

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2020

N°

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES D'ENDOCRINOLOGIE-DIABETOLOGIE-NUTRITION)

par

Pierre MORCEL

Né le 02/09/1993, à Saint-Malo, Ille et Vilaine

Présentée et soutenue publiquement le 03/12/2020

**Les anticorps anti-PCSK9 en vie réelle : étude rétrospective chez les patients
suivis au CHU de Nantes**

Président : Monsieur le Professeur Samy HADJADJ

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Membre du jury : Monsieur le Professeur Michel KREMPF

Membre du jury : Monsieur le Docteur Guillaume LAMIRAULT

Membre du jury : Madame le Docteur Edith BIGOT-CORBEL

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord le Professeur Bertrand Cariou de m'avoir donné la possibilité de travailler sur ce sujet de thèse et de m'avoir aidé dans son élaboration. Je remercie également les autres membres du jury : le Professeur Samy Hadjadj pour avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse, le Professeur Michel Krempf pour sa contribution à l'inclusion de plusieurs patients dans cette étude, le Docteur Guillaume Lamirault et le Docteur Edith Bigot-Corbel.

Je souhaite aussi remercier le Docteur Matthieu Pichelin pour ses conseils dans la rédaction de l'introduction de ma thèse et dans la méthodologie, le Docteur Matthieu Wargny pour son aide dans l'analyse statistique. Un grand merci à Chloé Fournier pour son aide logistique et humaine dans le recueil des données, sa disponibilité et sa réactivité.

J'aimerais ensuite remercier mes cointernes de spécialité et particulièrement Alice. Nos parcours ont fait que nous nous sommes seulement croisés sans être en stage ensemble jusqu'à récemment mais nous avons su devenir complices et souteneurs l'un pour l'autre. Merci pour tes messages et coups de gueule qui m'ont remotivé plus d'une fois !

Je voudrais également remercier l'ensemble des médecins, infirmières, diététiciennes, aides-soignantes... du service d'endocrinologie du CHU de Nantes auprès desquels j'ai tant appris. Merci à celles et ceux qui ont su me soutenir durant les périodes pas toujours faciles de l'internat.

J'aimerais aussi citer l'ensemble des équipes que j'ai eu la chance de rencontrer depuis le début de mon internat :

- Le service d'endocrinologie du CHD de la Roche sur Yon pour sa bienveillance lors de ma première année d'internat
- Le service de médecine interne du CHU de Nantes du Professeur Hamidou et notamment mes cointernes (Clémence, Marion, Marie, Timothée, Victor, Arthur, Romain et Julien) pour leur bonne humeur et leur sens de la solidarité
- Marion, Monica et Emeline, mes cointernes et amies « endocrinologues-gériatres »
- Le service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Nantes et notamment : Raphaëlle, Hannah, Margaux, Oriane, Mathilde, Victor, Hugo, Samuel, Quentin. Grâce à vous j'ai compris que l'on pouvait vivre dans la même journée des moments difficiles et des fous rires légendaires dans le fameux bureau du 2ème. Un grand merci aux Docteurs Jérôme Gournay, Adam Jirka et Miloud Azarfane pour leur accueil.
- Le service d'endocrinologie du CHU d'Angers et notamment le Professeur Patrice Rodien et les Docteurs Paul Sibilia et Agnès Sallé avec qui j'ai appris à gagner en autonomie et à devenir un quasi-chirurgien du pied diabétique !

Enfin je souhaite remercier ma famille sans qui je n'aurais jamais été aussi loin dans mes études : mes parents qui m'ont soutenu moralement et matériellement sans jamais faiblir. Un grand merci également à ma petite sœur Marion qui m'impressionne quand elle me raconte ses histoires de chirurgie dentaire. Et puis je remercie mes grands-parents avec qui j'espère pouvoir passer un été à Guipel sans faire de recueil de données cette fois-ci. Un grand merci à ma grand-mère dont le courage à combattre la maladie me donne l'envie de me dépasser.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine Aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANGPTL6	Angiopoïétine Like 6
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
Apo B	Apolipoprotéine B
ASAT	Aspartate Aminotransférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CV	Cardio-Vasculaire
ESC/EAS	European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society
GGT	Gamma Glutamyltranspeptidase
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HeFH	Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HMG coenzyme A réductase	Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-coenzyme A réductase
IMC	Indice de Masse Corporelle
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
LDL R	Low Density Lipoprotein Receptor
Lp(a)	Lipoprotéine a
MACE	Major Adverse Cardiac Events
PCSK9	Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
siRNA	Small Interfering Ribonucleic Acid
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein

TABLE DES MATIERES

1) INTRODUCTION	6
2) METHODE	11
a. OBJECTIF PRINCIPAL	11
b. OBJECTIFS SECONDAIRES	11
i. Evolution des autres paramètres du bilan lipidique	11
ii. Corrélation entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9.....	11
iii. Caractéristiques des patients « mauvais répondeurs » aux anticorps anti-PCSK9 et des patients « très bons répondeurs »	12
iv. Nombre de patients atteignant les objectifs de LDL-C.....	12
v. Tolérance des anticorps anti-PCSK9	12
vi. Modifications de posologie des anticorps anti-PCSK9 et des autres traitements hypolipémiants au cours du suivi	12
c. POPULATION ETUDIEE.....	13
d. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE	13
e. ANALYSES STATISTIQUES.....	13
3) RESULTATS.....	14
a. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	14
b. DELIVRANCE DU TRAITEMENT	17
c. EVOLUTION DU LDL-C SOUS ANTI-PCSK9	18
d. EVOLUTION DES AUTRES PARAMETRES DU BILAN LIPIDIQUE SOUS ANTI-PCSK9	19
e. CORRELATION ENTRE LA BAISSSE DU LDL-C SOUS STATINES ET LA BAISSSE DU LDL-C SOUS ANTI-PCSK9.....	21
f. NOMBRE DE PATIENTS ATTEIGNANT L'OBJECTIF DE LDL-C	24
g. COMPARAISONS ENTRE LES PATIENTS TRES BONS REPONDEURS ET LES PATIENTS MAUVAIS REPONDEURS.....	24
h. TOLERANCE DES ANTI-PCSK9	26
i. CHANGEMENTS DE POSOLOGIE ET ARRETS DES ANTI-PCSK9.....	27
j. EVOLUTION DES AUTRES TRAITEMENTS HYPOLIPEMIANTS	28
4) DISCUSSION	29
a. INTERPRETATION DES RESULTATS	29
i. Caractéristiques de la population	29
ii. Evolution du bilan lipidique sous anti-PCSK9	29
iii. Absence de corrélation entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9.....	30
iv. Nombre de patients atteignant l'objectif.....	30

v.	Comparaison entre les patients « Très bons répondeurs » et « Mauvais répondeurs » aux anti-PCSK9	30
vi.	Tolérance	31
vii.	Evolution des traitements hypolipémiants	31
b.	FORCES DE CETTE ETUDE.....	32
c.	LIMITES DE CETTE ETUDE	32
5)	CONCLUSION	33
6)	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34
7)	ANNEXE 1 : Cahier d'observation	37

1) INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur de survenue de maladies cardiovasculaires. L'accumulation de particules de LDL-C dans l'endothélium des artères est à l'origine de la formation de plaques d'athérome dont la rupture entraîne la survenue d'événements cardiovasculaires. Il a été prouvé qu'une diminution du taux plasmatique de LDL-C est associée à une moindre survenue d'événements cardiovasculaires (1).

Parmi les traitements hypolipémiants existants, les statines sont ceux prescrits en première intention. Ils agissent en inhibant l'HMG coenzyme A réductase qui intervient dans la synthèse hépatique de cholestérol (2). Une méta-analyse (3) a montré que chez les patients traités par statines, une réduction du LDL-C d'1 mmol/L (soit 0.39 g/L) entraîne une réduction de la mortalité de 10 % et ce, même pour des taux bas de LDL-C (< 2 mmol/L soit < 0.77 g/L). Un résultat similaire a été observé chez des patients ayant une coronaropathie (4) avec également une diminution de la mortalité cardiovasculaire et du risque de nouvelle revascularisation coronarienne. Cependant, les statines ne sont pas toujours tolérées notamment sur le plan musculaire (5), ce qui limite leur prescription.

L'ezetimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol recommandé en 2ème intention en cas de LDL-C supérieur à l'objectif sous statine à dose maximale tolérée ou en cas d'intolérance aux statines. Il a une action modeste sur la réduction du LDL-C (réduction du LDL-C de 23 % par rapport aux patients traités par statine seules dans l'essai IMPROVE-IT (6)) et son effet sur la réduction du risque cardiovasculaire n'a été prouvé qu'en association avec un traitement par statine (6).

Plusieurs recommandations existent concernant l'objectif de LDL-C à viser. Les recommandations de l'HAS de 2017 conseillent un LDL-C < 1,0 g/L pour les patients à haut risque cardiovasculaire et un LDL-C < 0,7 g/L pour les patients à très haut risque (7). Ces recommandations ont depuis été abrogées mais sont toujours largement utilisées en France. Au niveau européen, les recommandations de l'ESC/EAS de 2019 suggèrent de viser un LDL-C < 0,70 g/L pour les patients à haut risque cardiovasculaire et un LDL-C < 0,55 g/L pour les patients à très haut risque cardiovasculaire (8). Ces cibles sont rarement atteignables avec l'association statine-ezetimibe, notamment pour les patients en prévention secondaire et ceux atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) (9,10), d'où la recherche depuis plusieurs années de nouvelles cibles thérapeutiques.

Figure 1 : Recommandations de l'HAS de 2017 sur la prise en charge des dyslipidémies

Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 % Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée			
	TA ≥ 180/110 mmHg			
	LDL-C > 3,1 g/L (8,0 mmol/L) (ex. : hypercholestérolémie familiale)			
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)			

Figure 2 : Recommandations de l'ESC/EAS de 2019 sur la prise en charge des dyslipidémies

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

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC 2019

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est une protéine qui se lie au récepteur du LDL-C présent à la surface des hépatocytes et favorise sa dégradation par les lysosomes. Elle entraîne ainsi indirectement une diminution du catabolisme du LDL-C par les hépatocytes et une augmentation des taux plasmatiques de LDL-C (11). Des mutations activatrices (« gain de fonction ») du gène PCSK9 ont été trouvées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (12). A l'inverse, des variants entraînant une perte de fonction de l'enzyme PCSK9 sont associés à un taux de LDL-C bas et une faible incidence de coronaropathie (13).

Deux anticorps monoclonaux ciblant PCSK9 ont été développés : alirocumab et evolocumab. Ils agissent en bloquant la voie extra-cellulaire de PCSK9 en se liant à la forme circulante de la protéine et en empêchant son interaction avec le LDLR, ce qui diminue ainsi les concentrations de LDL-C. Un autre inhibiteur de PCSK9 est en cours de développement et cible la voie intra-cellulaire de PCSK9 sous la forme d'un petit ARN interférent (siRNA) : inclisiran (14). La voie d'administration d'alirocumab et d'evolocumab est sous-cutanée avec une injection toutes les 2 semaines.

