie a donné le coup d'envoi à la recherche sur son rôle dans la biotransformation du C-LDL². Ces mutations avec gain de fonction (*gain-of-function mutation*; GOF) ont amené les chercheurs à croire qu'une activité plus intense de la PCSK9 se traduirait par

une augmentation de la concentration de C-LDL circulant. Les mutations avec perte de fonction (*loss-of-function mutation*; LOF) de la PCSK9 ont par la suite été reliées à l'effet opposé, des observations qui sont venues enrichir le faisceau de preuves de plus en plus volumineux selon lequel cette enzyme est un important médiateur du C-LDL circulant³. L'utilité clinique éventuelle de ces observations est devenue plus apparente lorsqu'un parallèle a été établi entre la présence de mutations GOF ou de mutations LOF de la PCSK9 et une incidence plus élevée, ou inversement moins élevée, d'accidents cardiovasculaires comparativement à l'absence de pareilles mutations^{3,7}. Par exemple, une étude a révélé que la présence d'une mutation LOF non-sens de la PCSK9 découverte chez près de 3 % des personnes de race blanche était associée à une réduction de 15 % de la concentration de C-LDL et à une baisse de 47 % des coronaropathies³. Bien qu'elle soit sensiblement moins répandue chez les Afro-Américains, cette même mutation a été reliée à une protection encore plus marquée contre ces maladies (Figure 1).

Moins d'une décennie après la caractérisation de la PCSK9, un essai clinique de Phase I a révélé qu'un anticorps monoclonal dirigé contre cette enzyme avait considérablement abaissé les concentrations de C-LDL chez des sujets humains.

FIGURE 1 | Distribution du C-LDL plasmatique et incidence des coronaropathies chez les Afro-Américains

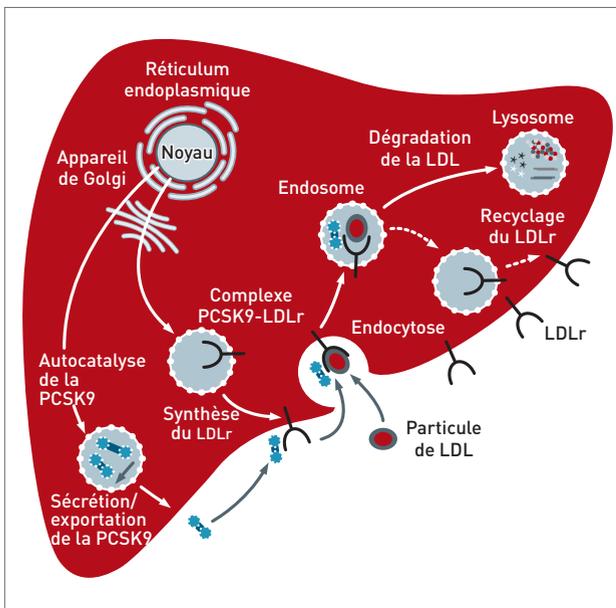


D'après COHEN, J. C. et al. *N Engl J Med*, vol.354, 2006, p. 1264-1272.

NE PAS DISTRIBUER

Le LDLr se fixe à la particule de C-LDL, puis la retire de la circulation par endocytose⁸. En règle générale, la PCSK9 se lie au LDLr et pénètre dans la cellule en même temps que la particule de C-LDL (Figure 2)^{9,10}. Une fois à l'intérieur, la PCSK9 provoque un changement dans la conformation du LDLr l'exposant ainsi à la dégradation lysosomale, ce qui neutralise sa fonction physiologique. En l'absence de la PCSK9, le LDLr retourne à la surface de la cellule où il peut de nouveau se fixer au C-LDL pour soutenir son activité. La corrélation directe inverse entre l'activité de cette protéine escorte et les taux de C-LDL circulant en fait une cible attrayante pour les stratégies de traitement hypocholestérolémiant.

FIGURE 2 | Synthèse et sécrétion de la PCSK9 et effet de cette dernière sur le LDLr



D'après FARNIER, M. Arch Cardiovasc Dis, vol. 107, no 1, 2014, p. 58-66.

Essentiellement synthétisée dans le foie, la PCSK9 elle pourrait avoir d'autres fonctions biologiques hormis la régulation du C-LDL. Par exemple, au cours d'études expérimentales, les chercheurs ont constaté qu'elle participait à la biotransformation des triglycérides et à la régulation de l'équilibre du cholestérol dans les adipocytes et les entérocytes^{11,12}. Pour l'heure, rien dans les études menées chez des humains n'indique clairement que la perte de fonction de la PCSK9 exerce des effets délétères sur la biotransformation du cholestérol ou sur d'autres activités biologiques. Même s'il est encore trop tôt pour écarter une telle possibilité, il n'empêche que deux rapports d'études ont recensé des personnes autrement en santé chez lesquelles la PCSK9 est indétectable en raison de multiples mutations LOF^{13,14}. L'absence totale de PCSK9 y a été associée à des concentrations de C-LDL de 0,4 mmol/L environ¹³.

Les programmes d'essais cliniques

De nombreux programmes d'essais cliniques ayant porté sur des anticorps monoclonaux dirigés contre

la PCSK9 ont confirmé l'intérêt de cette protéine comme cible dans la réduction des taux de C-LDL. Bien que d'autres stratégies visant à inhiber l'activité de la PCSK9 soient à l'étude, ou l'ont été, dont celles reposant sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens, d'ARN interférents courts (ARNic), de peptides inhibiteurs et d'adnectines^{10,15,16}, ces travaux en sont encore à la première phase ou au stade préclinique. Les programmes d'essais d'envergure consacrés aux anticorps monoclonaux, dont les essais cliniques de Phase III, ont confirmé que l'inhibition de la PCSK9 réduit considérablement et durablement les concentrations de C-LDL.

Les programmes d'essais d'envergure consacrés aux anticorps monoclonaux, dont les essais cliniques de Phase III, ont confirmé que l'inhibition de la PCSK9 réduit considérablement et durablement les concentrations de C-LDL.

