

ANNÉE 2018

N° 57

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Manon BRICAUD

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2018

**État des lieux des traitements hypolipémiants bénéficiant d'une
AMM en Europe en 2018**

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie
générale et clinique

Membres du jury : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie
thérapeutique
M. Christophe LEPAGE, Pharmacien titulaire
M. Éric SERGHERAERT, Professeur de Droit et
Économie de la santé

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu mon Directeur de thèse, Monsieur Robert, Professeur à l'Université de Pharmacie de Nantes, pour son aide, sa disponibilité et sa bienveillance tout au long de la rédaction de ma thèse. Ses conseils et encouragements m'ont permis de mener cette thèse à son terme.

Je tiens également à remercier Monsieur Bard, Professeur à l'Université de Pharmacie de Nantes, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et dont les enseignements prodigués au cours de mes années d'étude ont grandement inspiré le sujet de ma thèse.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Sergheraert, Responsable du Master 2 AREIPS, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour m'avoir donné la chance de débiter un parcours dans le domaine des affaires réglementaires dans les meilleures conditions.

Je remercie Monsieur Lepage, Pharmacien responsable de la Pharmacie Lepage, pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour m'avoir fait découvrir lors de mon premier stage professionnel le métier de pharmacien. C'est notamment à la suite de ce stage que mon souhait de devenir pharmacien s'est confirmé.

Je tiens profondément à remercier ma famille et en particulier mes parents pour leur soutien et bienveillance de tous les jours durant la rédaction de ma thèse. Au-delà de cette étape importante, vous avez toujours été à mes côtés en me prodiguant d'excellents conseils. C'est notamment grâce à vous que j'ai réussi mon concours de première année qui me donne aujourd'hui la chance de devenir Docteur en pharmacie.

Je remercie également mes chers amis rencontrés au lycée qui m'ont encouragée, entourée et qui ont continué à me faire rire tout long de la rédaction de ma thèse. Cette thèse est l'occasion parfaite de vous remercier pour votre indéfectible amitié.

Enfin, je tiens à remercier mes amis rencontrés au cours de mon parcours d'études et professionnel à Nantes, puis Lille, Londres et enfin Cambridge pour nos nombreux bons moments passés ensemble qui m'ont permis de rester toujours motivée.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIÈRES	2
ABRÉVIATIONS	4
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	7
INTRODUCTION	9
PARTIE 1 - LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET LA POPULATION	
EUROPÉENNE	10
1. Caractéristiques de la population européenne.....	10
2. Taux de mortalité en Europe lié aux maladies cardio-vasculaires	12
3. Taux de morbidité en Europe lié aux maladies cardio-vasculaires	17
4. Coût des maladies cardio-vasculaires pour les pays européens	21
5. Discussion	22
PARTIE 2 - LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET L'ATHÉROSCLÉROSE 23	
1. Définitions des maladies cardio-vasculaires	23
2. Athérosclérose.....	25
3. Facteurs de risque et risque cardio-vasculaire	29
a. Calcul du risque cardio-vasculaire.....	29
b. Impacts des facteurs de risque modifiables sur le développement des maladies cardio-vasculaires.....	36
4. Cholestérol et dyslipidémies athérogènes	39
a. Classification des différents types de dyslipidémie.....	39
b. Focus sur l'hypercholestérolémie familiale (type IIa).....	43
c. Stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie.	47
PARTIE 3 - LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET LE MARCHÉ DU	
MÉDICAMENT EUROPÉEN	50
1. Introduction.....	50

2. Étude du marché du médicament hypolipémiant en Europe	52
3. Dispositifs réglementaires et politiques de fixation des prix encadrant l'accès des médicaments au marché européen	58
a. Réglementation européenne du médicament.....	58
b. Prix et remboursement des médicaments en Europe.....	67
4. Principales classes de médicaments composant l'arsenal thérapeutique des hypolipémiants en Europe.....	73
a. Introduction.....	73
b. Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase.....	75
c. La résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires	81
d. L'inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	84
e. Les agonistes des récepteurs PPAR-alpha	89
f. Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9).....	94
5. Zoom sur les bénéfices cliniques des leaders d'aujourd'hui et des acteurs de demain	103
a. Focus sur les statines.....	103
b. Focus sur les médicaments anti-PCSK9	107
CONCLUSION.....	112
BIBLIOGRAPHIE.....	116

ABRÉVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
Apo :	Apolipoprotéine
AVAI :	Année de Vie Ajustée sur l'Incapacité
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
CA :	Chiffre d'Affaires
CEPS :	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP :	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CML :	Cellule Musculaire Lisse
CMS :	<i>Country Member State</i>
CNV :	Cardio-neurovasculaire
CP :	<i>Centralised Procedure</i>
CT :	Commission de Transparence
CTD :	<i>Common Technical Document</i>
CV :	Cardio-vasculaire
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DCP :	<i>Decentralised Procedure</i>
EMA :	<i>European Medicine Agency</i>
EPR :	<i>External Price Referencing</i>
FDR :	Facteur De Risque
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDL :	<i>High Density Lipoprotein</i>
HDL-C :	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HF :	Hypercholestérolémie Familiale
HFHe :	Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote
HFHo :	Hypercholestérolémie Familiale Homozygote
HMG-CoA :	Hydroxy-3-Méthylglutaryl-Coenzyme A
IC :	Insuffisance Cardiaque
ICH :	<i>International Conference of Harmonisation</i>
IQWiG :	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
LDL :	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL-C :	<i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
LDL-R :	<i>Low Density Lipoprotein Receptor</i>