Une méta-analyse a montré que l'ajout d'un anticorps anti-PCSK9 au traitement hypolipémiant conventionnel (statines à dose maximale tolérée et ezetimibe) permet en moyenne une réduction du LDL-C de l'ordre de 60% (15). Les anticorps anti-PCSK9 ont également un effet sur les autres paramètres du bilan lipidique avec une réduction significative de l'apolipoprotéine B, du cholestérol total, de la lipoprotéine a (Lp(a)) et des triglycérides à un degré moindre (16). Il s'agit jusqu'à présent du premier traitement permettant une réduction de la Lp(a) qui est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant du taux de LDL-C (17,18), notamment chez les patients ayant une HeFH (19).

Plusieurs essais incluant spécifiquement des catégories de patients à très haut risque cardiovasculaire (patients diabétiques de type 2 (20,21), patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (22)) ont trouvé une diminution similaire du LDL-C sous anticorps anti-PCSK9.

Deux essais randomisés, contrôlés contre placebo, en double aveugle ont montré une réduction du risque d'événements cardiovasculaires sous traitement par anticorps anti-PCSK9 :

- L'essai FOURIER (23) a comparé l'evolocumab à un placebo chez plus de 27 000 patients ayant une maladie athérosclérotique et un LDL supérieur à 0,7 g/L sous statine plus ou moins ezetimibe. Après une durée de suivi moyenne de 2,2 ans, il a été observé chez les patients traités par evolocumab une réduction de 15% du critère composite MACE (comprenant le décès de cause coronarienne, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral ischémique fatal ou non et l'hospitalisation pour angor instable)
- L'essai ODYSSEY OUTCOMES (24) a comparé l'alirocumab à un placebo chez plus de 18 000 patients ayant un LDL-C supérieur à 0,7 g/L sous statine à dose maximale tolérée dans un contexte de syndrome coronarien aigu récent (moins d'un an). Au terme de 2,8 ans de suivi moyen, il a été mis en évidence une réduction également de 15% du critère composite MACE.

Les principaux événements indésirables rapportés sous anticorps anti-PCSK9 sont les réactions au point d'injection, les infections rhinopharyngées et l'asthénie. Il n'y a pas d'augmentation significative par rapport au groupe contrôle concernant la survenue d'une cytolyse hépatique, d'une rhabdomyolyse ou le développement d'un diabète (15). La possibilité de survenue de troubles neurocognitifs pour les patients ayant un LDL < 0.25 g/L a été suspectée puis infirmée dans l'étude EBBINGHAUS qui est une sous étude de l'essai FOURIER (25).

L'alirocumab et l'evolocumab bénéficient en France d'une autorisation de mise sur le marché

:

- L'alirocumab est remboursé « en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse », c'est-à-dire un LDL-C \geq 3 g/L en prévention primaire, un LDL-C \geq 2 g/L en prévention secondaire (26).
- L'evolocumab est remboursé « chez les adultes et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes » (27). L'indication de remboursement est élargie depuis l'été 2020 aux patients en prévention cardiovasculaire secondaire ayant un LDL-C \geq 0,7 g/l sous statine à dose maximale tolérée et aux patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse (28).

Plusieurs études en vie réelle ont été publiées et montrent une réduction du LDL-C similaire à celle observée dans les essais randomisés avec une tolérance satisfaisante (29–32). Peu de facteurs prédictifs de la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9 ont été mis en évidence. L'association entre la baisse plus importante du LDL-C sous anti-PCSK9 et un âge jeune ressort dans une étude (30). La présence d'un traitement par statine est associée positivement à la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9 dans deux études (29,30). Des données génétiques suggèrent que la déficience en PCSK9 renforce l'efficacité des statines (33,34). En revanche, il n'y a pas de données disponibles sur l'interaction potentielle entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9. Le but de notre étude est, à partir des patients suivis au CHU de Nantes pour une hypercholestérolémie et traités par anti-PCSK9, d'étudier la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9 en vie réelle et de regarder s'il existe une corrélation entre la baisse du LDL-C sous statine et la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9.

2) METHODE

a. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude est d'observer l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de PCSK9 en vie réelle chez des patients présentant une hypercholestérolémie ayant bénéficié d'un traitement par anticorps anti-PCSK9 et suivis au CHU de Nantes. Le critère principal de jugement est l'évaluation de la baisse du LDL-C (en valeur brute et en pourcentage) avant et après traitement par anticorps anti PCSK9. Le bilan biologique avant l'introduction de l'anti-PCSK9 est le bilan le plus proche de la date de début du traitement retrouvé dans le dossier médical du patient. Pour les bilans biologiques après l'instauration de l'anticorps anti-PCSK9, nous avons choisi d'utiliser le premier bilan biologique effectué sous anti-PCSK9 en excluant ceux réalisés dans les 4 premières semaines de traitement pour ne pas sous-estimer son efficacité. Le dernier bilan biologique effectué sous anti-PCSK9 a également été recueilli pour étudier le maintien de l'efficacité du traitement dans le temps.

b. OBJECTIFS SECONDAIRES

i. Evolution des autres paramètres du bilan lipidique

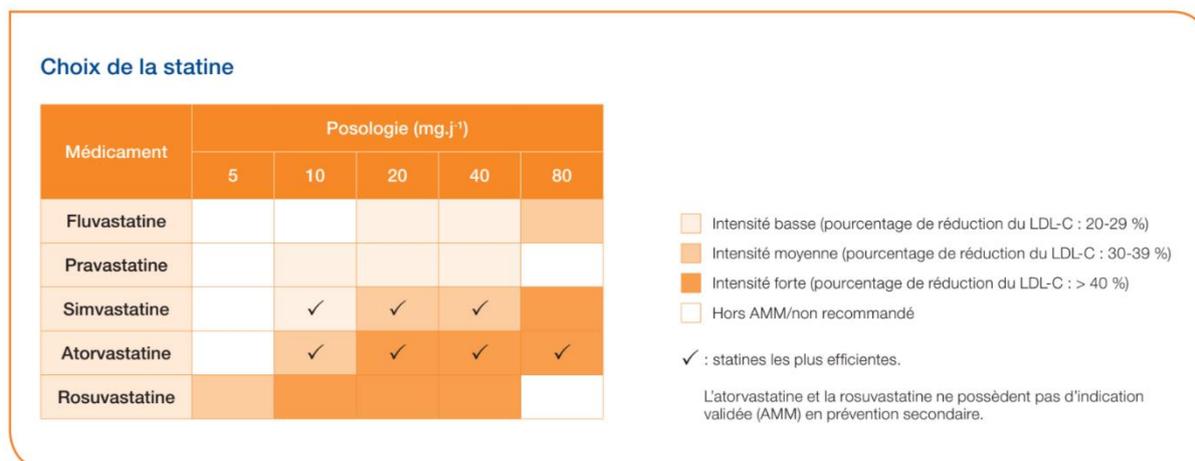
De la même façon que pour la baisse du LDL-C, nous avons regardé l'évolution en valeurs brutes et en pourcentages des paramètres suivants sous anticorps anti-PCSK9 : cholestérol total, HDL-C, triglycérides, Apo B, Lp(a).

ii. Corrélation entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9

La baisse du LDL-C sous statine est calculée ainsi : LDL-C maximal sans traitement – LDL-C minimal obtenu sous statine seule. La durée minimale entre le dosage du LDL-C maximal sans traitement et le dosage du LDL-C sous statine est de 4 semaines. La baisse du LDL-C sous anti-PCSK9 est calculée ainsi : LDL-C avant la mise sous anti-PCSK9 – premier LDL-C dosé sous anti-PCSK9 (au moins 4 semaines après l'instauration du traitement). Nous avons recherché une corrélation entre les baisses du LDL-C pour ces deux traitements en valeurs brutes et en pourcentages. Nous avons ensuite séparé la population en 2 groupes afin de comparer leurs caractéristiques initiales et leurs baisses respectives de LDL-C sous anti-PCSK9. Les patients dont la baisse du LDL-C sous statine est supérieure à la baisse attendue sont considérés comme « bons répondeurs » aux statines, ceux dont la baisse du LDL-C sous statine est inférieure à la baisse attendue sont considérés comme « mauvais répondeurs » aux statines. La baisse attendue du LDL-C sous statine a été définie à partir des recommandations de l'HAS de 2017 (7) (Figure 3), c'est-à-dire :

- Une baisse du LDL-C > 40% pour un patient traité par statine à intensité forte (Atorvastatine 20 mg ou plus ou Rosuvastatine 10 mg ou plus).
- Une baisse du LDL-C > 30% pour un patient traité par statine à intensité moyenne (Fluvastatine 80 mg, Simvastatine 20 mg ou 40 mg, Atorvastatine 10 mg ou Rosuvastatine 5 mg).
- Une baisse du LDL > 20% pour un patient traité par statine à intensité légère (Fluvastatine 40 mg ou moins, Pravastatine quelle que soit la posologie, Simvastatine 10 mg).

Figure 3 : Efficacité théorique des statines sur la baisse du LDL-C selon les recommandations de l'HAS de 2017 (7)



iii. Caractéristiques des patients « mauvais répondeurs » aux anticorps anti-PCSK9 et des patients « très bons répondeurs »

Les patients dont la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9 est inférieure à 30% ont été considérés comme « mauvais répondeurs ». Les « très bons répondeurs » sont définis comme les patients dont la baisse du LDL-C est supérieure à 70%. Nous avons comparé les caractéristiques à l'inclusion de ces deux groupes.

iv. Nombre de patients atteignant les objectifs de LDL-C

Nous avons regardé le nombre de patients ayant un LDL-C inférieur à l'objectif de LDL-C selon les recommandations de l'HAS de 2017 (7) et de l'ESC/EAS de 2019 (8) avant et après la mise sous anti-PCSK9.

v. Tolérance des anticorps anti-PCSK9

Nous avons recueilli l'ensemble des événements indésirables survenus sous anti-PCSK9 et mentionnés dans les dossiers des patients. Nous avons également comparé le bilan hépatique (ASAT, ALAT et GGT) et glycémique (glycémie à jeun et HbA1c) avant et après l'instauration de l'anticorps anti-PCSK9.

vi. Modifications de posologie des anticorps anti-PCSK9 et des autres traitements hypolipémiants au cours du suivi

Nous avons recueillis le nombre de patients ayant eu une augmentation ou une diminution de posologie des anticorps anti-PCSK9 au cours du suivi, le nombre de patients ayant eu une diminution ou un arrêt des autres traitements hypolipémiants après la mise sous anticorps anti-PCSK9. Pour chacun de ces événements, nous avons tenté de récupérer la cause du changement de traitement.

c. POPULATION ETUDIEE

Il s'agit de patients suivis dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes pour une hypercholestérolémie, familiale ou non, associée ou non à une hypertriglycéridémie.

Les patients sont inclus dans l'étude s'ils remplissent tous les critères suivants :

- Age \geq 18 ans
- Suivi dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes pour une hypercholestérolémie qu'elle soit d'origine génétique ou non, associée ou non à une hypertriglycéridémie
- Ayant reçu un traitement par un anticorps anti-PCSK9 (alirocumab ou evolocumab) dans la période allant de la première mise à disposition des anticorps anti-PCSK9 dans le cadre de protocoles de recherche au 22/07/2020.