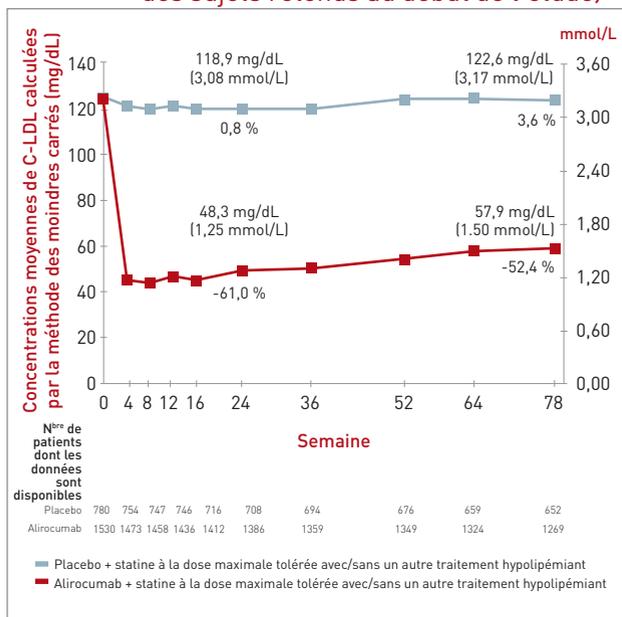
Selon l'une des premières séries d'expériences cliniques qui ont été publiées, les réductions des concentrations de C-LDL étaient fonction de la dose administrée et se situaient entre 28,1 % et 65,4 % après l'injection intraveineuse d'une seule dose d'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9⁶. Les données de trois essais cliniques de Phase I de cette série ont été regroupées. Ces essais avaient été menés chez des volontaires sains et des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale déjà traitée à l'aide d'atorvastatine. Dans le cadre d'une étude portant sur des doses multiples, des baisses soutenues des concentrations de C-LDL ont été observées tout au long de la période d'intérêt, l'alirocumab étant administré les 1^{er}, 29^e et 43^e jours de l'étude. L'inhibiteur de la PCSK9 a nettement eu un effet additif chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale prenant de l'atorvastatine.

À la lumière de ce qui précède et des résultats d'autres études cliniques, des chercheurs ont mis sur pied un programme de développement de Phase III intitulé ODYSSEY. Une des études ayant porté sur un des plus grands effectifs jamais réunis, l'étude à répartition aléatoire ODYSSEY LONG-TERM s'est déroulée dans 320 centres de recherche de 27 pays et auprès de 2341 patients¹⁷. Comparativement à celle d'un placebo, l'administration de 150 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines a fait chuter les concentrations de C-LDL de 62,1 %. L'effet thérapeutique a été constant pendant les 78 semaines qu'a duré l'étude (Figure 3). Les effets indésirables qui étaient à la fois les plus répandus et plus fréquents que chez les témoins étaient les réactions au point d'injection (5,9 % vs 4,2 %) et la myalgie (5,4 % vs 2,9 %). La fréquence des autres effets indésirables était faible, quoique les effets

NE PAS DISTRIBUER

neurocognitifs (1,2 % vs 0,5 %) et ophtalmologiques (2,9 % vs 1,9 %) aient été plus nombreux avec l'alirocumab. Une analyse réalisée a posteriori a établi un parallèle entre l'alirocumab et une raréfaction des accidents cardiovasculaires majeurs (1,7 % vs 3,3 %; $p = 0,02$), ce qui cadre avec son activité hypolipémiante (Figure 4).

FIGURE 3 | Étude ODYSSEY Long-Term :
Concentrations de C-LDL calculées au fil du temps (analyse de l'ensemble des sujets retenus au début de l'étude)



D'après ROBINSON, J. G., et al. *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1489-1499.

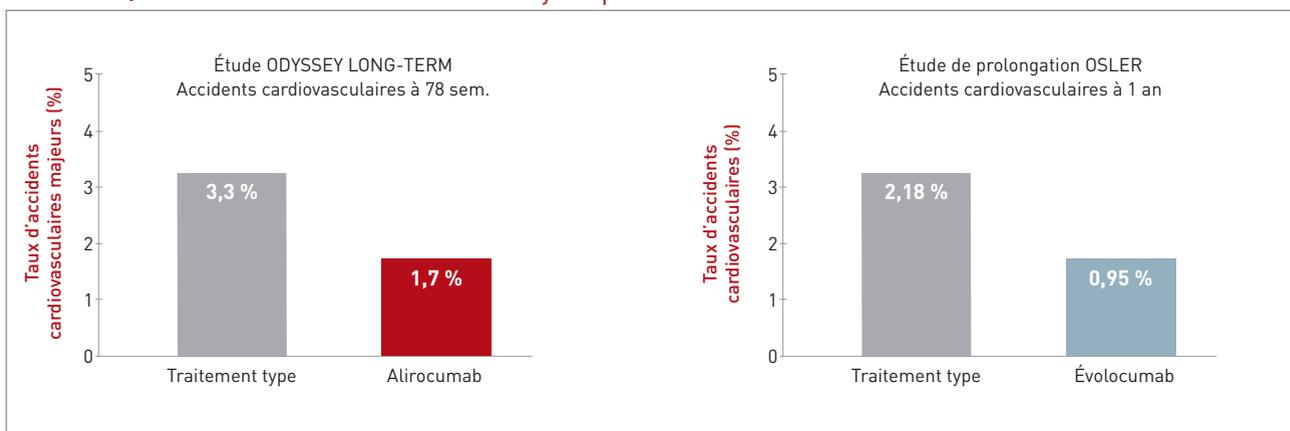
Les autres essais de Phase III du programme ODYSSEY qui sont terminés sont les suivants : ODYSSEY COMBO I¹⁸, ODYSSEY COMBO II¹⁸ et ODYSSEY OPTIONS¹¹⁹. Lors des essais COMBO, qui étaient tous contrôlés par placebo et menés chez des patients très exposés aux incidents cardiovasculaires, les chercheurs ont noté que l'alirocumab avait entraîné une chute importante des concentrations de C-LDL chez les patients prenant les doses de statine les plus fortes qui soient tolérées, tandis que l'étude

OPTIONS a permis de constater que les baisses des concentrations de C-LDL obtenues avec l'alirocumab étaient plus prononcées qu'avec les autres stratégies hypolipémiantes lorsque les deux options étaient jumelées à une statine à intensité élevée (atorvastatine ou rosuvastatine). Au cours de l'essai ODYSSEY ALTERNATIVE, au sujet duquel seul un résumé a été publié jusqu'à maintenant²⁰, l'alirocumab a été associé à des baisses considérables et soutenues des concentrations de C-LDL chez des patients ne tolérant pas les statines (Figure 5).

L'essai ODYSSEY OUTCOMES, qui a expressément été créé pour évaluer l'efficacité de l'alirocumab dans la prévention des incidents cardiovasculaires, est en cours de réalisation. Cet essai multinational auquel participent environ 18 000 patients très vulnérables qui, au moment de leur recrutement, ont été victimes d'un syndrome coronarien aigu au cours des 52 semaines précédentes, ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir de l'alirocumab ou un placebo en plus des traitements types opposés aux dyslipidémies. Le critère d'évaluation principal est composé des événements suivants : décès imputable à une coronaropathie, infarctus du myocarde non mortel (IM), accident ischémique cérébral mortel ou non et hospitalisation motivée par un angor instable. Les résultats sont attendus au début de 2018.