MA :	<i>Marketing Authorisation</i>
MRP :	<i>Mutual Recognition Procedure</i>
NHS :	<i>National Health System</i>
NICE :	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPC1L1 :	<i>Niemann-Pick C1-Like 1</i>
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCSK9 :	Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
PIB :	Produit Intérieur Brut
PPAR :	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCV :	Risque Cardio-vasculaire
RE :	Rapport d'Évaluation
RMS :	<i>Reference Member State</i>
SCORE :	<i>Systemic Coronary Risk Estimation</i>
SHI :	<i>Social Health Insurance</i>
SMR :	Service Médical Rendu
SREBP-2 :	<i>Sterol-Responsive Element-Binding Protein 2</i>
TA :	Tension Artérielle
UE :	Union Européenne
VBP :	<i>Value-Based Pricing</i>
VLDL :	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Niveau de risque cardio-vasculaire et facteurs de risque associés.....	34
Tableau 2 - Classification de Fredrickson	41
Tableau 3 - Méthode Dutch Lipid Clinic Network	45
Tableau 4 - Cibles biologiques du LDL-C et stratégies d'intervention thérapeutiques définies selon le niveau de risque cardio-vasculaire.....	48
Tableau 5 - Classement des 25 génériques les plus vendus en officine en termes de valeur en France en 2013.....	55
Tableau 6 - Organisation des systèmes de soins de santé en Europe en 2014	67
Tableau 7 - Aspects réglementaires et économiques des statines bénéficiant d'une AMM en France en 2018	76
Tableau 8 - Indications thérapeutiques abrégées des principales statines bénéficiant d'une AMM en France en 2018	78
Tableau 9 - Aspects réglementaires et économiques de la colestyramine bénéficiant d'une AMM en France en 2018	81
Tableau 10 - Indications thérapeutiques abrégées de la seule résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires bénéficiant d'une AMM en France en 2018	82
Tableau 11 - Aspects réglementaires et économiques des médicaments à base d'ézétimibe bénéficiant d'une AMM en France en 2018	85
Tableau 12 - Indications thérapeutiques abrégées des médicaments à base d'ézétimibe bénéficiant d'une AMM en France en 2018	86
Tableau 13 - Aspects réglementaires et économiques des fibrates bénéficiant d'une AMM en France en 2018	90
Tableau 14 - Indications thérapeutiques abrégées des principaux fibrates bénéficiant d'une AMM en France en 2018	92
Tableau 15 - Aspects réglementaires et économiques des médicaments anti-PCSK9 bénéficiant d'une AMM en France en 2018	95
Tableau 16 - Indications thérapeutiques abrégées des médicaments anti-PCSK9 bénéficiant d'une AMM en France en 2018	99

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Evolution de la structure de la population, par grande tranche d'âge, dans l'Union européenne de 2016 à 2080.....	11
Figure 2 - Principales causes de décès chez les hommes dans l'Union européenne en 2016	13
Figure 3 - Principales causes de décès chez les femmes dans l'Union européenne en 2016	13
Figure 4 - Taux de mortalité sur 100 000 hommes, normalisé selon l'âge, imputable aux cardiopathies ischémiques, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1980 et 2015.....	15
Figure 5 - Taux de mortalité sur 100 000 femmes, normalisé selon l'âge, imputable aux cardiopathies ischémiques, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1980 et 2015.....	15
Figure 6 - Principales causes de perte d'AVAI dans l'Union européenne en 2015..	17
Figure 7 - Evolution de la prévalence des maladies cardio-vasculaires sur 100 000 hommes, normalisée selon l'âge, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1990 et 2015.....	18
Figure 8 - Evolution de la prévalence des maladies cardio-vasculaires sur 100 000 femmes, normalisée selon l'âge, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1990 et 2015.....	19
Figure 9 - Pourcentage de la population déclarant des problèmes cardiaques ou de circulation, au cours des 12 derniers mois, par pays et par sexe, en Europe en 2014	20
Figure 10 - Structure d'une artère coronarienne	25
Figure 11 - Mécanisme de l'athérosclérose	26
Figure 12 - Risque cardio-vasculaire et combinaison de facteurs de risque	29
Figure 13 - Table de SCORE.....	32
Figure 14 - Pourcentage de décès liés aux maladies cardio-vasculaires, imputables aux facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables, chez les hommes, dans différentes régions d'Europe en 2015.....	36
Figure 15 - Arbre décisionnel pour la prise en charge des dyslipidémies selon les recommandations européennes de 2016	47
Figure 16 - Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables en France en 2013.....	54