Les patients ont été exclus de l'étude s'ils remplissent au moins un des critères suivants :

- Refus de participation
- Pour l'ensemble de l'étude : l'absence d'information sur le LDL-C avant ou après la mise sous anticorps anti-PCSK9
- Pour l'analyse de la corrélation entre la baisse du LDL-C sous statine et sous anti-PCSK9 uniquement : l'absence d'information sur le LDL-C sous statine seule
- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice.

d. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

Notre étude est observationnelle, rétrospective et monocentrique. Les caractéristiques recueillies avant la mise sous anticorps anti-PCSK9 sont mentionnées en Annexe 1.

e. ANALYSES STATISTIQUES

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel Excel version 2013. L'analyse statistique a porté uniquement sur le sous-groupe de patients disposant d'un LDL-C sous statine seule pour la corrélation entre la baisse du LDL-C sous statine et la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9. L'analyse du critère de jugement principal et des autres critères de jugement secondaires a concerné l'ensemble des patients. Certaines données ont dû être modifiées pour permettre le calcul de baisse de Lp(a) : les dosages de Lp(a) notés « < 0,1 g/L » ont été considérés par défaut comme égaux à 0,1 g/L. Les tests statistiques suivants ont été utilisés : le test t de Student pour comparer les valeurs quantitatives, le test exact de Fisher pour comparer les valeurs qualitatives et le test de Spearman pour tester la corrélation entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9. La valeur de seuil statistique significative prise est un $p < 0,05$ avec un risque α de 5%.

3) RESULTATS

a. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

108 patients suivis au CHU de Nantes pour une hypercholestérolémie et traités par anticorps anti-PCSK9 entre 2012 et juillet 2020 ont été identifiés. Parmi ces patients, 102 ont été inclus, 6 ont été exclus en raison de l'absence de LDL-C sous anti-PCSK9 disponible.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le **Tableau 1**. L'âge moyen est de 61,5 ans, le patient le plus jeune étant âgé de 29 ans et le patient le plus âgé de 84 ans. 48 (47,06 %) d'entre eux sont des hommes, 54 (52,94 %) des femmes.

95 patients sur 102 (93,14 %) ont une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec pour une majorité d'entre eux une mutation dans le gène du LDLR (51 patients). Les autres mutations sont présentes sur les gènes de PCSK9 pour 6 patients et de l'APOB pour 4 patients. 21 patients n'ont pas de mutation identifiée sur les 3 principaux gènes responsables d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (LDLR, PCSK9 et APOB). La composition de la catégorie « Autres » est la suivante : 4 patients pour lesquels une recherche génétique est en cours, 2 patients dont le résultat de la recherche génétique n'a pas été trouvée, 2 patients ayant un variant de signification indéterminé dans le gène LDLR, 1 patient ayant un variant de signification indéterminé dans le gène ANGPTL6, 1 patient ayant une hypercholestérolémie d'origine polygénique.

72 patients sur 102 (70,59 %) ont un antécédent cardiovasculaire, le plus fréquent étant une coronaropathie (antécédent d'infarctus du myocarde pour 24 patients, angioplastie coronaire pour 43 patients, pontage aorto-coronarien pour 16 patients). Les antécédents neuro-vasculaires sont présents chez peu de patients (AVC pour 5 patients, AIT pour 4 patients, endartériectomie carotidienne pour 4 patients). Une artériopathie oblitérante des membres inférieurs est retrouvée chez 26 patients (25,49 %) avec pour 7 d'entre eux un antécédent d'angioplastie des artères des membres inférieurs (aucun antécédent de pontage ou d'amputation n'a été retrouvé).

Le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquemment présent est un antécédent cardiovasculaire familial précoce (59 patients), suivis de l'hypertension artérielle (52 patients). Seuls 14 patients sont diabétiques avec une HbA1c moyenne avant la mise sous anti-PCSK9 à 7,0% témoin d'un bon équilibre glycémique. 46 patients ont un antécédent de tabagisme mais seuls 14 d'entre eux (13,73 %) ne sont pas sevrés au moment de l'inclusion.

58 patients sur 102 (56,86 %) sont traités par statines avec pour 42 d'entre eux une statine d'intensité forte. 52 patients (50,98 %) reçoivent de l'ezetimibe, 3 patients un fibraté, 2 patients de la levure rouge de riz, 1 patient est traité par questran. 3 patients sont traités par LDL aphérèse au moment de la mise sous anti-PCSK9. 2 autres patients ont un antécédent de LDL aphérèse : la dernière séance remonte à 3 ans avant la mise sous anti-PCSK9 pour l'un, 28 ans pour l'autre.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Observations	Population totale (n = 102)
Age moyen en années	102	61,5 ± 10,98
Hommes (%)	102	48 (47,06 %)
Femmes (%)	102	54 (52,94 %)
Poids moyen en kg	102	75,11 ± 15,00
IMC moyen en kg/m²	102	27,08 ± 4,60
Patients ayant une HeFH (%)	102	95 (93,14 %)
Mutations identifiées	95	
LDLR (%)	95	51 (53,13 %)
PCSK9 (%)	95	6 (6,25 %)
ApoB (%)	95	4 (4,17 %)
Triple négatif (%)	95	21 (21,88 %)
Double négatif (PCSK9 non recherché) (%)	95	3 (3,13 %)
Autres (%)	95	10 (10,42 %)
Antécédents cardiovasculaires (%)	102	72 (70,59 %)
Infarctus du myocarde (%)	102	24 (23,53 %)
Angioplastie coronaire (%)	102	43 (42,16 %)
Pontage aorto-coronarien (%)	102	16 (15,69 %)
AVC (%)	102	5 (4,90 %)
AIT (%)	102	4 (3,92 %)
Endartériectomie carotidienne (%)	102	4 (3,92 %)
AOMI (%)	102	26 (25,49 %)
Angioplastie des membres inférieurs (%)	102	7 (6,86 %)
Autres facteurs de risque cardiovasculaires		
Diabète (%)	102	14 (13,73 %)
Diabète de type 1	14	1
Diabète de type 2	14	13
Complications microvasculaires	14	7
HbA1c moyenne (valeurs extrêmes)	14	7,0 % (5,2 – 9,1 %)
Hypertension artérielle (%)	102	52 (50,98 %)
Antécédent familial cardiovasculaire précoce (%)	102	59 (57,84 %)
Antécédent de tabagisme (%)	102	46 (45,10 %)
Tabagisme non sevré (%)	102	14 (13,73 %)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (suite)

Caractéristiques	Observations	Population totale (n = 102)
LDL-C maximal sans traitement (valeurs extrêmes)	102	3.13 g/l (1.30 - 5.25)
Bilan biologique avant mise sous PCSK9i		
LCL-C en g/L	102	2,12 ± 0,82
Cholestérol total en g/L	97	2,99 ± 0,88
HDL-C en g/L	97	0,56 ± 0,19
Triglycérides en g/L	97	1,50 ± 0,72
Apo B en g/L	34	1,50 ± 0,42
Lp(a) en g/L	65	0,61 ± 0,65
ASAT en UI/L	83	29,03 ± 19,83
ALAT en UI/L	83	31,05 ± 25,27
GGT en UI/L	56	65,59 ± 88,74
Glycémie à jeun en g/L	71	1,07 ± 0,44
HbA1c en %	62	5,94 ± 0,77
Traitements hypolipémiants avant mise sous PCSK9i		
Statines (%)	102	58 (56,86 %)
Statine à intensité faible (%)	102	5 (4,90 %)
Statine à intensité moyenne (%)	102	11 (10,78 %)
Statine à intensité forte (%)	102	42 (41,18 %)
Ezetimibe (%)	102	52 (50,98 %)
Fibrates (%)	102	3 (2,94 %)
Levure rouge de riz (%)	102	2 (1,96 %)
Questran (%)	102	1 (0,98 %)
Séances de LDL-aphérèse	102	3 (2,94 %)
Intolérance aux statines	102	67 (65,69 %)

b. DELIVRANCE DU TRAITEMENT

72 patients ont reçu de l'alirocumab, 30 de l'evolocumab. Au cours du suivi, 5 patients sont passés de l'evolocumab à l'alirocumab et 1 patient est passé de l'alirocumab à l'evolocumab. 56 patients ont reçu le traitement initialement dans le cadre d'un protocole de recherche (période d'extension avec traitement en ouvert), 36 patients dans le cadre du remboursement CPAM, 9 patients à titre compassionnel (après un essai thérapeutique) et 1 patient est traité hors AMM (en raison d'un LDL-C à 1,41 g/L en prévention secondaire sous rosuvastatine 20 mg et ezetimibe 10 mg). L'année de la première prise du traitement est directement liée au cadre de délivrance : le traitement a été débuté entre 2012 et 2016 chez les patients inclus dans des protocoles de recherche, les délivrances à titre compassionnel ont été acceptées en 2016 et 2017 et les remboursements CPAM ont débuté à partir de 2018. Les données sont résumées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Délivrance du traitement

Caractéristiques	Observations	Population totale (n = 70)
Alirocumab (%)	102	72 (70,59 %)
75 mg toutes les 2 semaines	102	46
150 mg toutes les 2 semaines	102	26
Ne sait pas	102	1
Evolocumab (%)	102	30 (29,41 %)
140 mg toutes les 2 semaines	102	26
420 mg toutes les 4 semaines	102	3
420 mg toutes les 2 semaines	102	1
Cadre de délivrance du traitement par anti-PCSK9	102	
Protocole de recherche (%)		56 (54,90 %)
Remboursement CPAM (%)		36 (35,29 %)
A titre compassionnel (%)		9 (8,82 %)
Hors AMM (%)		1 (0,98 %)
Année de première délivrance du traitement	102	
2012 (%)		7 (6,86 %)
2013 (%)		15 (14,71 %)
2014 (%)		24 (23,53 %)
2015 (%)		1 (0,98 %)
2016 (%)		13 (12,75 %)
2017 (%)		5 (4,90 %)
2018 (%)		17 (16,67 %)
2019 (%)		15 (14,71 %)
2020 jusqu'au 22/07/2020 (%)		5 (4,90 %)

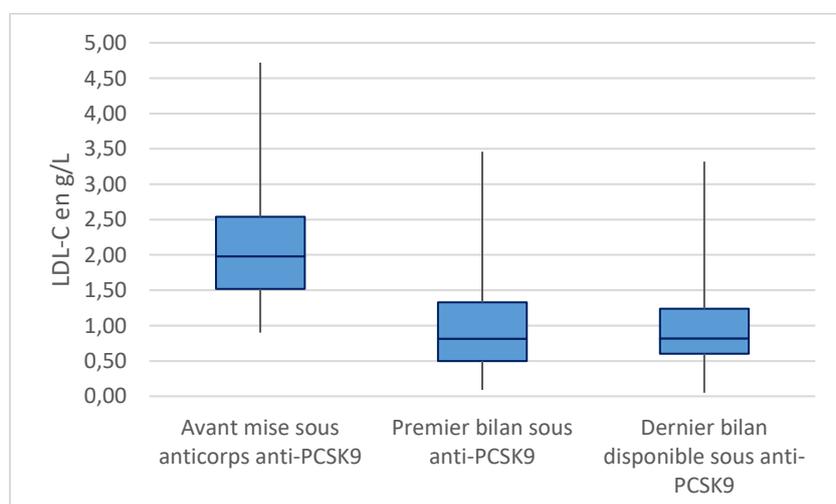
c. EVOLUTION DU LDL-C SOUS ANTI-PCSK9

Le premier bilan lipidique disponible après l'instauration d'un anticorps anti-PCSK9 a été réalisé en moyenne 198 jours après le début du traitement (minimum : 30 jours, maximum : 889 jours, valeur médiane : 91 jours). Ce délai s'explique par la période de double aveugle dans les protocoles de recherche clinique, les premières valeurs de LDL-C ayant été obtenues lors des périodes de suivi en ouvert. Le LDL-C est passé en moyenne de 2,12 g/L \pm 0,82 à 1,06 g/L \pm 0,77 soit une baisse moyenne de -53,23 % (minimum : -92,56 %, maximum : + 20,38 %). Cette baisse se maintient dans le temps : après une durée de suivi moyenne de 3,09 ans \pm 2,10 (minimum : 35 jours, maximum : 7,97 ans), la baisse moyenne du LDL-C est de -52,35 % ($p = 0,67$ en comparaison avec le premier bilan lipidique sous anti-PCSK9) (Figure 4 et Tableau 3).