Des études avec répartition aléatoire ont aussi été menées sur l'évolocumab et le bococizumab, deux anticorps monoclonaux. L'évolocumab est celui des deux sur lequel nous disposons du plus grand faisceau de preuves, les données des études de prolongation menées en mode ouvert à la suite des études de Phase II (OSLER-1) et de Phase III (OSLER-2) ayant été regroupées, puis publiées²¹. Il ressort que l'administration d'évolocumab à 4465 patients à raison de 140 mg toutes les deux semaines ou de 420 mg une fois par mois a été reliée à des diminutions considérables et soutenues des concentrations de C-LDL et à une

FIGURE 4 | Incidents cardiovasculaires : analyses provisoires



D'après ROBINSON, J. G., et al. *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1489-1499.

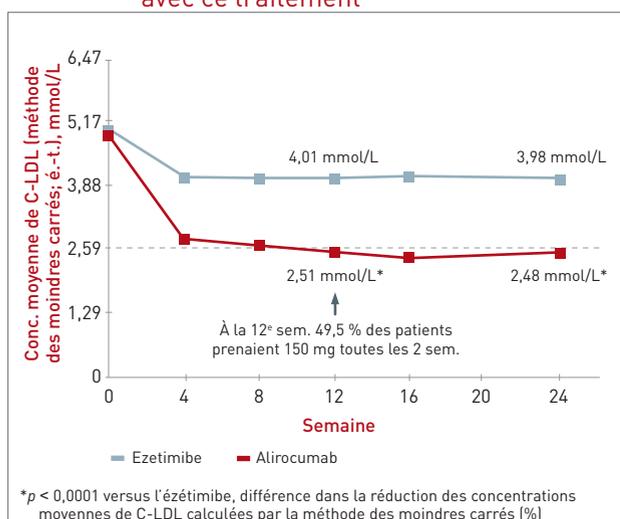
D'après SABATINE, M. S., et al. *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1500-1509

NE PAS DISTRIBUER

faible incidence d'effets indésirables. Bien que ces études de prolongation n'aient pas été effectuées avec répartition aléatoire des sujets, des taux plus élevés en chiffres absolus d'arthralgie (4,6 % vs 3,2 %), de céphalées (3,6 % vs 2,1 %) et de fatigue (2,8 % vs 1,0 %) ont été observés chez les patients traités par l'évolocumab comparativement à ceux qui avaient reçu le traitement type. Les taux d'effets indésirables graves ont été faibles de chaque côté, mais les effets neurocognitifs ont été plus nombreux chez les sujets traités par l'évolocumab (0,9 % vs 0,3 %). Comme ce fut le cas pendant l'étude ODYSSEY LONG-TERM, l'évaluation sans répartition aléatoire des incidents cardiovasculaires dans le cadre des études de prolongation OSLER donne à penser que l'inhibiteur de la PCSK9 comporte un avantage par rapport au traitement type (Figure 4).

Dans le cadre d'une étude posologique contrôlée par placebo ayant porté sur le bococizumab, les réductions des concentrations de C-LDL ont, semble-t-il, été du même ordre de grandeur que celles observées antérieurement avec l'alirocumab et l'évolocumab²². La fréquence des effets indésirables recensés au cours de cette étude de 24 semaines était faible et généralement comparable à celle observée avec le placebo. Dans la foulée de cette étude, des essais cliniques de Phase III sont prévus; le bococizumab y sera administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

FIGURE 5 | Étude ODYSSEY ALTERNATIVE : Un nombre significativement plus élevé de patients intolérants aux statines ont atteint la concentration de C-LDL visée avec ce traitement



D'après MORIARTY, P. M. *et al.* Tel qu'il a été présenté lors du congrès de l'AHA de 2014, LBCT.02.

Des observations similaires à celles recueillies pendant chacune de ces études sont issues d'une méta-analyse des données collectées sur 12 200 patients ayant participé à 25 essais contrôlés

menés avec répartition aléatoire sur l'alirocumab ou l'évolocumab²³. Les concentrations de C-LDL y ont chuté de 50 à 60 % environ. Même s'il est essentiel de réserver notre jugement sur l'innocuité à long terme de ces médicaments jusqu'à ce qu'une quantité conséquente de données cliniques ait été recueillie pendant plusieurs années, aucune préoccupation concernant l'innocuité de ces produits n'a émergé de ces études. Dans l'ensemble, selon les données probantes accumulées jusqu'à aujourd'hui, il est fort probable que les inhibiteurs de la PCSK9 constitueront une avancée majeure dans la lutte contre les accidents cardiovasculaires grâce à leur effet hypolipémiant, notamment chez les patients qui y sont très exposés.

Les patients qui tireront le plus avantage des inhibiteurs de la PCSK9

Les statines, des médicaments efficaces et bien tolérés, sont à l'origine des essais cliniques phares qui ont révélé l'absolue nécessité de réduire les concentrations de C-LDL pour abaisser le risque cardiovasculaire. Il n'empêche que beaucoup de patients, notamment ceux qui sont les plus exposés aux incidents cardiovasculaires, ne réussissent pas à atteindre les valeurs cibles préconisées dans les lignes directrices, qui ont été établies grâce à ces essais cliniques. Un sondage réalisé au Canada a révélé que 40 % des patients très vulnérables, la majorité d'entre eux étant traités à l'aide de statines, n'étaient toujours par parvenus à ces valeurs²⁴. Ces données montrent que ces patients ont énormément besoin d'autres stratégies hypolipémiantes efficaces et bien tolérées.

Les données accumulées à ce jour portent à croire que les inhibiteurs de la PCSK9 pourraient jouer un rôle majeur dans la réduction du risque cardiovasculaire en augmentant simplement la proportion de patients capables d'atteindre les valeurs cibles actuelles. Plusieurs raisons expliquent que certains patients ne réalisent pas leur objectif thérapeutique avec les statines : intolérance absolue ou relative aux statines, notamment aux doses les plus fortes, et activité insuffisante de ces médicaments surtout lorsque les concentrations de C-LDL préthérapeutiques sont particulièrement élevées. Les inhibiteurs de la PCSK9 peuvent également offrir une meilleure maîtrise du C-LDL dans certaines formes d'hypercholestérolémie familiale. Or toutes ces applications cliniques sont déjà appuyées par des données. Par ailleurs, l'injection sous-cutanée d'un inhibiteur de la PCSK9 toutes les 2 à 4 semaines pourrait être une solution de rechange pratique pour les patients qui ne sont pas suffisamment fidèles à leur traitement unquotidien par une statine à prise orale.