Figure 17 - Dossier d'AMM selon le format CTD	59
Figure 18 - Calendrier des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée	63
Figure 19 - Calendrier de la procédure centralisée	65
Figure 20 - Pays utilisant le système de référencement externe des prix pour fixer le prix des médicaments en Europe en 2014	70
Figure 21 - Arbre décisionnel relatif à l'utilisation des médicaments anti-PCSK9 chez les patients souffrant d'une maladie cardio-vasculaire établie.....	110
Figure 22 - Arbre décisionnel relatif à l'utilisation des médicaments anti-PCSK9 chez les patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale sans maladie cardio-vasculaire établie.....	111

INTRODUCTION

En 2018, bien qu'elles soient largement mises en lumière par les médias et mieux diagnostiquées voire prises en charge par le personnel de santé, les maladies cardio-vasculaires restent pourtant une cause majeure de décès, dont les décès prématurés, en Europe⁽¹⁾. C'est pourquoi, face à cette contradiction, nous pouvons nous interroger si les besoins actuels de l'ensemble des patients à risque cardio-vasculaire et souffrant de maladies cardio-vasculaires, ou plus précisément des complications de l'athérosclérose, sont réellement couverts.

Les maladies cardio-vasculaires étant un vaste sujet lié à la combinaison de plusieurs types de facteurs de risque⁽²⁾, nous nous intéresserons particulièrement à la prise en charge des hypercholestérolémies athérogènes. En effet, l'athérosclérose pouvant être considérée comme le mécanisme physiopathologique principal derrière la survenue des troubles cardio-vasculaires⁽³⁾, nous porterons un intérêt particulier au rôle majeur joué par le cholestérol.

Après une mise en contexte avec l'incorporation de données épidémiologiques et économiques en Europe, nous définirons les maladies cardio-vasculaires avec un focus particulier sur le phénomène d'athérosclérose. Par la suite, nous étudierons la notion de risque cardio-vasculaire tout en parcourant et définissant le rôle des différents types de facteurs cardio-vasculaires dont l'hypercholestérolémie. La mise en lumière d'une variabilité au sein des dyslipidémies athérogènes⁽⁴⁾, nous permettra de nous intéresser à l'évolution du marché du médicament hypolipémiant et aux traitements actuellement disponibles en Europe avec notamment l'arrivée récente des médicaments anti-PCSK9.

Ainsi, par cet exposé, selon un point de vue scientifique et réglementaire, nous tenterons de savoir s'il existe un nouvel engouement pour le marché du médicament hypolipidémiant et si les thérapeutiques actuellement accessibles pour les patients à risque cardio-vasculaire ou souffrant de troubles cardio-vasculaires documentés sont réellement satisfaisantes voire offrent de nouvelles perspectives quant à la prise en charge globale de ce problème majeur de santé publique en Europe.

PARTIE 1 - LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET LA POPULATION EUROPÉENNE

1. Caractéristiques de la population européenne

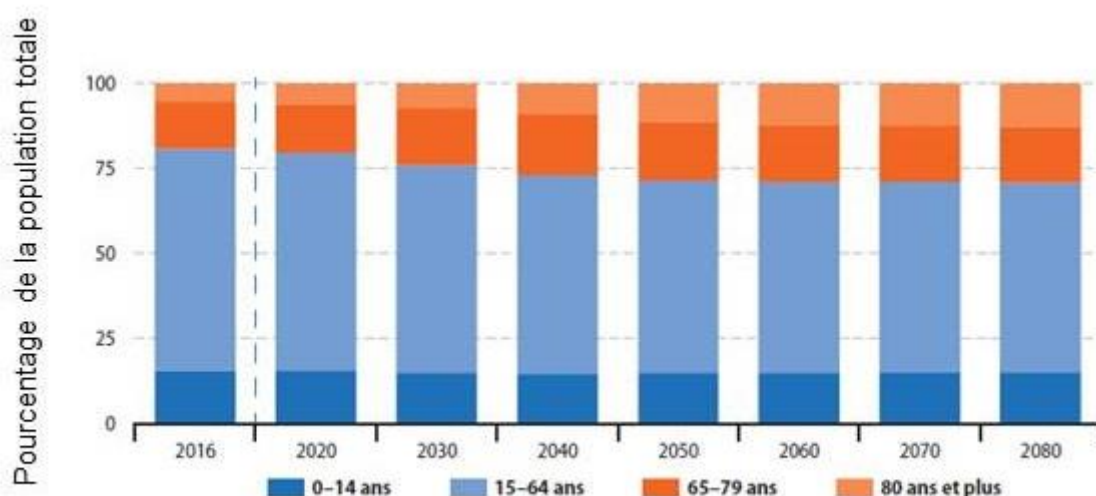
Il existe une multitude de définitions pour le terme « Europe ». Par exemple, le continent européen défini du point de vue de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) représente une cinquantaine de pays et englobe notamment les pays de l'Europe de l'est ou encore la Turquie⁽⁵⁾. Cependant, dans le cadre de cet exposé, nous prendrons le parti de nous intéresser en particulier à l'Union européenne (UE) et notamment à la population composant ses 28 pays membres dans lesquels de nombreux points communs existent⁽⁶⁾.