Tableau 3 : Evolution du bilan lipidique sous anti-PCSK9

	LDL-C (n=102)	Cholestérol total (n=90)	Triglycérides (n=90)	HDL-C (n=90)
Avant mise sous anti-PCSK9				
Bilan biologique en g/L	2,12 \pm 0,82	2,99 \pm 0,88	1,50 \pm 0,72	0,56 \pm 0,19
Premier bilan sous anti-PCSK9				
Bilan biologique en g/L	1,06 \pm 0,77	1,88 \pm 0,86	1,30 \pm 0,75	0,56 \pm 0,17
Evolution en valeur brute en g/L	-1,06 \pm 0,45	-1,08 \pm 0,53	-0,19 \pm 0,62	0,00 \pm 0,10
Evolution en %	-53,23 \pm 20,90	-37,39 \pm 16,24	-7,96 \pm 37,93	2,03 \pm 14,46
p	< 0,001	< 0,001	0,06	0,94
Dernier bilan sous anti-PCSK9				
Bilan biologique en g/L	1,02 \pm 0,62	1,87 \pm 0,72	1,37 \pm 0,70	0,55 \pm 0,18
Evolution en valeur brute en g/L	-1,10 \pm 0,58	-1,12 \pm 0,61	-0,12 \pm 0,64	0,00 \pm 0,12
Evolution en %	-52,35 % \pm 18,59	-36,75 % \pm 15,38	-1,68 % \pm 36,98	2,61 % \pm 18,61
p	< 0,001	< 0,001	0,21	0,77

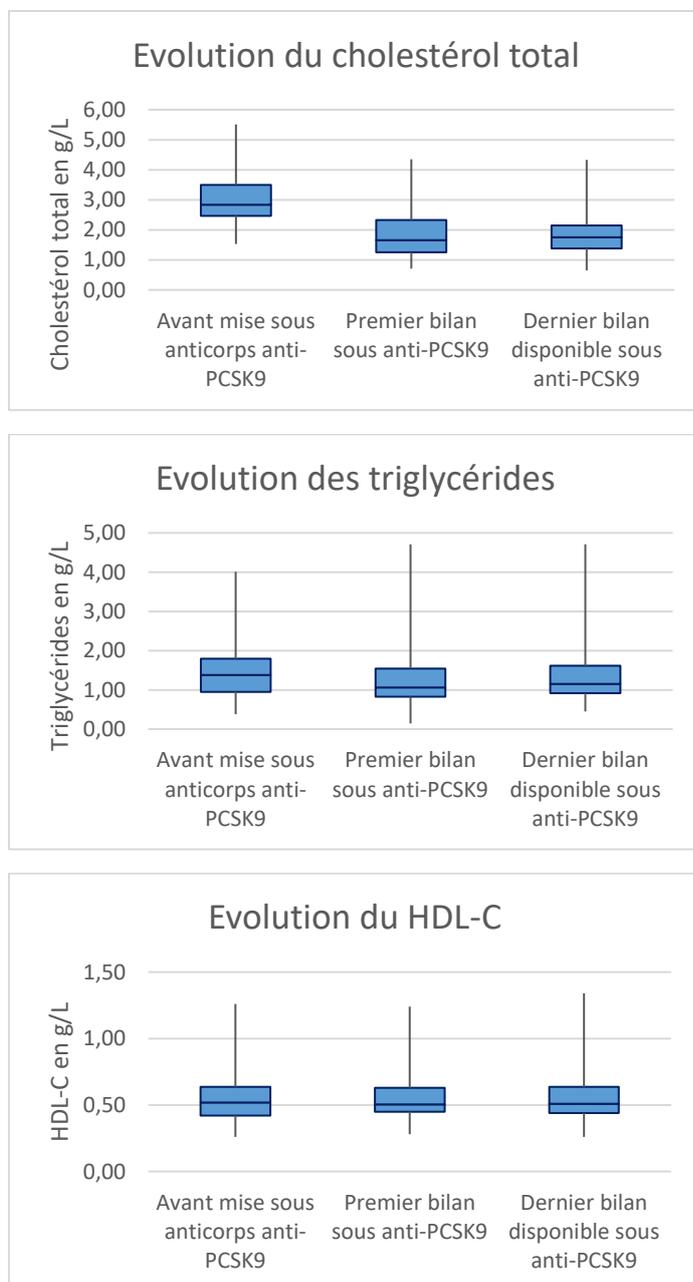
Figure 4 : Evolution du LDL-C sous anti-PCSK9



d. EVOLUTION DES AUTRES PARAMETRES DU BILAN LIPIDIQUE SOUS ANTI-PCSK9

Les données pour le cholestérol total, les triglycérides et le HDL-C sont disponibles pour 90 patients sur 102 (**Tableau 3 et Figure 5**). On observe une baisse du cholestérol total de -37,39 % en moyenne (minimum : -69,79 %, maximum : + 27,37 %), persistante dans le temps (-36,75 % avec le dernier bilan disponible, $p = 0,91$ en comparant avec le premier bilan disponible sous anti-PCSK9). La baisse observée des triglycérides est modeste, de l'ordre de -7,96 % (minimum : -91,63 %, maximum : + 158,95 %) et n'est pas significative par rapport au bilan avant la mise sous anti-PCSK9 ($p = 0,06$). L'évolution du HDL-C n'est pas non plus significative ($p = 0,94$) : +2,03 % (minimum : - 59,68 %, maximum : + 46,15 %).

Figure 5 : Evolution du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-C sous anti-PCSK9



Un dosage de l'Apo B avant et après mise sous anti-PCSK9 est disponible pour 23 patients : l'Apo B passe en moyenne de 1,42 g/L à 0,79 g/L soit une baisse moyenne de -47,68 %. Concernant la Lp(a), les données sont disponibles pour 31 patients et montrent un Lp(a) moyenne à 0,70 g/L avant la mise sous anti-PCSK9 et à 0,46 g/L après la mise sous anti-PCSK9 soit une baisse moyenne de -27,25 %, non significative ($p = 0,10$), en raison du faible nombre de patients (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Evolution de l'Apo B et de la Lp(a) sous anti-PCSK9

	Apo B (n=23)	Lp(a) (n=31)
Bilan avant mise sous anti-PCSK9 en g/L	1,42 ± 0,34	0,70 ± 0,69
Bilan sous anti-PCSK9 en g/L	0,79 ± 0,30	0,46 ± 0,56
Evolution en %	-47,68 ± 10,65	-27,25 ± 23,73
p	< 0,001	0,10

e. CORRELATION ENTRE LA BAISSSE DU LDL-C SOUS STATINES ET LA BAISSSE DU LDL-C SOUS ANTI-PCSK9

Un dosage de LDL-C sous statine seule est disponible pour 70 patients sur les 102. La baisse moyenne du LDL-C observée sous statine seule est de -46,21 % (minimum : -6,67 %, maximum : -90,78 %). Ce résultat est obtenu avec une statine à forte intensité pour 53 patients (75,71 %), une statine à intensité moyenne pour 10 patients (14,29 %) et une statine à faible intensité pour 7 patients (10,00 %). Il n'est pas observé de corrélation entre la baisse du LDL-C sous statine et la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9, que ce soit en valeurs brutes (coefficient de Spearman $R = -0,03$) ou en valeurs exprimées en pourcentages (coefficient de Spearman $R = 0,02$) (Figure 6). En restreignant l'analyse aux patients traités par statine au moment de la mise sous anti-PCSK9 (45 patients), il n'est pas non plus observé de corrélation entre la variation du LDL-C sous statines et la variation du LDL-C sous anti-PCSK9 (**Figure 7**).

55 patients ont eu une baisse du LDL-C sous statine supérieure à la baisse attendue : ils constituent le groupe des « Bons répondeurs » aux statines. Le groupe des « Mauvais répondeurs » aux statines contient à l'inverse 15 patients. Les caractéristiques avant la mise sous anti-PCSK9 ne sont pas significativement différentes entre ces deux groupes (**Tableau 5**) mis à part la réponse aux statines : on observe une baisse moyenne du LDL-C de -27 % dans le groupe des « Mauvais répondeurs » alors que la baisse moyenne du LDL-C est de -51 % dans le groupe des « Bons répondeurs ». Le LDL-C avant la mise sous anti-PCSK9 est plus élevé dans le groupe des « Mauvais répondeurs » : 2,30 g/L vs 1,93 g/L pour les « Bons répondeurs » mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,848$). Sous anti-PCSK9, on obtient une concentration de LDL-C similaire entre les groupes (0,90 g/L vs 1,03 g/L, $p = 0,5309$) avec une baisse en pourcentage identique (-57 % vs -58 %, $p = 0,9813$) mais une baisse en valeur absolue plus prononcée pour le groupe des « Mauvais répondeurs » (1,03 g/L vs 1,27 g/L, $p = 0,0441$) (**Tableau 5**).