Les inhibiteurs de la PCSK9 offrent également la possibilité d'évaluer l'intérêt d'abaisser

NE PAS DISTRIBUER

les concentrations de C-LDL à des valeurs généralement atteignables chez les patients très exposés avec des statines utilisées en monothérapie. Au cours d'un essai mené récemment sur l'ajout d'ézétimibe à un traitement par une statine, les patients du groupe expérimental ont atteint une concentration médiane de C-LDL de 1,4 mmol/L, qui a été associée à une raréfaction encore plus marquée des incidents cardiovasculaires, comparativement à 1,8 mmol/L dans le groupe recevant uniquement une statine à intensité élevée²⁵. Comme les traitements hypolipémiants actuellement offerts sur le marché ont leurs limites, la concentration de C-LDL optimale reste à définir. Les inhibiteurs de la PCSK9 pourraient être appelés à intervenir dans la détermination des nouvelles réductions du risque cardiovasculaires qu'il sera possible d'obtenir en maîtrisant mieux le C-LDL.

Références

- SEIDAH, N. G., S. Benjannet, L. Wickham, *et al.* « The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 100, 2003, p. 928-933.
- ABIFADEL, M., M. Varret, J. P. Rabes, *et al.* « Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia », *Nat Genet*, vol. 34, 2003, p. 154-156.
- COHEN, J. C., E. Boerwinkle, T. H. Mosley, fils et H. H. Hobbs. « Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease », *N Engl J Med*, vol. 354, 2006, p. 1264-1272.
- TAVORI, H., D. Fan, J. L. Blakemore, *et al.* « Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation », *Circulation*, vol. 127, 2013, p. 2403-2413.
- MAXWELL, K. N. et J. L. Breslow. « Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 101, 2004, p. 7100-7105.
- STEIN, E. A., S. Mellis, G. D. Yancopoulos, *et al.* « Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol », *N Engl J Med*, vol. 366, 2012, p. 1108-1118.
- TIBOLLA, G., G. D. Norata, R. Artali, F. Meneghetti et A. L. Catapano. « Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition », *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 21, 2011, p. 835-843.
- SEIDAH, N. G. « PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia », *Expert Opin Ther Targets*, vol. 13, 2009, p. 19-28.
- LAMBERT, G., B. Sjouke, B. Choque, J. J. Kastelein et G. K. Hovingh. « The PCSK9 decade », *J Lipid Res*, vol. 53, 2012, p. 2515-2524.
- SEIDAH, N. G., Z. Awan, M. Chrétien et M. Mbikay. « PCSK9: a key modulator of cardiovascular health », *Circ Res*, vol. 114, 2014, p. 1022-1036.
- ROUBTSOVA, A., M. N. Munkonda, Z. Awan, *et al.* « Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue », *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, vol. 31, 2011, p. 785-791.
- LEVY, E., A. Ben Djoudi Ouadda, S. Spahis, *et al.* « PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells », *Atherosclerosis*, vol. 227, 2013, p. 297-306.
- ZHAO, Z., Y. Tuakli-Wosornu, T. A. Lagacé, *et al.* « Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote », *American Journal of Human Genetics*, vol. 79, 2006, p. 514-523.
- HOOPER, A. J., A. D. Marais, D. M. Tanyanyiwa et J. R. Burnett. « The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood

Résumé

Les inhibiteurs de la PCSK9 ont ce qu'il faut pour combler un besoin important dans la prévention des incidents cardiovasculaires. Au cours d'essais menés avec répartition aléatoire des sujets, ils ont permis d'obtenir des diminutions plus prononcées des concentrations de C-LDL que les statines et ont été à tout le moins aussi bien tolérés. Qu'ils soient employés comme solution de rechange aux statines ou en association avec ces dernières, les inhibiteurs de la PCSK9 sont vraisemblablement capables d'augmenter notablement la proportion de patients exposés aux incidents cardiovasculaires qui obtiendront une protection maximale grâce à la maîtrise de leurs concentrations de C-LDL. La possibilité que ces agents mènent à une nouvelle définition des concentrations de C-LDL optimales chez les patients très vulnérables aux maladies cardiovasculaires sera probablement le point de mire des prochains essais cliniques. ●

- cholesterol in a Southern African population », *Atherosclerosis*, vol. 193, 2007, p. 445-448.
- HOOPER, A. J. et J. R. Burnett. « Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia », *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 13, 2013, p. 429-435.
- FRANK-KAMENETSKY, M., A. Grefhorst, N. N. Anderson, *et al.* « Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 105, 2008, p. 11915-11920.
- ROBINSON, J. G., M. Farnier, M. Krempf, *et al.* « Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1489-1499.
- KEREIAKES, D. J., J. G. Robinson, C. P. Cannon, *et al.* « Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study », *Am Heart J*, vol. 169, 2015, p. 906-15 e13.
- BAYS, H., D. Gaudet, R. Weiss, *et al.* « Alirocumab as Add-on To Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, p. jc20151520.
- MORIARTY, P. M., T. A. Jacobson, E. Bruckert et P.D. Thompson. « Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab versus ezetimibe in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm », *American Heart Association. Chicago: LBCT02*; 2014.
- SABATINE, M. S., R. P. Giugliano, S. D. Wiviott, *et al.* « Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1500-1509.
- BALLANTYNE C. M., J. Neutel, A. Cropp, *et al.* « Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia », *Am J Cardiol*, vol. 115, 2015, p. 1212-1221.
- ZHANG, X. L., Q. Q. Zhu, L. Zhu, *et al.* « Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials », *BMC Medicine*, vol. 13, 2015, p. 123.
- GOODMAN, S. G., A. Langer, N. R. Bastien, *et al.* « Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS) », *Can J Cardiol*, vol. 26, 2010, p. e330-5.
- CANNON, C. P., B. Cariou, D. Blom, *et al.* « Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial », *European Heart Journal*, vol. 36, 2015, p. 1186-1194.