D'un point de vue économique, à l'exception de la Bulgarie, de la Hongrie et de la Roumanie qui sont des pays à revenus intermédiaires supérieurs, les 25 autres pays membres de l'UE sont des pays bénéficiant de revenus élevés. En effet, à titre d'illustration, en considérant l'ensemble des pays membres de l'UE, le produit intérieur brut (PIB) par habitant était d'environ 29 900 euros en 2017⁽⁷⁾.

De plus, l'ensemble de ces pays place la santé comme une priorité et définit l'accès universel à des soins de santé de qualité à un prix abordable comme un besoin fondamental. Il s'agit de l'une des valeurs communes à l'ensemble des pays membres de l'UE⁽⁶⁾.

D'un point de vue démographique et sanitaire, les États membres de l'UE font face à un vieillissement de leurs populations, notamment expliqué par une progression de l'espérance de vie, suivant lequel résulte un inversement progressif de la pyramide des âges^{(6) (8)} (**Figure 1**).

Figure 1 - Evolution de la structure de la population, par grande tranche d'âge, dans l'Union européenne de 2016 à 2080⁽⁶⁾



C'est pourquoi, malgré une population en hausse ayant atteint 512,6 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2018, soit 1,1 million de plus qu'en 2017, l'âge médian en Europe est à présent de 42,6 ans^{(6) (9)}.

En parallèle de l'accroissement du nombre de personnes âgées, comme noté en introduction, nous pouvons observer que les pays européens doivent également faire face au fardeau que représentent les maladies cardio-vasculaires dans la société. En effet, à l'image de beaucoup de pays industrialisés, ce problème concomitant à l'augmentation de la proportion de personnes obèses représente une des principales causes de décès en Europe^{(1) (10)}.

Ainsi, malgré un niveau économique élevé permettant de nombreux avantages socio-économiques telle qu'une couverture de santé universelle⁽⁵⁾, l'Europe des 28 doit relever de nouveaux défis liés à l'évolution de sa population et doit mettre en place une politique de santé adaptée à la prise en charge des questions majeures de santé publique telles que les maladies cardio-vasculaires.

2. Taux de mortalité en Europe lié aux maladies cardio-vasculaires

Sur le plan mondial, ce problème majeur de santé publique est considéré comme la principale cause de décès, responsable de 31.5% des décès toutes causes confondues. Or, les statistiques augmentent à un taux de mortalité égal à 45% quand il s'agit des décès causés uniquement par des maladies non-transmissibles, soit deux fois plus que les cancers présents dans la même catégorie⁽¹⁾. Pour rappel, le taux de mortalité correspond au rapport entre le nombre de décès et la population moyenne pendant une période déterminée, dans un territoire donné et pour une maladie identifiée⁽¹¹⁾.

Par ailleurs, selon l'OMS, environ 80% des décès prématurés imputables aux maladies cardio-vasculaires (CV) pourraient être évités en contrôlant les principaux facteurs de risque (FDR) cardio-vasculaires⁽¹²⁾.

Ainsi, en prenant en compte l'ensemble de ces données, nous estimons qu'environ 17,7 millions de personnes succombent chaque année des suites d'une maladie CV, notamment en raison d'une cardiopathie ischémique tel que l'infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC)⁽¹³⁾.

De plus, toujours à l'échelle mondiale, si nous étudions l'évolution des maladies CV dans le temps, nous pouvons noter que le taux de mortalité imputable à ce type de maladie a considérablement augmenté ces dernières décennies. En effet, en 1990, toutes causes de décès confondues, le taux de mortalité CV était égal à 25,9% c'est-à-dire équivalent à environ 12,3 millions de décès⁽¹⁾.

Si nous nous intéressons de plus près à l'Europe, et notamment à l'UE⁽¹⁴⁾, nous pouvons constater que le vieux continent participe activement à ces statistiques alarmantes. En effet, malgré des revenus élevés et un recul global de la mortalité CV observé à travers le continent, chaque année plus de 1,8 millions de personnes décèdent en raison d'un trouble CV parmi lesquels plus de 436 000 décès prématurés survenant avant l'âge de 75 ans⁽¹⁵⁾. Nous pouvons souligner que les décès prématurés représentent 2/5^{ème} des décès imputables aux maladies CV⁽¹⁾.

Ainsi, en étant responsables d'un taux de mortalité toutes causes confondues égal à 37%, les maladies cardio-vasculaires sont devenues la cause principale de décès dans les pays européens⁽¹⁵⁾. C'est pourquoi, avec une occurrence presque équivalente entre les hommes et les femmes, dès 2010, l'OMS les a nommées cause principale

de décès devant d'autres maladies bien connues comme les cancers qui semblaient indétrônables⁽¹²⁾ (**Figure 2** et **Figure 3**).