Figure 6 : Lien entre la variation de LDL-C sous statines (LDL-C max sans traitement / LDL-C minimal sous statine) et la variation de LDL-C sous anti-PCSK9 (LDL-C avant/après début de traitement par anti-PCSK9) (N = 70)

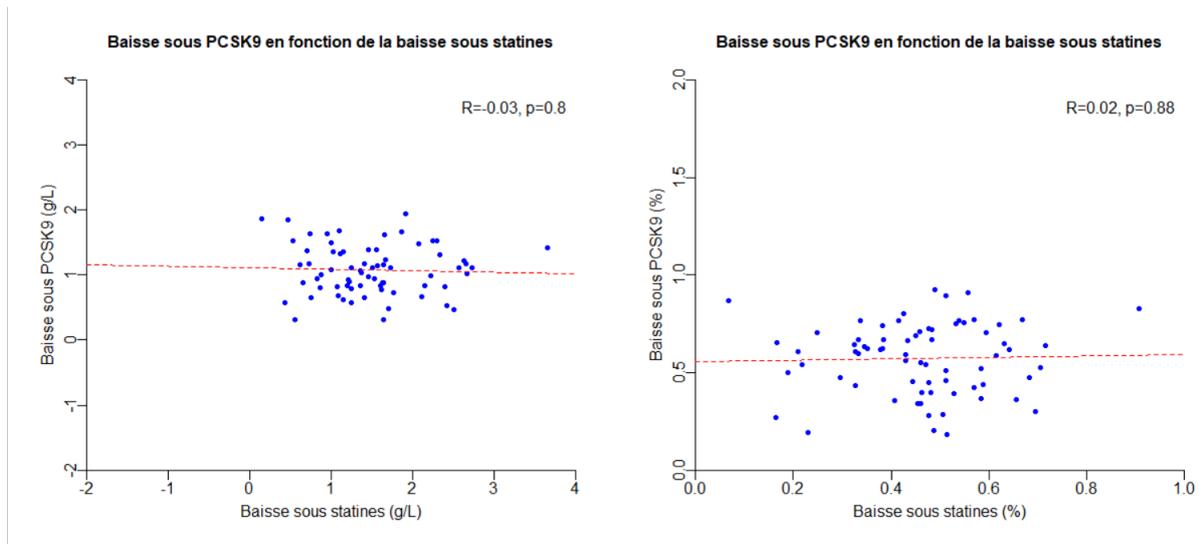


Figure 7 : Lien entre la variation de LDL-C sous statines (LDL-C max sans traitement / LDL-C minimal sous statine) et la variation de LDL-C sous anti-PCSK9 (LDL-C minimal sous statine / LDL-C après début de traitement par anti-PCSK9). Population sous statine lors de la mise sous anti-PCSK9 (N = 45)

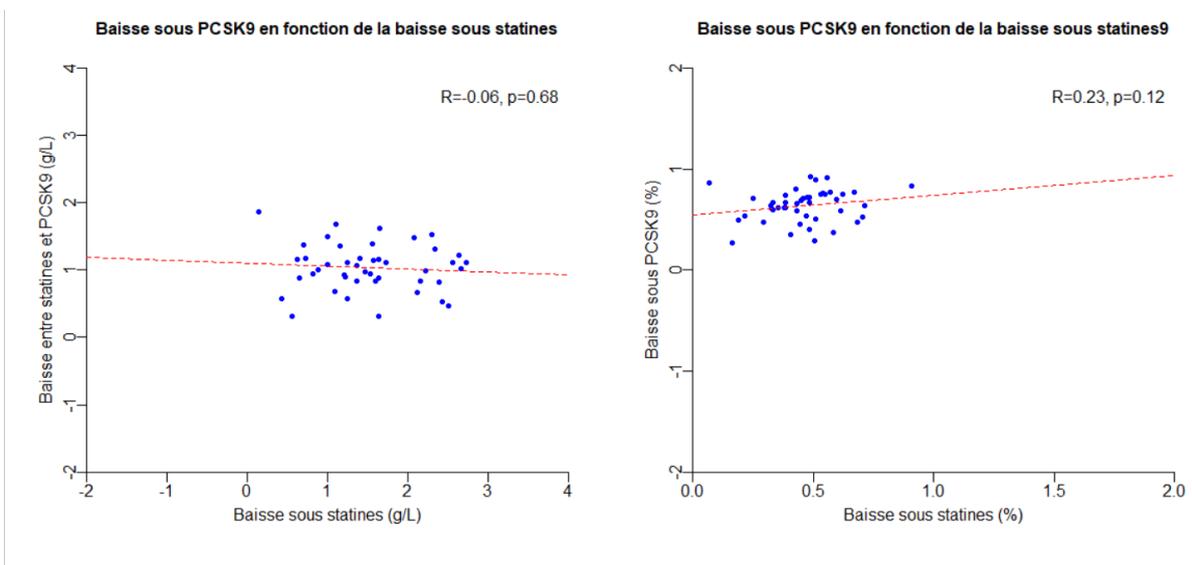


Tableau 5 : Caractéristiques des patients bons répondeurs et mauvais répondeurs aux statines

Caractéristiques	Obs.	Total (n=70)	Bons répondeurs (n=55)	Mauvais répondeurs (n=15)	p
Age (années)	70	61.5 ± 11.4	61.8 ± 11.6	60.5 ± 11.2	0.6975
Sexe féminin	70	36/70 (51.4%)	29/55 (52.7%)	7/15 (46.7%)	0.7744
IMC (kg/m ²)	70	26.9 ± 4.8	27.0 ± 4.8	26.6 ± 4.9	0.7892
HeFH	69	67/69 (97.1%)	52/54 (96.3%)	15/15 (100%)	1
Les différentes mesures de LDL-c					
LDL-C maximal sans traitement	70	3.16 ± 0.79	3.17 ± 0.78	3.14 ± 0.85	0.882
LDL-C minimal sous statine	70	1.67 ± 0.57	1.51 ± 0.43	2.26 ± 0.63	0.0004
LDL-c sous anti-PCSK9	70	0.93 ± 0.71	0.9 ± 0.71	1.03 ± 0.74	0.5476
Les différentes variations de LDL-c					
Baisse LDL-c sous statines (%)	70	46 ± 15	51 ± 12	27 ± 9	<0.0001
Différence entre les % de baisses de LDL-c attendues et observées sous statines (%)	70	10 ± 14	15 ± 10	-10 ± 9	<0.0001
Baisse LDL-c sous anti-PCSK9 (g/L)	70	1.08 ± 0.38	1.03 ± 0.36	1.27 ± 0.39	0.0441
Baisse LDL-c sous anti-PCSK9 (%)	70	57 ± 18	57 ± 19	58 ± 17	0.9813
Antécédents personnels					
ATCD cardiovasculaires	70	51/70 (72.9%)	39/55 (70.9%)	12/15 (80%)	0.7441
Infarctus du myocarde	70	19/70 (27.1%)	14/55 (25.5%)	5/15 (33.3%)	0.5309
Angioplastie coronaire	70	31/70 (44.3%)	24/55 (43.6%)	7/15 (46.7%)	1
Pontage aorto-coronarien	70	13/70 (18.6%)	10/55 (18.2%)	3/15 (20%)	1
AVC	70	5/70 (7.1%)	4/55 (7.3%)	1/15 (6.7%)	1
AIT	70	2/70 (2.9%)	1/55 (1.8%)	1/15 (6.7%)	0.3851
Endartériectomie carotidienne	70	2/70 (2.9%)	2/55 (3.6%)	0/15 (0%)	1
AOMI	70	16/70 (22.9%)	12/55 (21.8%)	4/15 (26.7%)	0.7338
Angioplastie des membres inférieurs	70	4/70 (5.7%)	3/55 (5.5%)	1/15 (6.7%)	1
Autres facteurs de risque CV					
Diabète	70	10/70 (14.3%)	7/55 (12.7%)	3/15 (20%)	0.4373
Tabagisme non sevré	70	20/70 (28.6%)	15/55 (27.3%)	5/15 (33.3%)	0.7492
Hypertension artérielle	70	37/70 (52.9%)	29/55 (52.7%)	8/15 (53.3%)	1
ATCD cardiovasculaire familial précoce	70	40/70 (57.1%)	33/55 (60%)	7/15 (46.7%)	0.3905
Bilan lipidique avant mise sous anti-PCSK9 (g/L)					
Cholestérol total	66	2.88 ± 0.87	2.82 ± 0.92	3.1 ± 0.64	0.2017
LDL-c	70	2.01 ± 0.81	1.93 ± 0.82	2.3 ± 0.68	0.0848
HDL-c	66	0.53 ± 0.16	0.54 ± 0.17	0.5 ± 0.15	0.389
Triglycérides	66	1.47 ± 0.8	1.48 ± 0.87	1.45 ± 0.51	0.88
ApoB	24	1.46 ± 0.43	1.45 ± 0.49	1.48 ± 0.2	0.852
Lp(a)	42	0.47 ± 0.46	0.49 ± 0.46	0.4 ± 0.48	0.5987
Bilan lipidique sous anti-PCSK9 (g/L)					
Cholestérol total	63	1.69 ± 0.77	1.71 ± 0.83	1.59 ± 0.44	0.4794
LDL-c	70	0.93 ± 0.71	0.9 ± 0.71	1.03 ± 0.74	0.5476
HDL-c	63	0.56 ± 0.16	0.56 ± 0.16	0.52 ± 0.16	0.4671
Triglycérides	63	1.11 ± 0.48	1.12 ± 0.48	1.09 ± 0.53	0.8534
ApoB	34	0.73 ± 0.27	0.72 ± 0.27	0.76 ± 0.26	0.8036
Lp(a)	32	0.33 ± 0.38	0.3 ± 0.33	0.48 ± 0.51	0.4052
Contexte délivrance anti-PCSK9					
Cadre					
1-Protocole		41/70 (58.6%)	33/55 (60%)	8/15 (53.3%)	
2-Remboursement CPAM		20/70 (28.6%)	14/55 (25.5%)	6/15 (40%)	
3-Compassionnel		8/70 (11.4%)	7/55 (12.7%)	1/15 (6.7%)	
4-Hors AMM		1/70 (1.4%)	1/55 (1.8%)	0/15 (0%)	
Alirocumab	70	49/70 (70%)	37/55 (67.3%)	12/15 (80%)	0.5265
Evolocumab	70	21/70 (30%)	18/55 (32.7%)	3/15 (20%)	0.5265

f. NOMBRE DE PATIENTS ATTEIGNANT L'OBJECTIF DE LDL-C

Avant la mise sous anti-PCSK9, aucun patient n'atteint l'objectif de LDL-C aussi bien selon les recommandations de l'EAS/ESC 2019 (8) que selon les anciennes recommandations de l'HAS de 2017 (7). En prenant le 1^{er} LDL-C sous anti-PCSK9, 30 patients (29,41%) ont un LDL-C inférieur à l'objectif selon les recommandations de l'EAS/ESC de 2019 (0,55 g/L ou 0,70 g/L selon les patients). En considérant les anciennes recommandations de l'HAS, 45 patients (44,12%) ont un LDL-C inférieur à l'objectif (0,70 g/L ou 1,0 g/L).

g. COMPARAISONS ENTRE LES PATIENTS TRES BONS REPONDEURS ET LES PATIENTS MAUVAIS REPONDEURS

Les patients dont le LDL-C a diminué de plus de 70% sous anti-PCSK9 ont été considérés comme « Très bons répondeurs » : cela concerne 24 patients dans notre population. A l'inverse, ceux dont le LDL-C a diminué de moins de 30% sous anti-PCSK9 ont été définis comme « Mauvais répondeurs » : c'est le cas de 14 patients. Les caractéristiques des groupes « Très bons répondeurs » et « Mauvais répondeurs » sont résumées dans le **Tableau 6**. On retrouve parmi les « Très bons répondeurs » aux anti-PCSK9 une proportion plus importante d'hommes, un IMC plus important, plus d'antécédents cardiovasculaires, plus d'hypertension artérielle, un LDL-C et cholestérol total initiaux plus bas, un HDL-C initial plus bas. Ces patients « Très bons répondeurs » sont plus souvent traités par statines et ont débuté le traitement par anti-PCSK9 dans le cadre d'un protocole de recherche. Les « Très bons répondeurs » sont majoritairement traités par evolocumab alors que tous les « Mauvais répondeurs » ont reçu alirocumab. Enfin, il y a eu significativement moins d'évènements indésirables sous anti-PCSK9 et moins d'intolérance aux statines chez les « Très bons répondeurs ».