Milan Gupta, M.D., FRCPC, FACC

Professeur agrégé de médecine clinique,
Université McMaster
Professeur adjoint de médecine
Université de Toronto
Directeur médical
Canadian Cardiovascular Research Network
Toronto (Ontario)

Le C-LDL reste la meilleure cible pour réduire le risque cardiovasculaire

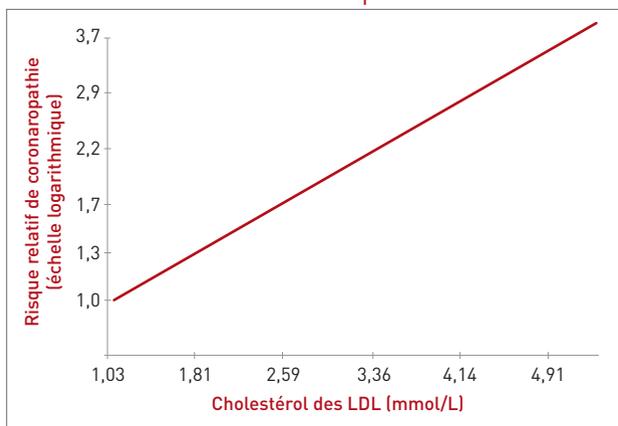
Après agrégation des données issues des essais d'envergure ayant porté sur des traitements hypolipémiants, les chercheurs ont constaté que la relation entre la réduction des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et la diminution du risque d'incidents cardiovasculaires suit une courbe loglinéaire¹. En substance, il y aurait une réduction de 1 % environ du risque cardiovasculaire chaque fois que les concentrations de C-LDL diminuent de 1 % (Figure 1). Des réductions d'une telle ampleur ont été rapportées avec les statines, d'autres médicaments, des interventions chirurgicales et des diètes². Pour qu'ils soient plus nombreux à atteindre les valeurs préconisées dans les lignes directrices, les patients très vulnérables ont besoin de nouveaux agents hypolipémiants dotés d'une plus grande activité. Cela dit, la concentration à laquelle le risque cardiovasculaire cesse de diminuer est encore inconnue. Il est donc logique de chercher à savoir s'il est possible d'obtenir une protection encore plus marquée contre les incidents cardiovasculaires, surtout chez les patients qui y sont très exposés, en abaissant les concentrations de C-LDL sous les valeurs préconisées dans les lignes directrices.

NE PAS DISTRIBUER

Contexte

Selon l'hypothèse lipidique, il est possible de traiter les médiatrices fondamentales de l'athérosclérose que sont les concentrations sanguines de C-LDL élevées. On ne compte plus les données probantes qui soutiennent cette hypothèse. Beaucoup de ces données sont issues d'essais multicentriques menés sur les statines. Ces derniers ont établi à maintes reprises un lien entre des réductions marquées des concentrations de C-LDL et une raréfaction importante des incidents cardiovasculaires. Dans leur méta-analyse de 14 essais réunissant les données recueillies chez environ 90 000 sujets répartis aléatoirement, les chercheurs de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT) ont constaté que chaque réduction de 1 mmol/L de la concentration de C-LDL s'accompagnait d'une baisse du risque cardiovasculaire de 23 %³.

FIGURE 1 | Relation loglinéaire entre les concentrations de C-LDL et le risque relatif de coronaropathie



D'après GRUNDY, S. M., et al. *J Am Coll Cardiol*, vol. 44, 2004, p. 720-732.

Programmes d'essais cliniques

Si les lignes directrices canadiennes préconisent l'utilisation des statines comme médicaments de première intention, c'est en raison de l'énorme poids des données probantes témoignant des effets positifs obtenus en réduisant les concentrations de C-LDL lors des essais sur les agents de cette classe⁴. Ce choix est logique compte tenu de l'efficacité et du bilan de tolérabilité favorable des statines, mais plusieurs études sont venues réfuter les assertions voulant que ces effets positifs soient exclusifs à ces agents. Par exemple, une méta-analyse ayant porté sur 5 essais reposant sur des diètes, 3 essais sur des chélateurs des acides biliaires, 1 essai sur une intervention chirurgicale (dérivation iléale partielle) et 10 essais sur des statines a révélé que la baisse du risque cardiovasculaire était systématiquement proportionnelle à la réduction des concentrations de C-LDL, peu importe la méthode employée pour y parvenir².

Le principe voulant que plus le taux de C-LDL est faible, mieux c'est pour abaisser le risque cardiovasculaire s'appuie sur une succession d'essais cliniques ayant tous démontré qu'il est préférable que les concentrations de C-LDL soient basses plutôt qu'élevées. Lors des premiers essais, il n'était pas rare que les concentrations de C-LDL préthérapeutiques soient relativement élevées, surtout au vu des normes actuelles. Pendant l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) par exemple, la concentration moyenne de C-LDL au moment du recrutement avoisinait les 5,0 mmol/L⁵. Si cette étude a permis de faire le rapprochement entre une

Une méta-analyse ayant porté sur 5 essais reposant sur des diètes, 3 essais sur des chélateurs des acides biliaires, 1 essai sur une intervention chirurgicale et 10 essais sur des statines a révélé que la baisse du risque cardiovasculaire était systématiquement proportionnelle à la réduction des concentrations de C-LDL, peu importe la méthode employée pour y parvenir.

réduction des concentrations de C-LDL frôlant les 40 % comparativement au placebo et une baisse de 34 % des incidents cardiovasculaires, il n'empêche que les sujets recrutés dans des études ultérieures, comme les études PROVE-IT et TNT (*Treating to New Targets*)^{6,7}, avaient des concentrations de C-LDL bien inférieures au moment de leur admission et ont pourtant bénéficié pendant le traitement de baisses conséquentes du risque cardiovasculaire, qui étaient proportionnelles aux réductions relatives des concentrations de C-LDL.

Bien que les essais menés sur des agents autres que les statines soient moins nombreux, le principe voulant que plus le taux de C-LDL est faible, mieux c'est a été confirmé de façon relativement constante, sauf quelques rares exceptions, telles que l'étude HPS2-THRIVE, au cours de laquelle aucun parallèle n'a pu être établi entre la niacine et une réduction du risque cardiovasculaire⁸. L'essai IMPROVE-IT, le seul essai n'ayant pas porté sur une statine qui ait jamais été effectué sur un aussi grand effectif de sujets, a pris fin récemment⁹. L'ézétimibe y a été comparé à un placebo chez 18 144 patients extrêmement vulnérables (recrutés dans les 10 jours ayant suivi leur hospitalisation pour cause d'un syndrome coronarien aigu) prenant de la simvastatine. Comparativement à la simvastatine employée seule, l'utilisation d'ézétimibe comme traitement d'appoint a permis d'obtenir une réduction supplémentaire de 22 % des concentrations de C-LDL qui, après

NE PAS DISTRIBUER

une période de suivi médiane de 6 ans, a été reliée à une baisse de 6,4 % ($p = 0,016$) du risque rattaché à un critère d'évaluation composé (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde [IM] non mortel, hospitalisation motivée par un angor instable, intervention de revascularisation et AVC non mortel).