Figure 2 - Principales causes de décès chez les hommes dans l'Union européenne en 2016⁽¹⁵⁾

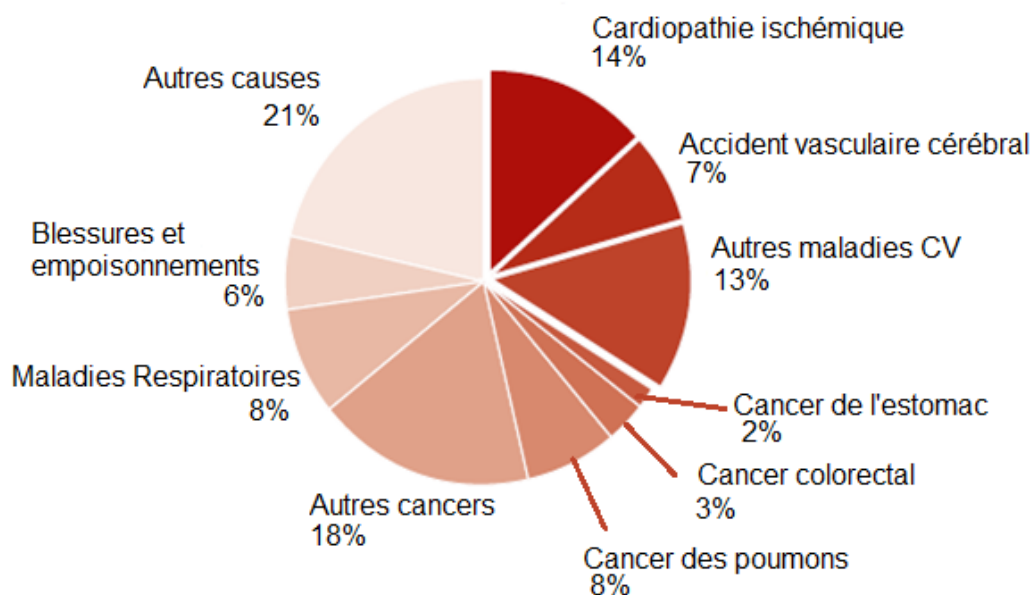
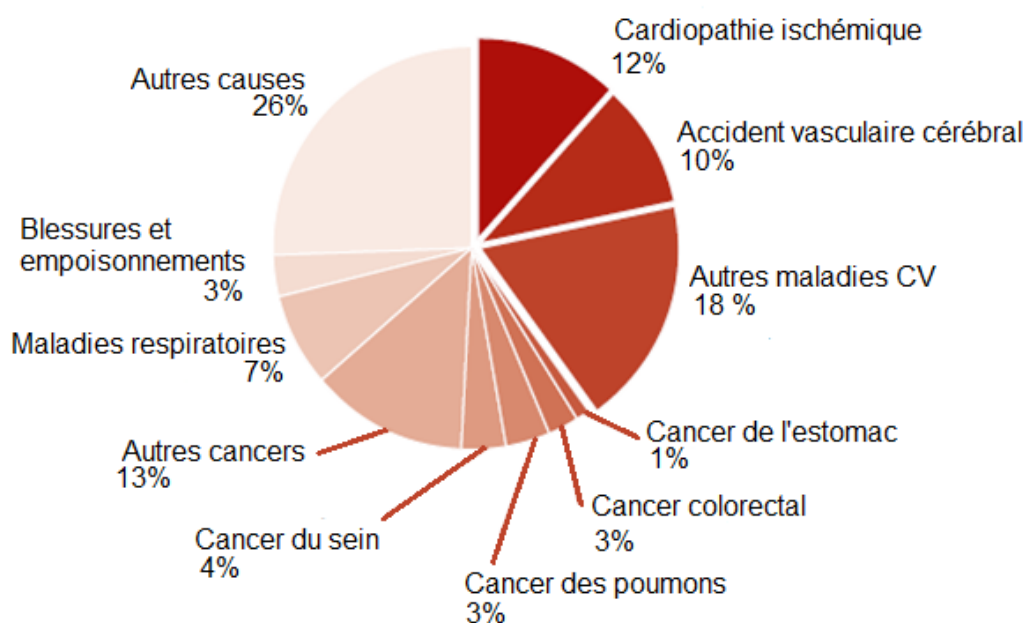


Figure 3 - Principales causes de décès chez les femmes dans l'Union européenne en 2016⁽¹⁵⁾



Par ailleurs, en comparant les taux de mortalité liés aux maladies CV à l'échelle européenne, nous pouvons souligner qu'il existe des disparités entre les pays membres de l'UE. En effet, pris aux extrêmes, le taux de mortalité lié aux maladies CV se situe à 174,1/100 000 femmes en France contre 959,6/100 000 femmes en Bulgarie et à 275,2/100 000 hommes en France contre 1299,5/100 000 hommes en Bulgarie. Par conséquent, chez l'homme, ces résultats représentent proportionnellement 60% des décès en Bulgarie contre 23% des décès en France⁽¹⁾⁽¹⁵⁾.

C'est pourquoi, face à ces données statistiques, nous pouvons dès à présent nous questionner sur l'accès des médicaments aux patients souffrants de troubles CV selon leur situation géographique et économique. La satisfaction des besoins des patients à travers l'Europe étant au cœur de cet exposé, nous y reviendrons de manière plus détaillée par la suite.