Tableau 6: Caractéristiques des patients « Très bons répondeurs » aux anti-PCSK9 (baisse du LDL-C > -70 %) et des patients « Mauvais répondeurs » aux anti-PCSK9 (baisse du LDL-C < -30 %)

Caractéristiques	« Très bons répondeurs » aux anti-PCSK9 (n=24)	« Mauvais répondeurs » aux anti-PCSK9 (n=14)	p
Age	59,75 ans	56,86 ans	0,40
Sexe masculin (%)	14/24 (58,3%)	3/14 (21,4%)	0,02
HeFH	23/24 (95,8%)	14/14 (100%)	0,63
IMC	28,84 kg/m ²	25,22 kg/m ²	0,03
Antécédents cardiovasculaires	19/24 (79,2%)	7/14 (50%)	0,02
Infarctus du myocarde	11/24 (45,8%)	0/14 (0%)	0,002
Angioplastie coronaire	13/24 (54,2%)	2/14 (14,3%)	0,01
Pontage aorto-coronarien	7/24 (29,2%)	0/14 (0%)	0,03
AVC	3/24 (12,5%)	0/14 (0%)	0,24
AIT	0/24 (0%)	2/14 (14,3%)	0,13
Endartériectomie carotidienne	2/24 (8,3%)	1/14 (7,1%)	0,46
AOMI	8/24 (33,3%)	3/14 (21,4%)	0,22
Angioplastie des membres inférieurs	2/24 (8,3%)	0/14 (0%)	0,39
Autres facteurs de risque cardiovasculaires			
Diabète	3/24 (12,5%)	0/14 (0%)	0,24
Hypertension artérielle	15/24 (62,5%)	2/14 (14,3%)	0,004
Tabagisme non sevré	4/24 (16,7%)	4/14 (28,6%)	0,22
Antécédent cardiovasculaire familial précoce	16/24 (66,7%)	7/14 (50%)	0,16
LDL-C maximal en g/L	3,16 ± 0,77	3,84 ± 0,77	0,01
Pourcentage de baisse du LDL-C sous statine seule	-49,17 %	-39,69%	0,23
Intolérance aux statines	10/24 (41,7%)	12/14 (85,7%)	0,008
Bilan lipidique avant mise sous anti-PCSK9			
LDL-C en g/L	1,69 ± 0,57	2,80 ± 0,99	< 0,001
Cholestérol total en g/L	2,54 ± 0,70	3,85 ± 0,90	< 0,001
Triglycérides en g/L	1,55 ± 0,93	1,63 ± 0,75	0,78
HDL-C en g/L	0,46 ± 0,11	0,60 ± 0,22	0,02
Apo B en g/L	1,34 ± 0,26	2,28 ± 0,22	< 0,001
Lp(a) en g/L	0,52 ± 0,49	0,40 ± 0,60	0,58
Traitement avant mise sous anti-PCSK9 :			
Statine	21/24 (87,5%)	5/14 (35,7%)	0,001
Ezetimibe	16/24 (66,7%)	5/14 (35,7%)	0,05
Cadre de délivrance			
Protocole de recherche	15/24 (62,5%)	3/24 (12,5%)	0,01
Remboursement CPAM	4/24 (16,7%)	11/14 (78,6%)	< 0,001
Traitement prescrit			
Alirocumab	11/24 (45,8%)	14/14 (100%)	< 0,001
Evolocumab	13/24 (54,2%)	0/14 (0%)	< 0,001
Effet secondaire rapporté	2/24 (8,3%)	10/14 (71,4%)	< 0,001
Oubli ou décalage d'injection de plus d'une semaine	1/24 (4,2%)	2/14 (14,3%)	0,26

h. TOLERANCE DES ANTI-PCSK9

Les données pour les dosages des ASAT, ALAT, GGT, la glycémie à jeun et l'HbA1c sont disponibles avant et après la mise sous anti-PCSK9 pour respectivement 90 patients, 90 patients, 67 patients, 79 patients et 53 patients. Il n'est pas observé de variation significative du bilan hépatique ni glycémique (**Tableau 7**). En regardant uniquement les patients diabétiques (14 patients), il n'est pas constaté non plus de changement significatif de la glycémie à jeun (qui passe de 1,30 g/L à 1,31 g/L en moyenne, $p = 0,94$) et de l'HbA1c (qui passe de 7,0 % à 7,39% en moyenne, $p = 0,49$).

Tableau 7 : évolution du bilan lipidique et glycémique sous anti-PCSK9

	Observations	Bilan avant mise sous anti-PCSK9	Dernier bilan sous anti-PCSK9	p
ASAT en UI/L	90	29,03 ± 19,83	27,21 ± 20,52	0,56
ALAT en UI/L	90	31,05 ± 25,27	28,59 ± 18,78	0,47
GGT en UI/L	67	65,59 ± 88,74	69,07 ± 140,52	0,87
Glycémie à jeun en g/L	79	1,07 ± 0,44	1,10 ± 0,50	0,69
HbA1c en %	53	5,94 ± 0,77	6,12 ± 1,12	0,31

Des effets secondaires ont été rapportés par 32 patients (31,37 %) au cours du suivi (**Tableau 8**). Les effets secondaires les plus fréquents sont : une réaction cutanée locale pour 11 patients, une asthénie pour 5 patients, des troubles digestifs pour 3 patients. 2 patients ont arrêté définitivement le traitement par anti-PCSK9 en raison d'une intolérance cutanée locale et 1 patient supplémentaire a arrêté définitivement le traitement en raison d'une inefficacité associée à une réaction cutanée locale. Parmi les 39 arrêts transitoires de traitement par anti-PCSK9 rapportés, 4 sont liés à un effet secondaire (réaction cutanée locale pour 1 patient, troubles digestifs pour 1 patient, arthrite microcristalline pour 1 patient, angor pour 1 patient).

Tableau 8 : Liste des effets secondaires rapportés sous anti-PCSK9

Effet secondaire	Nombre de patients
Réaction cutanée locale	11
Réaction cutanée générale	2
Asthénie	5
Troubles digestifs	3
Céphalées	2
Myalgies	2
Douleurs diffuses	1
Prurit	1
Arthrite microcristalline	1
Surdité brusque unilatérale	1
Extractions dentaires	1
Troubles cognitifs	1
Vertiges	1
Angor	1

i. CHANGEMENTS DE POSOLOGIE ET ARRETS DES ANTI-PCSK9

19 patients sur 102 ont arrêtés définitivement tout traitement par anti-PCSK9. La cause la plus fréquemment retrouvée est la fin du protocole de recherche et l'absence de remboursement disponible pour 10 patients. Les autres causes mentionnées sont : une grossesse pour 1 patiente, un effet secondaire pour 2 patients (réaction cutanée locale), un arrêt à la demande du patient sans précision pour 2 personnes, l'inefficacité du traitement pour 1 patient, la fin de la délivrance à titre compassionnel et l'absence de remboursement pour 2 patients, une cause non précisée pour 1 patient.

39 arrêts provisoires de traitement ont été relevés : 29 en raison de la fin d'un protocole de recherche, 4 pour intolérance, 3 en raison de la fin de la délivrance à titre compassionnel, 1 patient inclus dans un protocole pour un autre traitement hypolipémiant, 1 patient perdu de vue pendant une période. La cause n'est pas précisée pour 1 patient.

Sur les 46 patients initialement traités par alirocumab 75 mg, 30 ont eu une augmentation de posologie à 150 mg : 27 patients en raison d'un LDL-C supérieur à l'objectif, 1 patient en raison d'une diminution concomitante de la posologie de la statine, 2 patients pour une raison inconnue. Cette augmentation est survenue en moyenne 426 jours après l'introduction de l'anti-PCSK9 et a permis une diminution supplémentaire du LDL-C de -19,17 %, significative ($p = 0,04$) (**Tableau 9**). 6 patients ont repris par la suite la posologie de 75 mg, en moyenne 187 jours après l'augmentation de posologie à 150 mg. Les motifs de ce nouveau changement de posologie sont un LDL-C trop bas pour 2 patients et un effet secondaire pour 4 patients (asthénie pour 2 patients, crampes pour 1 patients, douleur au point d'injection pour 1 patient). Malgré cette diminution de posologie, l'évolution du LDL-C est non significative (-2,96 %, $p = 0,62$) après ce changement de dosage (**Tableau 10**).

Tableau 9 : effet de l'augmentation de l'Alirocumab de 75 mg à 150 mg sur le LDL-C (n=30)

LDL-C sous Alirocumab 75 mg en g/L	1,37 ± 0,59
Evolution par rapport au LDL-C avant mise sous anti-PCSK9 en %	-36,62 ± 19,30
LDL-C sous Alirocumab après augmentation à 150 mg en g/L	1,03 ± 0,61
Evolution par rapport au LDL-C avant mise sous anti-PCSK9 en %	-53,47 ± 20,92
p	0,04

Tableau 10 : évolution de la diminution de l'Alirocumab de 150 mg à 75 mg sur le LDL-C (n=6)

LDL-C sous Alirocumab 150 mg en g/L	0,84 ± 0,50
Evolution par rapport au LDL-C avant mise sous anti-PCSK9 en %	-55,92 ± 26,31
LDL-C sous Alirocumab après diminution à 75 mg en g/L	0,70 ± 0,25
Evolution par rapport au LDL-C avant mise sous anti-PCSK9 en %	-58,88 ± 14,69
p	0,62

j. EVOLUTION DES AUTRES TRAITEMENTS HYPOLIPEMIANTS

Le traitement par statine a été arrêté chez 12 patients (20,69 % des patients traités par statine), en moyenne 403 jours (minimum : 0 jour, maximum : 1126 jours) après l'introduction de l'anticorps anti-PCSK9. Les motifs rapportés sont des myalgies pour 8 patients, les autres n'ayant pas de motif précis.

28 patients (48,28 % des patients traités par statine) ont eu une diminution du traitement par statine (diminution de posologie ou changement de molécule) suite à l'introduction d'un anti-PCSK9 : 12 patients en raison de myalgies, 1 patient en raison d'une cytolyse inférieure à 3 fois la normale, 2 patients à la demande du médecin, 8 en raison d'un LDL-C trop bas et 5 patients pour une raison inconnue.

8 patients ont eu au contraire une majoration du traitement par statine (augmentation de posologie ou changement de molécule) : 3 patients en raison d'un LDL-C supérieur à l'objectif, 4 patients en raison de l'arrêt temporaire de l'anti-PCSK9, 1 patient à sa propre demande.

15 patients (28,87 % des patients traités par ezetimibe) ont arrêté le traitement par ezetimibe, en moyenne 379 jours après l'instauration de l'anti-PCSK9 (minimum : 0 jour, maximum : 840 jours). Les deux patients initialement traité par 20 mg d'ezetimibe sont tous les deux passés à 10 mg. A l'inverse, 21 patients ont bénéficié d'une introduction d'ezetimibe, en moyenne 933 jours après le début de l'anti-PCSK9 (minimum : 135 jours, maximum : 2136 jours).

Parmi les 3 patients initialement sous fibrates, 1 a arrêté son traitement. Les 2 patients traités par levure rouge de riz ont tous les deux arrêté ce traitement. 2 patients sur 3 ont pu arrêter les séances de LDL-aphérese suite à l'introduction d'un anti-PCSK9 : l'un dès l'instauration du traitement, l'autre après une durée non mentionnée dans son dossier.