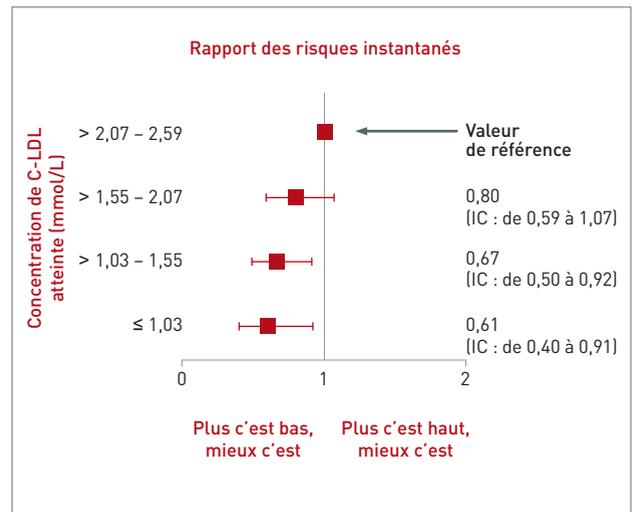
Les données recueillies pendant l'essai IMPROVE-IT ont confirmé que la réduction des concentrations de C-LDL avec d'autres agents hormis les statines entraîne des baisses du risque cardiovasculaire significatives sur le plan statistique. Même si la baisse du risque a été légèrement inférieure à celle attendue au vu de la réduction des concentrations de C-LDL compte tenu de ce qui avait été observé pendant les autres essais, les concentrations de C-LDL enregistrées à la fin ont été les plus basses jamais obtenues dans le groupe de comparaison d'une étude multicentrique. Au terme de l'étude, la médiane de la concentration moyenne de C-LDL pondérée en fonction du temps enregistrée dans le groupe traité par la simvastatine et l'ézétimibe se chiffrait à 1,4 mmol/L. Dans le groupe de comparaison, la concentration moyenne était de 1,8 mmol/L. Ces deux résultats sont conformes, voire inférieurs, à la valeur préconisée dans les lignes directrices canadiennes pour les patients très vulnérables soit 2,0 mmol/L ou moins⁴.

Ces données laissent entrevoir la possibilité d'abaisser les concentrations de C-LDL sous le seuil actuellement préconisé dans les lignes directrices afin de protéger encore plus les patients contre les incidents cardiovasculaires, notamment ceux qui y sont extrêmement exposés et qui ont été recrutés dans l'essai IMPROVE-IT. Les valeurs cibles fixées dans les lignes directrices factuelles canadiennes s'approchent des réductions maximales des concentrations de C-LDL actuellement atteignables avec les traitements hypolipémiants offerts sur le marché. Reste à savoir s'il est possible d'abaisser encore plus les concentrations de C-LDL et partant, d'obtenir une réduction du risque cardiovasculaire encore plus prononcée. L'essai IMPROVE-IT a révélé que des concentrations de 1,4 mmol/L permettent d'obtenir une protection contre le risque relatif comparativement à des concentrations plus élevées de C-LDL. Or il demeure que des analyses provisoires réalisées à partir des données issues de plusieurs études portent à croire qu'il est possible de tirer des bienfaits de concentrations encore plus basses.

Par exemple, des concentrations de C-LDL inférieures à 1,55 mmol/L ont été objectivées chez 45 % des quelque 2000 patients répartis aléatoirement dans le groupe expérimental

de l'essai PROVE-IT, le premier essai visant à démontrer l'avantage des statines à intensité élevée sur les statines à intensité plus modérée⁶. Après stratification de ces patients en quartiles dans le cadre de leur analyse effectuée a posteriori et qu'ils ont publiée par la suite, les chercheurs ont noté une raréfaction de plus en plus marquée des incidents cardiovasculaires avec chaque baisse supplémentaire de 0,5 mmol/L une fois franchi le seuil de 2,0 mmol/L (Figure 2)¹⁰. Lorsque les concentrations de C-LDL devenaient très basses, ils n'ont décelé aucun signe alarmant concernant plusieurs effets indésirables, comme ceux touchant les fonctions hépatique ou musculaire.

FIGURE 2 | Rapport des risques instantanés de la comparaison entre le critère d'évaluation principal et les concentrations de C-LDL atteintes



D'après WIVIOTT, S. D., et al. *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, 2005, p. 1411-1416.

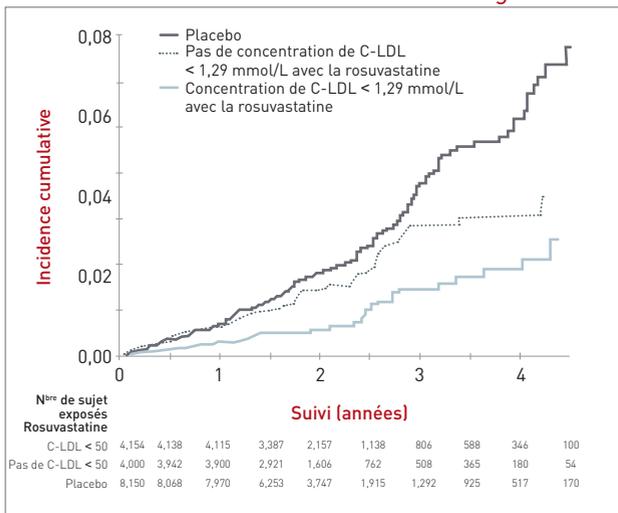
Dans la même veine, les chercheurs de l'étude TNT, qui avaient établi un parallèle entre des concentrations moyennes de C-LDL de 2,0 mmol/L et une baisse importante du risque cardiovasculaire par rapport à une concentration moyenne de 2,6 mmol/L dans le groupe de comparaison⁷, ont fait état des données recueillies chez 6107 patients ayant atteint des concentrations de C-LDL inférieures à 1,5 mmol/L. Après stratification, une analyse réalisée a posteriori a encore une fois fait ressortir une tendance vers un effet favorable sur la mortalité chez les sujets ayant une concentration de C-LDL inférieure à 1,0 mmol/L comparativement à ceux chez lesquels elle se situait entre 1,0 mmol/L et 2,0 mmol/L exclusivement¹¹.