Enfin, pour conclure quant au taux de mortalité lié aux complications CV tels que la cardiopathie ischémique ou l'AVC, les données statistiques de cette dernière décennie semblent plutôt encourageantes dans l'UE. En effet, dans ce sens, malgré quelques fluctuations visibles au sein de l'Europe, en comparant les pays fondateurs de l'UE des 15 aux pays plus récemment membres de l'UE des 28, le taux de mortalité tend à diminuer de manière globale en Europe chez les hommes et les femmes⁽¹⁵⁾ (**Figure 4** et **Figure 5**).

Figure 4 - Taux de mortalité sur 100 000 hommes, normalisé selon l'âge, imputable aux cardiopathies ischémiques, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1980 et 2015⁽¹⁵⁾

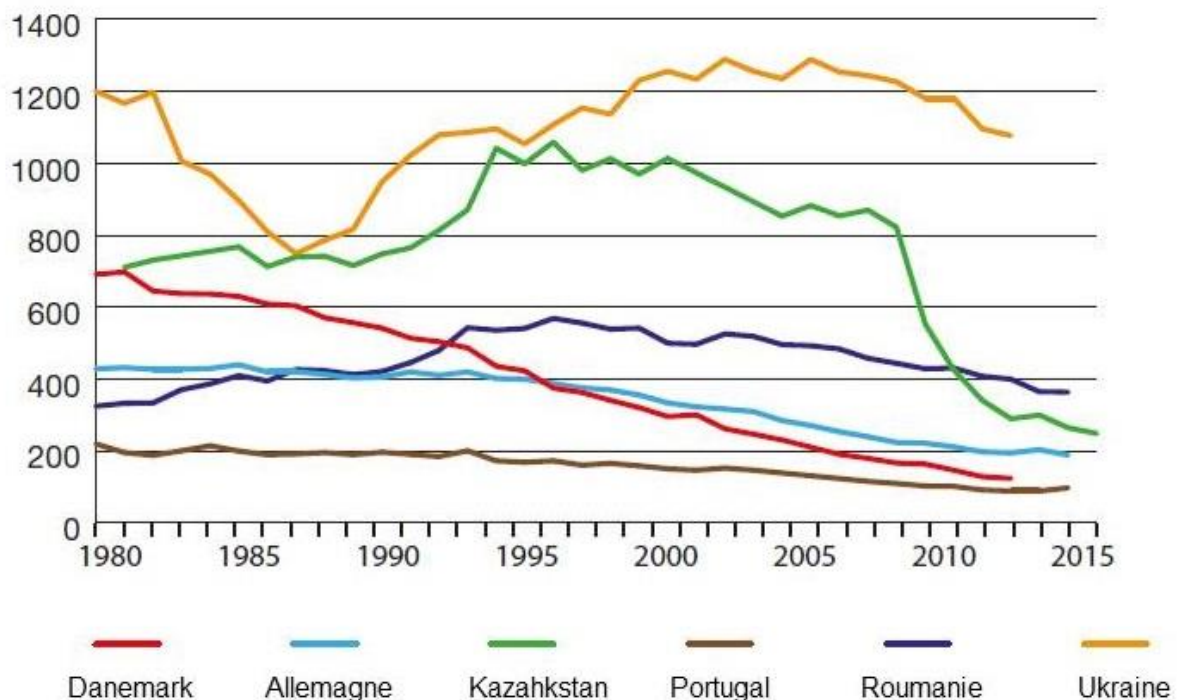
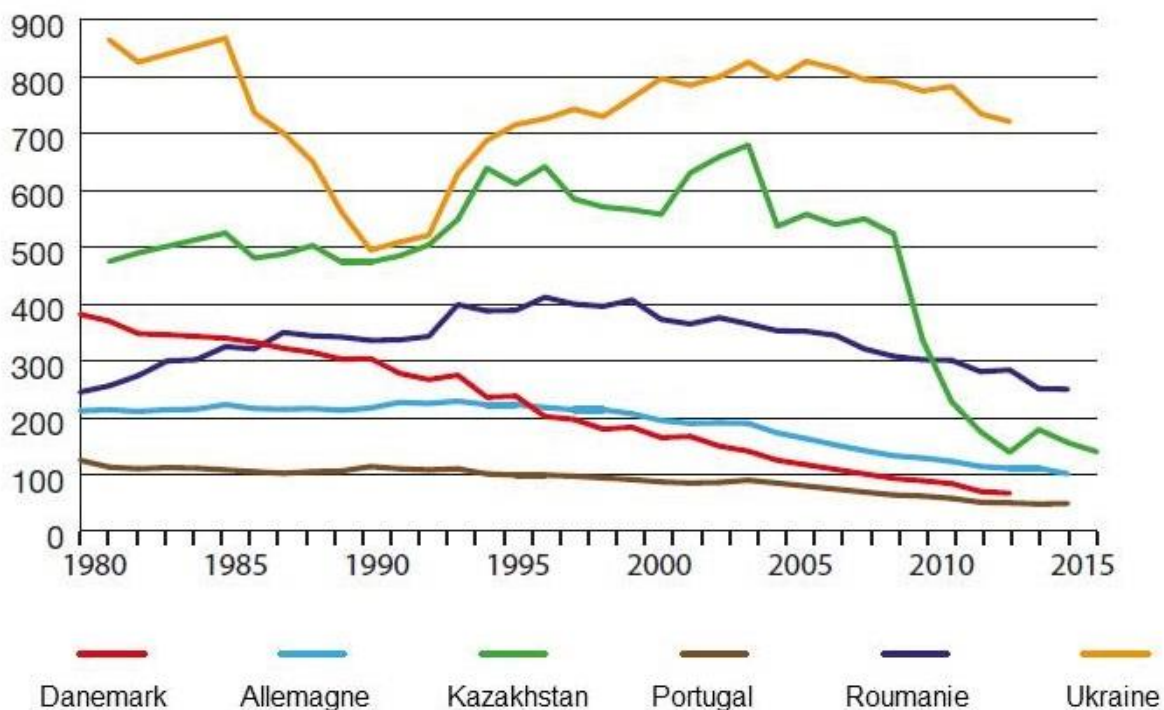