4) DISCUSSION

a. INTERPRETATION DES RESULTATS

i. Caractéristiques de la population

La population de patients traités par anti-PCSK9 au CHU de Nantes présente un ratio homme/femme équilibré et un âge moyen de 61,5 ans similaire aux âges moyens des autres études en vie réelle (29–32). Il s'agit de patients en très grande majorité avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (93%) et en prévention secondaire (71%), avec pour principale atteinte une coronaropathie. La répartition des mutations est celle habituellement retrouvée (35) avec une majorité de mutations du gène du LDLR (53%) et environ 22% de patients avec une anomalie génétique inconnue à ce jour. On note tout de même une sous-représentation des patients avec une mutation du gène de l'APOB avec seulement 4 patients et une surreprésentation des patients avec une mutation gain de fonction du gène de PCSK9 (6 patients). La majorité des patients est traitée par statines (57%), principalement à forte intensité (41%), et ezetimibe (51%) mais on recense également une forte proportion (66%) de patients déclarant une intolérance partielle ou totale aux statines.

ii. Evolution du bilan lipidique sous anti-PCSK9

Les études en vie réelle publiées à ce jour montrent une baisse du LDL-C sous anti-PCSK9 allant de 40% (36) à 60,9% (30) avec une durée médiane de suivi allant de 255 jours (36) à 2 ans (32). Notre groupe de patients nantais a eu une baisse du LDL-C de 53 % en moyenne se maintenant après une durée médiane de suivi de 3 ans (allant au maximum à presque 8 années). Nos résultats sont ainsi conformes à ceux déjà publiés avec une durée de suivi plus longue.

La baisse du cholestérol total observée dans notre étude est aussi semblable à celle observée dans les autres études en vie réelle (29). Nous n'avons pas mis en évidence de baisse significative des triglycérides alors qu'une diminution modérée (de 8,9 à 18,8% selon les études) a été remarquée sous anti-PCSK9 (29,32). Cette différence est peut être liée à l'hétérogénéité du taux de triglycérides dans notre population qui contient plusieurs patients avec une dyslipidémie mixte et une triglycéridémie variant fortement d'un bilan biologique à l'autre. Nous n'avons pas non plus retrouvé de variation significative du HDL-C sous anti-PCSK9 alors que les autres études montrent une faible augmentation du taux d'HDL-C (moins de 10%) (29). Il a été montré dans un essai randomisé (16) une diminution de la Lp(a) de 23 à 29 % sous anti-PCSK9. Nous avons trouvé avec notre population une baisse de 27% mais non significative ($p=0,10$). Cela peut être expliqué par le faible nombre de données disponibles (31 sur les 102 patients) et par un taux de Lp(a) initial peu élevé en moyenne. En effet, il a été montré sur les patients issus de l'étude FOURIER (37) que la baisse de Lp(a) sous anti-PCSK9 est liée à la concentration initiale de Lp(a) et est d'autant plus importante si celle-ci est élevée.

iii. Absence de corrélation entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9

Il n'a pas été observé dans notre population de corrélation entre la variation du LDL-C sous statine et la variation du LDL-C sous anti-PCSK9 parmi les 70 patients disposant d'un LDL-C avant et après l'introduction de ces deux traitements. Les statines et les anti-PCSK9 agissent tous les deux en augmentant l'activité du LDLR mais par des mécanismes différents. Les statines agissent au niveau de la transcription du gène du LDLR (2) : l'inhibition de l'HMG coenzyme A réductase entraîne une déplétion du cholestérol intracellulaire qui induit une augmentation de la transcription du gène du LDLR via la voie SREBP. Les anticorps anti-PCSK9 agissent après l'étape de la transcription en empêchant la dégradation lysosomale du LDLR. Plusieurs polymorphismes génétiques sont associés à une meilleure efficacité des statines et ont été recensés dans une revue de la littérature (38), dont un variant perte de fonction du gène PCSK9 (33,34). Nous pouvons imaginer qu'à l'inverse, la résistance aux statines implique peut être des voies moléculaires qui ne sont pas communes avec celles utilisées par les anti-PCSK9.

iv. Nombre de patients atteignant l'objectif de LDL-C

L'utilisation des anti-PCSK9 dans notre population a permis à 30% des patients d'atteindre un LDL-C inférieur à l'objectif préconisé par les recommandations de l'ESC/EAS (8). En se référant aux recommandations de l'HAS (7), on obtient un LDL-C à l'objectif pour quasiment 1 patient sur 2 (45%). Cette proportion est plutôt faible mais à nuancer par le fait que notre population est essentiellement constituée de patients ayant une HeFH, avec un LDL-C moyen avant la mise sous anti-PCSK9 élevé (2,12 g/L en moyenne) et un objectif de LDL-C bas (0,55 ou 0,7 g/L pour 86 patients sur 102 (84,31 %)).

v. Comparaison entre les patients « Très bons répondeurs » et « Mauvais répondeurs » aux anti-PCSK9

Les caractéristiques qui ressortent en comparant les « Très bons répondeurs » aux anti-PCSK9 (baisse du LDL-C > 70%) et les « Mauvais répondeurs » aux anti-PCSK9 (baisse du LDL-C < 30%) laissent supposer que les patients avec le plus de comorbidités cardiovasculaires semblent avoir une meilleure réponse aux anti-PCSK9.

Il semble également exister une synergie d'action entre les statines et les anti-PCSK9 puisque 87,5% des patients « Très bons répondeurs » aux anti-PCSK9 sont traités par statine vs. 35,7% chez les patients « Mauvais répondeurs » ($p=0,001$). Une meilleure efficacité des anti-PCSK9 sur le LDL-C chez les patients traités par statine est également retrouvée dans une étude en vie réelle (29). Une synergie est peut être aussi présente avec l'ezetimibe mais avec une p value tout juste supérieure au seuil de significativité ($p = 0,05$).

L'efficacité des anti-PCSK9 sur le LDL-C semble liée aussi au LDL-C de départ : il est significativement plus bas chez les « Très bons répondeurs » par rapport aux « Mauvais répondeurs ». Ce résultat suggère que l'efficacité des anti-PCSK9 exprimée en pourcentage de baisse du LDL-C est peut-être moins valable pour des taux très élevés de LDL-C initiaux.

La meilleure efficacité des anti-PCSK9 observée dans notre étude chez les patients ayant participé à un protocole de recherche et chez les patients traités par l'evolocumab est probablement liée à des biais de sélection des patients. On peut supposer que les patients ayant accepté de participer à un protocole de recherche ont une meilleure compliance au traitement et ont donc une probabilité plus forte d'avoir une bonne réponse au traitement. De plus, l'ensemble des patients traités par l'evolocumab l'ont reçu initialement dans le cadre d'un protocole de recherche ou à titre compassionnel du fait des conditions de remboursement plus limitées que pour l'alirocumab jusqu'à récemment.

Notre étude montre enfin que l'efficacité des anti-PCSK9 est liée fortement à la tolérance au traitement : 71% des patients « Mauvais répondeurs » ont rapporté un effet secondaire sous anti-PCSK9 contre seulement 8% des « Très bons répondeurs » ($p < 0,001$). De plus, la proportion d'intolérants aux statines est significativement plus importante dans le groupe des « Mauvais répondeurs » aux anti-PCSK9. Ces résultats montrent qu'il existe très probablement un lien entre l'intolérance aux hypolipémiants en général et la compliance aux anti-PCSK9. Le lien entre intolérance aux statines et moindre efficacité des anti-PCSK9 n'a pas été retrouvé dans les essais randomisés : une baisse du LDL-C de 54 % a été retrouvée dans l'essai GAUSS-3 qui inclus uniquement des patients ayant une intolérance aux statines prouvée avec un test de réintroduction en aveugle (39). Cette différence entre notre étude et cet essai clinique est peut-être due au fait que les patients participant à un essai randomisé ont une compliance meilleure que dans la vie réelle et aussi à la définition moins précise de l'intolérance aux statines dans notre population (uniquement déclarative).

vi. Tolérance

La tolérance des anti-PCSK9 dans notre étude est similaire aux études publiées jusqu'à présent. Il n'a pas été mis en évidence d'élévation des transaminases ni de survenue de diabète. La proportion de patients rapportant un effet secondaire (31,4%) est semblable aux autres études en vie réelle (entre 12,5% (30) et 47% (29)). Aucune rhinite n'a été déclarée alors qu'il s'agit d'un effet secondaire fréquemment rapporté, peut être en raison d'une sous-déclaration dans les dossiers des patients.

vii. Evolution des traitements hypolipémiants

39 arrêts provisoires et 19 arrêts définitifs de traitement par anti-PCSK9 ont été relevés, la cause principale de ces arrêts étant l'absence de remboursement dont les indications étaient restreintes jusqu'à ces derniers mois aux patients éligibles à une LDL-aphérèse. En effet, l'indication de remboursement de l'evolocumab est élargie depuis l'été 2020 aux patients en prévention cardiovasculaire secondaire ayant un LDL-C $\geq 0,7$ g/l sous statine à dose maximale tolérée (28). Si cette indication de remboursement avait existé plus tôt, le nombre d'arrêt de traitement aurait très probablement été moindre.

65% des patients traités par alirocumab 75 mg initialement ont eu une augmentation à 150 mg. Cette proportion est plus élevée que celle rapportée dans une méta-analyse sur l'alirocumab chez des patients ayant une HeFH (22) où elle est de 41,8% mais avec un LDL-C initial moins élevé que dans notre étude (1,41 g/L vs 2,12 g/L). Cette augmentation a permis une diminution supplémentaire du LDL-C similaire à celle déjà observée (22). Une étude en ouvert chez des patients ayant une HeFH (40) mentionne une diminution de la posologie d'alirocumab à 75 mg pour 7,4% des patients passés de 75 mg à 150 mg : cela concerne 20% des patients dans notre populations (6 patients sur 30).

Concernant l'évolution des autres traitements hypolipémiants après l'introduction d'un anti-PCSK9, la proportion de patients traités par statines est passée de 57% à 45% et la proportion de patients traités par ezetimibe a augmenté de 51% à 57%. Nous avons peu d'éléments de comparaison à ce sujet puisqu'à notre connaissance, seule une étude observationnelle (41) s'est intéressée à l'évolution des autres traitements hypolipémiants dans l'année suivant l'introduction d'un anti-PCSK9 : la proportion de patients traités par statine y passe de 27,7% à 22,4% et la proportion de patients traités par ezetimibe de 20,9% à 12%.

b. FORCES DE CETTE ETUDE

La première force de cette étude est tout d'abord la taille de la population (102 patients) et sa similitude avec les autres populations de patients atteints d'HeFH et traités par anti-PCSK9 déjà étudiées. Les caractéristiques de la population sont en accord avec les indications actuelles de prescription des anti-PCSK9. Les résultats obtenus sur la baisse du LDL-C et le reste du bilan lipidique ne diffèrent pas des études déjà publiées à ce sujet. La durée médiane de suivi de 3 ans est plus longue que la plupart des études sur les anti-PCSK9 en vie réelle existantes.