Au cours de l'essai JUPITER, 17 802 sujets apparemment sains ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir une statine à intensité élevée ou un placebo¹². Une étude menée a posteriori a servi à comparer la réduction du risque chez les 4 000 sujets traités par ce type de statine, dont la concentration avait chuté sous 1,3 mmol/L à

NE PAS DISTRIBUER

celle enregistrée au terme du traitement chez les 4154 sujets ayant aussi pris une telle statine, mais dont la concentration de C-LDL dépassait 1,3 mmol/L¹³. Dans un cas comme dans l'autre, les chercheurs ont observé une baisse notable du risque comparativement aux témoins, même s'il s'agissait d'un effectif de sujets modérément exposés aux incidents cardiovasculaires. Cela dit, les concentrations plus faibles de C-LDL ont été reliées à une réduction supplémentaire du risque comparativement aux concentrations plus élevées (Figure 3). Dans leur analyse des effets indésirables, les auteurs n'ont mis au jour aucune différence dans l'incidence des effets indésirables musculaires ni des cas de cancer, de diabète ou de maladies neuropsychiatriques.

FIGURE 3 | Temps écoulé avant la survenue d'incidents cardiovasculaires graves



D'après HSIA, J., et al. *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, no 16, 2011, p. 1666-1675.

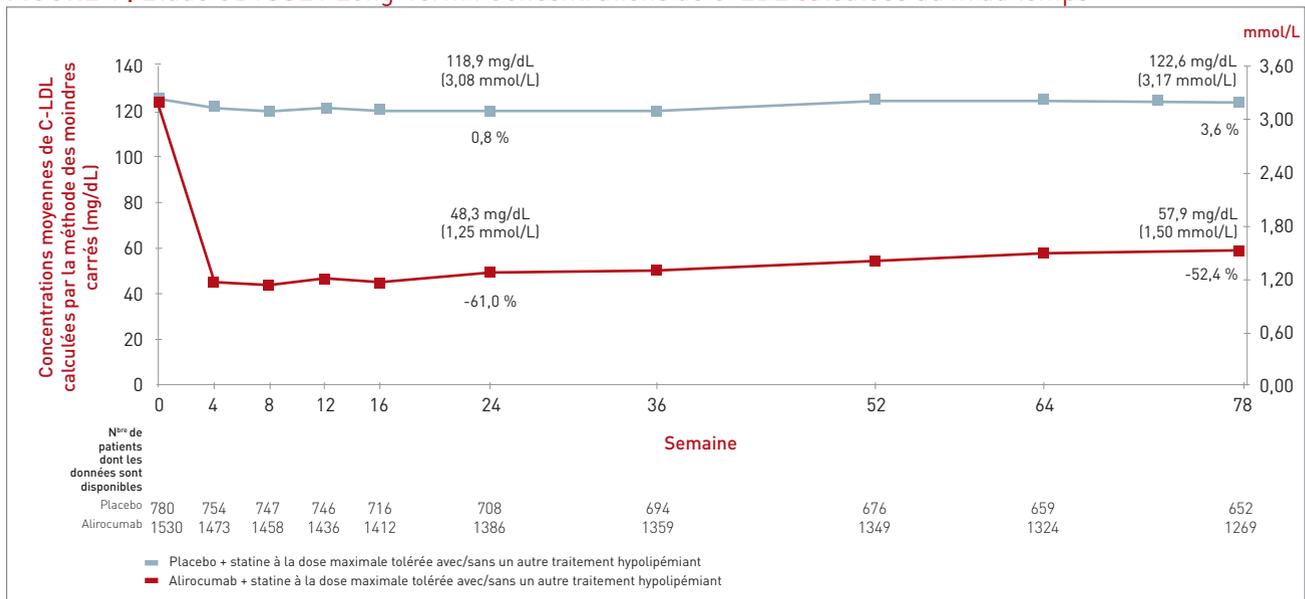
Toutes ces données mettent en évidence que plus la concentration est basse, mieux c'est. La

concentration à laquelle on n'obtient plus de protection supplémentaire reste toutefois inconnue. À la lumière des données probantes issues d'études expérimentales et épidémiologiques menées dans des populations ayant une alimentation faible en matières grasses, tels que les sociétés de chasseurs-cueilleurs, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la concentration physiologique appropriée de C-LDL chez les humains se situerait entre 1,3 et 1,8 mmol/L¹⁴. Cependant, ces valeurs ne conviennent peut-être pas aux patients qui sont déjà atteints d'athérosclérose, ce que laisse entrevoir le continuum de bienfaits retirés des concentrations très basses enregistrées dans les analyses menées a posteriori mentionnées précédemment. Bien que certaines études publiées aient fait état d'un lien entre des concentrations très faibles de C-LDL et une hausse du risque d'effets indésirables très variés tels que le cancer¹⁵, le suicide¹⁶ et les hémorragies intracrâniennes¹⁷, ces observations ne sont pas ressorties systématiquement des divers ensembles de données, y compris celles tirées des analyses des études PROVE-IT, TNT et JUPITER sous l'angle de l'innocuité.

Selon toutes ces données, plus la concentration est basse, mieux c'est. La concentration à laquelle on n'obtient plus de protection supplémentaire reste toutefois inconnue.

Les données colligées récemment sur les inhibiteurs de la PCSK9 viennent confirmer que les concentrations très faibles de C-LDL sont sûres et efficaces pour protéger les patients contre le risque cardiovasculaire. Lors de l'étude ODYSSEY Long-Term, 2341 patients très vulnérables ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir de l'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9, ou un

FIGURE 4 | Étude ODYSSEY Long-Term : Concentrations de C-LDL calculées au fil du temps



D'après ROBINSON, J. G., et al. *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1489-1499.

NE PAS DISTRIBUER

placebo en plus de la dose de statine la plus forte qu'ils puissent tolérer. Au terme des 24 semaines de l'étude, les chercheurs ont constaté que l'alirocumab avait permis d'obtenir une diminution supplémentaire de 62 % des concentrations de C-LDL comparativement à la monothérapie reposant sur l'administration des doses maximales de statine (Figure 4)¹⁸. Il faudra attendre que plus de temps se soit écoulé pour pouvoir évaluer la protection relative conférée contre les incidents cardiovasculaires, mais les chercheurs ont rapporté qu'une tendance favorable se dessinait à ce chapitre au bout de 78 semaines.

Les réductions marquées des concentrations de C-LDL qu'il est possible d'obtenir avec les inhibiteurs de la PCSK9 sont une nouvelle occasion de sonder davantage les limites de l'hypothèse voulant que plus les concentrations sont basses, mieux c'est. La concentration moyenne de C-LDL rapportée pendant l'étude ODYSSEY Long-Term se chiffrait à 1,1 mmol/L après 24 semaines de traitement. Or 38 % des 1550 patients recevant ce traitement ont atteint une concentration de C-LDL inférieure à 0,65 mmol/L, la moitié d'entre eux ayant même obtenu une concentration de moins de 0,4 mmol/L. Selon les instigateurs d'une analyse d'innocuité approfondie présentée dans le cadre de la réunion annuelle de l'American College of Cardiology (ACC) de 2015, il s'agissant de l'une des plus vastes évaluations de patients présentant d'aussi faibles concentrations de C-LDL d'origine médicamenteuse¹⁹. Ces chercheurs n'ont relevé aucun déséquilibre d'importance en matière de troubles musculo-squelettiques, neurologiques ou digestifs. Ils ont donc pu affirmer n'avoir décelé aucun signe particulièrement alarmant du côté de l'innocuité. Cela dit, l'innocuité à plus long terme de concentrations aussi basses de C-LDL reste à confirmer.