Figure 5 - Taux de mortalité sur 100 000 femmes, normalisé selon l'âge, imputable aux cardiopathies ischémiques, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1980 et 2015⁽¹⁵⁾



Si ces dernières données statistiques sont encourageantes et tendent à nous montrer une situation qui s'améliore, les maladies cardio-vasculaires restent une des principales causes de décès en Europe et à ce titre les pays européens doivent continuer à les considérer comme un problème majeur de santé publique.

De plus, cette amélioration reste à mitiger car si le taux de mortalité tend à diminuer, après une augmentation notable à la fin du siècle dernier, nous pouvons rappeler le caractère multifactoriel des maladies cardio-vasculaires et l'imputabilité des facteurs de risque CV sur le taux de mortalité et de morbidité⁽²⁾. Dans ce sens, nous pouvons souligner que le niveau d'obésité a quant à lui progressé de manière fulgurante voire doublé dans certains pays durant cette dernière décennie pour atteindre un niveau très élevé au sein de la population adulte et infantile⁽¹⁵⁾.

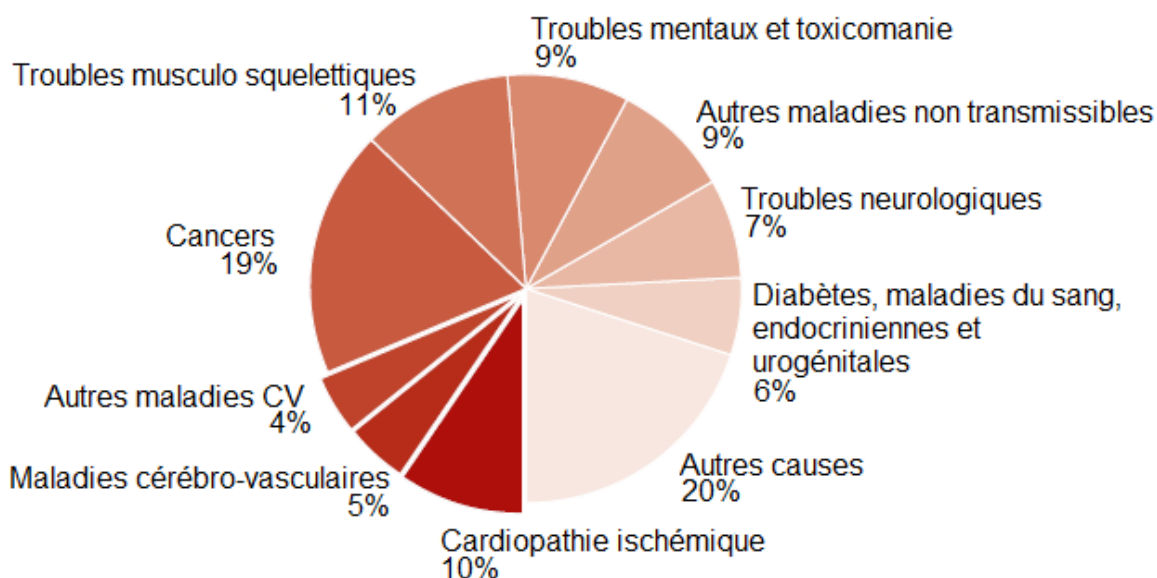
Ainsi, si le taux de mortalité est un indicateur clé à prendre en compte dans l'étude des maladies cardio-vasculaires et leur poids en Europe, il est également intéressant d'étudier le taux de morbidité afin d'avoir une vision plus globale.

3. Taux de morbidité en Europe lié aux maladies cardio-vasculaires

Si nous étudions le taux de morbidité relatif aux maladies cardio-vasculaires exprimé selon l'incidence (nombre de nouveaux cas de maladie survenant pendant une période définie) et la prévalence (nombre de cas nouveaux et anciens d'une maladie au sein d'une population donnée à un moment défini)⁽¹⁶⁾, voire mesuré selon le nombre d'années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (AVAI), nous pouvons également souligner que des progrès restent à faire. Pour rappel, une AVAI représente le poids d'une maladie exprimée par le nombre d'années perdues en raison d'une mauvaise santé ou d'un décès prématuré. Une AVAI peut donc être considérée comme une année perdue de vie en bonne santé⁽¹⁾.