L'autre principale force de cette étude est d'avoir regardé l'interaction potentielle entre la réponse du LDL-C sous statine et la réponse du LDL-C sous anti-PCSK9. Aucune donnée clinique n'est disponible à ce sujet à notre connaissance. Nos résultats laissent supposer qu'une mauvaise réponse aux statines ne présage pas de la réponse aux anti-PCSK9 qui constituent ainsi une option thérapeutique pour ces patients.

c. LIMITES DE CETTE ETUDE

L'interprétation des résultats de notre étude est limitée par son caractère rétrospectif et monocentrique. Une autre limite réside dans l'inclusion de patients ayant reçu un anti-PCSK9 dans le cadre d'un protocole de recherche. Néanmoins, l'ensemble des patients ont poursuivi le traitement après la fin du protocole et ont ainsi eu une période de prise du traitement « en vie réelle ». La présence de données manquantes a pu également interférer dans les résultats, notamment l'absence de LDL-C sous statine pour 32 patients sur 102. Il s'agit surtout de patients n'ayant toléré aucune statine et qui appartiennent très probablement de ce fait à la catégorie des « Mauvais répondeurs » aux statines. Cependant, il paraît peu envisageable que cela ait masqué une corrélation entre la réponse aux statines et la réponse aux anti-PCSK9 au vu des coefficients de corrélation très proches de 0.

5) CONCLUSION

En conclusion, le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité des anti-PCSK9 en vie réelle et les facteurs pouvant prédire l'ampleur de la baisse du LDL-C sous anti-PCSK9. 102 patients suivis au CHU de Nantes pour une hypercholestérolémie et ayant reçu un traitement par alirocumab (70 patients) ou evolocumab (32 patients) entre 2012 et 2020 ont été inclus.

La baisse moyenne du LDL-C observée sur le premier bilan réalisé sous anti-PCSK9 est de 53 %, similaire aux baisses de LDL-C présentes dans les études en vie réelle et aux essais randomisés déjà publiés. Cette baisse se prolonge dans le temps avec une durée médiane de suivi de 3 ans. Nous avons également observé une baisse du cholestérol total et de l'Apo B mais une absence de variation significative des triglycérides et du HDL-C. Une baisse moyenne de la Lp(a) de 27% a été mise en évidence mais est non significative probablement du fait d'un faible échantillon de données disponibles et d'un taux initial de Lp(a) peu élevé en moyenne.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la variation du LDL-C sous statine et la variation du LDL-C sous anti-PCSK9 ce qui laisse supposer que les anti-PCSK9 constituent une thérapeutique envisageable chez les patients non-répondeurs aux statines. L'efficacité des anti-PCSK9 semble meilleure pour les patients en prévention secondaire cardiovasculaire, ceux traités par statines et n'ayant pas rapporté d'effet secondaire sous anti-PCSK9 ni sous statine. Enfin, l'initiation d'un traitement par anti-PCSK9 a permis à 30 % des patients, pour la plupart en prévention secondaire, avec une HeFH et intolérant aux statines, d'atteindre un LDL-C inférieur à l'objectif fixé par les recommandations de l'ESC/EAS de 2019 malgré un LDL-C initial en moyenne supérieur à 2g/L. Ces résultats nous incitent à proposer systématiquement l'ajout d'un anti-PCSK9 à tout patient à très haut risque cardiovasculaire qui aurait un LDL-C supérieur à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant conventionnel.

6) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21 juin 2020;41(24):2313-30.
2. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. mars 2015;161(1):161-72.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. nov 2010;376(9753):1670-81.
4. Scandinaviansimvastatinsurvival. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* [Internet]. nov 1994 [cité 3 sept 2020];344(8934). Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673694905665>
5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. déc 2005;19(6):403-14.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
7. Haute Autorité de santé. Synthèse fiche mémo. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. 2017.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 janv 2020;41(1):111-88.
9. Munkhaugen J, Sverre E, Peersen K, Kristiansen O, Gjertsen E, Gullestad L, et al. Is the novel LDL-cholesterol goal <1.4 mmol/L achievable without a PCSK9 inhibitor in a chronic coronary population from clinical practice? *Eur J Prev Cardiol*. 12 mai 2020;204748732092318.
10. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, Blaha V, Satny M, Kyselak O, et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. oct 2018;277:355-61.
11. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. avr 2009;50(Supplement):S172-7.
12. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by *PCSK9* Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. déc 2015;8(6):823-31.
13. Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, Chen Y-DI, Correa A, Cummings SR, et al. *PCSK9* Loss-of-Function Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Data From 9 Studies of Blacks and Whites. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. août 2017 [cité 3 sept 2020];10(4). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGENETICS.116.001632>

14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1507-19.
15. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 3 juill 2019;ehz430.
16. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. janv 2017;119(1):40-6.
17. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 22 juill 2009;302(4):412.
18. Bennet A. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. *Arch Intern Med*. 24 mars 2008;168(6):598.
19. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) Levels in Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. mai 2014;63(19):1982-9.
20. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. juin 2018;20(6):1479-89.
21. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia*. juin 2019;62(6):948-58.
22. Kastelein JJP, Hovingh GK, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. janv 2017;11(1):195-203.e4.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 mai 2017;376(18):1713-22.
24. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events. *J Am Coll Cardiol*. févr 2019;73(4):387-96.
25. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 17 août 2017;377(7):633-43.
26. Haute Autorité de santé. PRALUENT.; 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2757882/fr/praluent.
27. Haute Autorité de santé. REPATHA (evolocumab), anti-PCSK9.; 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2586918/fr/repatha-evolocumab-anti-pcsk9.
28. Arrêté du 27 juillet 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, NOR : SSAS2017224A.
29. Hollstein T, Kassner U, Grenkowitz T, Schumann F, Bobbert T, Steinhagen-Thiessen E. PCSK9 Inhibitors in a German Single-Center Clinical Practice: Real-World Treatment of Patients at High

Cardiovascular Risk Over 68 Weeks. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 8 juin 2020 [cité 3 août 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40256-020-00411-3>

30. Oren O, Kludtke EL, Kopecky SL. Characteristics and Outcomes of Patients Treated With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (The Mayo Clinic Experience). *Am J Cardiol.* déc 2019;124(11):1669-73.
31. Hovingh GK, Guyton JR, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, et al. Alirocumab dosing patterns during 40 months of open-label treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* nov 2018;12(6):1463-70.
32. Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. *Atherosclerosis.* nov 2018;278:307-14.
33. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic Determinants of Statin-Induced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circ Cardiovasc Genet.* avr 2012;5(2):257-64.
34. Feng Q, Wei WQ, Chung CP, Levinson RT, Bastarache L, Denny JC, et al. The effect of genetic variation in PCSK9 on the LDL-cholesterol response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* mars 2017;17(2):204-8.
35. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). *Presse Médicale.* juin 2013;42(6):930-50.
36. Han J, Bilgrami S, Ross S, Broadhead H, Attar N. Real-world lipid lowering effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: A single-centre study. *Int J Cardiol.* août 2020;S0167527320336391.
37. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk: Insights From the FOURIER Trial. *Circulation.* 19 mars 2019;139(12):1483-92.
38. Guan Z, Wu K, Li R, Yin Y, Li X, Zhang S, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* déc 2019;44(6):858-67.
39. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 avr 2016;315(15):1580.
40. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, Hopkins PN, Seiz W, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* nov 2017;11(6):1338-1346.e7.
41. Rymer JA, Mues KE, Monda KL, Bratton EW, Wirtz HS, Okerson T, et al. Use of Low-Density Lipoprotein-Lowering Therapies Before and After PCSK9 Inhibitor Initiation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 5 mai 2020 [cité 3 août 2020];9(9). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.014347>

7) ANNEXE 1 : Cahier d'observation

- Age
- Sexe
- Poids, taille, IMC
- Présence d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Si oui, mutation retrouvée
- LDL-C maximal sans traitement et date du bilan biologique
- LDL-C sous statine seule, date du bilan biologique, nom et posologie de la statine
- Si absence de LDL-C sous statine, LDL-C sous traitement hypolipémiant, date du bilan biologique, noms et posologies des traitements
- Antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, pontage aortocoronarien, angioplastie coronarienne, score calcique élevé, AVC, AIT, endartériectomie carotidienne, AOMI, angioplastie, pontage, amputation)
- Diabète. Si oui, type, présence de complication microvasculaire, 3 dernières HbA1c avant la mise sous anticorps anti-PCSK9
- Antécédent de tabagisme. Si oui, tabagisme sevré ou non.
- Notion d'hypertension artérielle
- Antécédent cardiovasculaire familial précoce
- Bilan biologique avant la mise sous anticorps anti-PCSK9 : LDL-C, cholestérol total, triglycérides, HDL-C, ApoB, Lp(a), ASAT, ALAT, GGT, glycémie à jeun, HbA1c
- Traitements hypolipémiants avant la mise sous anticorps anti-PCSK9 : noms et posologies
- Délivrance du traitement anti-PCSK9
 - Date de la première prise
 - Cadre de délivrance. Si délivrance dans le cadre d'un protocole de recherche, nom du protocole, date d'inclusion, date de fin du protocole
 - Motif(s) de mise sous anticorps anti-PCSK9
 - Molécule prescrite (Alirocumab ou Evolocumab), posologie initiale
- Antécédent de LDL-aphérèse. Si oui, fréquence avant et après la mise sous anticorps anti-PCSK9
- Bilans biologiques sous anticorps anti-PCSK9 et dates : recueillir les 4 premiers bilans et le dernier bilan disponible. Mêmes données recueillies que lors du bilan biologique avant la mise sous anticorps anti-PCSK9
- Effet secondaire. Si oui, préciser
- Arrêt de traitement définitif ou provisoire. Reprise du même anticorps, changement pour l'autre anticorps. Motif de l'arrêt.
- Changement de posologie. Si oui, date du changement et nouvelle posologie.
- Oubli ou décalage d'injection supérieur à 1 semaine
- Evolution des autres traitements hypolipémiants : arrêt ou diminution de posologie. Si oui, date, nouvelle posologie et motif du changement de traitement.

Titre de Thèse : Les anticorps anti-PCSK9 en vie réelle : étude rétrospective chez les patients suivis au CHU de Nantes

RESUME

Les anticorps anti-PCSK9 ont montré leur efficacité dans des essais randomisés sur la baisse du LDL-C et la diminution du risque d'événements cardiovasculaires. Cette étude rétrospective, monocentrique, observationnelle a pour objectifs d'évaluer l'évolution du bilan lipidique sous anti-PCSK9 en vie réelle et les facteurs pouvant prédire leur efficacité. 102 patients suivis au CHU de Nantes pour une hypercholestérolémie et traité par anti-PCSK9 entre 2012 et 2020 ont été inclus. On observe une baisse du LDL-C de 53% sur le premier bilan lipidique réalisé après une durée médiane de traitement de 91 jours. Cette baisse se maintient dans le temps (durée médiane de suivi : 3 ans). On retrouve également une baisse du cholestérol total et de l'Apo B mais pas d'effet sur les triglycérides et le HDL-C et une baisse non significative du taux de Lp(a). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'efficacité de la réponse hypolipémiante aux statines et la réponse aux anti-PCSK9. Cette étude suggère qu'une mauvaise réponse initiale aux statines ne présage pas d'une moindre efficacité des anti-PCSK9 sur la baisse du LDL-C.

Mots clés : Lipides ; Hypercholestérolémie ; Anticorps anti-PCSK9 ; Statines