Lors des essais ouverts OSLER 1 et OSLER 2 sur l'évolocumab, un inhibiteur de la PCSK9, les concentrations de C-LDL ont diminué de 61 % par rapport à celles mesurées avant le traitement et ont atteint une valeur médiane de 1,25 mmol/L pendant le traitement²⁰. Dans ce cas-ci également, les chercheurs ont décelé une tendance favorable vers une réduction du risque d'accidents cardiovasculaires majeurs proportionnelle aux baisses des concentrations de C-LDL enregistrées avec l'inhibiteur de la PCSK9 comparativement au placebo, en plus de constater que les données sur l'innocuité restaient rassurantes. Dans le

cadre de cette étude, 37,1 % des patients ont obtenu une concentration de C-LDL inférieure à 0,65 mmol/L. Dans ce sous-groupe de sujets, le taux d'effets indésirables et la nature de ces derniers se comparaient à ceux des sujets dont les concentrations de C-LDL étaient plus élevées.

Ces études ont porté sur un nombre suffisamment important de sujets pour permettre la réalisation d'analyses plus approfondies de la théorie voulant que plus la concentration de C-LDL est basse, mieux c'est, une fois que la période de suivi à long terme sera terminée et que les incidents cardiovasculaires auront été évalués. Comme ce fut le cas avec les analyses effectuées a posteriori sur les données issues des études PROVE-IT, TNT et JUPITER, l'observation le cas échéant de taux d'incidents cardiovasculaires plus bas reliés à des strates de concentrations de C-LDL plus faibles ne prouvera pas cette théorie. Elle constituera plutôt une nouvelle étape du processus visant à définir les concentrations cibles optimales pour les patients très vulnérables. Il faudra mener de nouveaux essais pour confirmer les bienfaits encore plus marqués des concentrations extrêmement basses de C-LDL que les inhibiteurs de la PCSK9 rendent désormais possibles et pour évaluer leur innocuité relative. De tels essais d'envergure sont en cours de réalisation avec plusieurs inhibiteurs de la PCSK9 chez des patients très vulnérables.

Résumé

Les réductions encore plus prononcées des concentrations de C-LDL objectivées pendant les essais cliniques ont pratiquement toutes été reliées à des baisses du risque d'incidents cardiovasculaires chez les patients qui y sont fortement exposés. Les lignes directrices actuelles, qui sont fondées sur ces essais, préconisent certaines valeurs cibles, mais ne précisent pas quelle est la concentration optimale de C-LDL qu'il faut atteindre pour profiter d'une diminution maximale du risque d'incidents cardiovasculaires. L'obtention de concentrations de C-LDL très basses demeure un objectif irréaliste chez la plupart des patients très vulnérables malgré l'utilisation de statines à intensité élevée, mais une nouvelle génération d'agents pharmacologiques dotés d'une plus grande efficacité à l'égard du C-LDL pourrait être notre chance d'enfin découvrir la concentration offrant une protection optimale et sûre. ●

Références

- GRUNDY, S. M., J. I. Cleeman, C. N. Merz, *et al.* « Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines », *J Am Coll Cardiol*, vol. 44, 2004, p. 720-732.
- ROBINSON, J. G., B. Smith, N. Maheshwari et H. Schrott. « Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis », *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, 2005, p. 1855-1862.
- BAIGENT, C., A. Keech, P. M. Kearney, *et al.* « Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins », *Lancet*, vol. 366, 2005, p. 1267-1278.
- ANDERSON, T. J., J. Gregoire, R. A. Hegele, *et al.* « 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult », *Can J Cardiol*, vol. 29, 2013, p. 151-167.
- « Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) », *Lancet*, vol. 344, 1994, p. 1383-1389.
- CANNON, C. P., E. Braunwald, C. H. McCabe, *et al.* « Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes », *N Engl J Med*, vol. 350, 2004, p. 1495-1504.
- Larosa, J. C., S. M. Grundy, D. D. Waters, *et al.* « Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease », *N Engl J Med*, vol. 352, 2005, p. 1425-1435.
- GROUP, H. T. C., M. J. Landray, R. Haynes, *et al.* « Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients », *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 203-212.
- CANNON, C. P., M. A. Blazing, R. P. Giugliano, *et al.* « Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 2387-2397.
- WIVIOTT, S. D., C. P. Cannon, D. A. Morrow, *et al.* « Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy », *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, 2005, p. 1411-1416.
- LEEPER, N. J., R. Ardehali, E. M. deGoma et P.A. Heidenreich. « Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival », *Circulation*, vol. 116, 2007, p. 613-618.
- RIDKER, P. M., E. Danielson, F. A. Fonseca, *et al.* « Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein », *N Engl J Med*, vol. 359, 2008, p. 2195-2207.
- HSIA, J., J.G. MacFadyen, J. Monyak et P. M. Ridker. « Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial [Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin] », *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, 2011, p. 1666-1675.
- O'KEEFE, J. H., fils., L. Cordain, W. H. Harris, R. M. Moe et R. Vogel. « Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal », *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, 2004, p. 2142-2146.
- BENN, M., A. Tybjaerg-Hansen, S. Stender, R. Frikke-Schmidt et B. G. Nordestgaard. « Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study », *J Natl Cancer Inst*, vol. 103, 2011, p. 508-519.
- ELLISON, L. F. et H. I. Morrison. « Low serum cholesterol concentration and risk of suicide », *Epidemiology*, vol. 12, 2001, p. 168-172.
- NODA, H., H. Iso, F. Irie, *et al.* « Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study », *Circulation*, vol. 119, 2009, p. 2136-2145.
- ROBINSON, J. G., M. Farnier, M. Krempf, *et al.* « Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1489-1499.
- ROBINSON, J. G., M. Farnier et U. Chaudhari. « Adverse events in patients with low-density lipoprotein cholesterol levels <25 or <15 mg/dL on at least two consecutive visits in 14 randomized, controlled, clinical trials of alirocumab », réunion annuelle de l'American College of Cardiology tenue à San Diego, en 2015.
- SABATINE, M. S., R. P. Giugliano, S. D. Wiviott, *et al.* « Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 1500-1509.