Dans un premier temps, si nous considérons la mesure du nombre d'années de vie ajustées en fonction de l'incapacité, la morbidité CV reste significative en Europe avec notamment une perte de 26 millions d'AVAI en 2015 soit 19% de l'ensemble des AVAI perdues toutes causes confondues⁽¹⁵⁾ (**Figure 6**).

Figure 6 - Principales causes de perte d'AVAI dans l'Union européenne en 2015⁽¹⁵⁾



Si nous considérons l'incidence, en 2015, plus de 6 millions de nouveaux cas ont été détectés. La moitié des cas étaient imputables à la survenue d'une cardiopathie ischémique comme un infarctus du myocarde (1,63 millions de nouveaux cas chez l'homme et 1,4 millions de nouveaux cas chez la femme) et 10% étaient liés à un AVC.

De plus, nous pouvons noter qu'entre 1990 et 2015, la majorité des pays européens ont vu une augmentation du nombre de nouveaux cas de maladie enregistrés⁽¹⁵⁾.

Enfin, si nous considérons la prévalence en Europe, presque 49 millions de personnes (24,3 millions d'hommes et 24,6 millions de femmes) vivaient avec un problème de trouble CV en 2015⁽¹⁵⁾.

De plus, en raison de l'augmentation de la population européenne et de son vieillissement, nous pouvons noter que le nombre absolu de nouveaux cas de patients a augmenté de 32% chez les hommes et 26% chez les femmes entre 1990 et 2015. Néanmoins, en appliquant une méthode statistique visant à contrôler ces paramètres et standardiser la taille et la composition de la population européenne, nous pouvons souligner que la prévalence des maladies CV a diminué. En effet, en moyenne, en Europe, cette proportion a diminué à hauteur de 12% chez les hommes et 9% chez les femmes avec quelques disparités entre les pays⁽¹⁵⁾ (**Figure 7** et **Figure 8**).

Figure 7 - Evolution de la prévalence des maladies cardio-vasculaires sur 100 000 hommes, normalisée selon l'âge, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1990 et 2015⁽¹⁵⁾

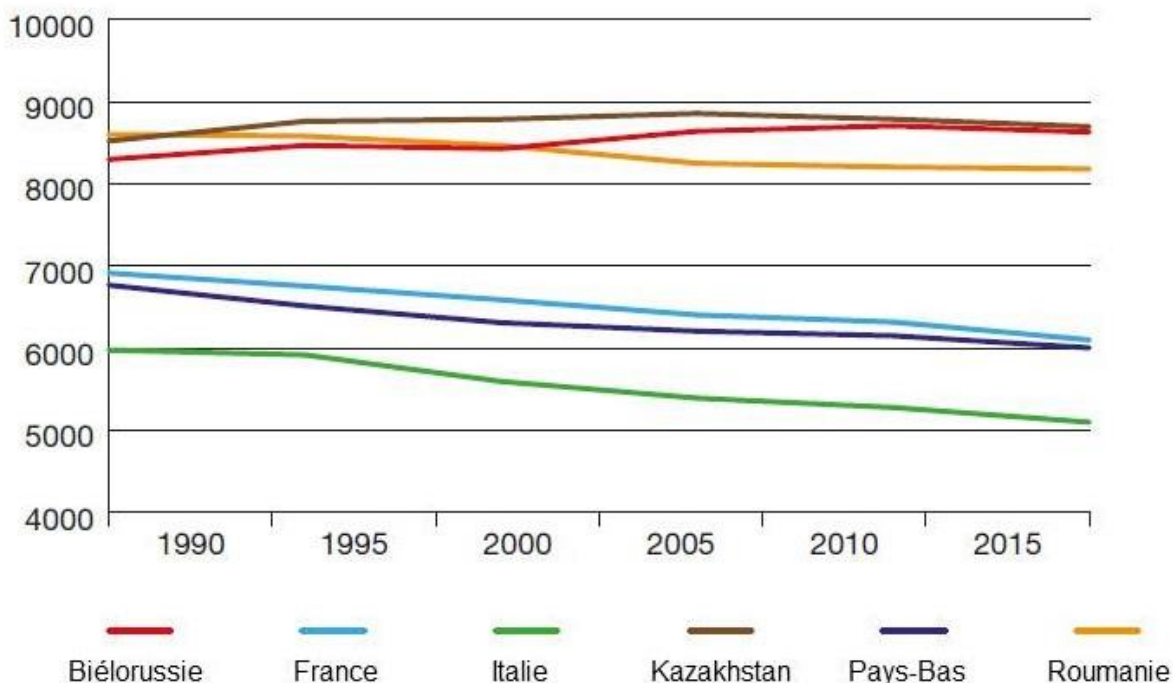
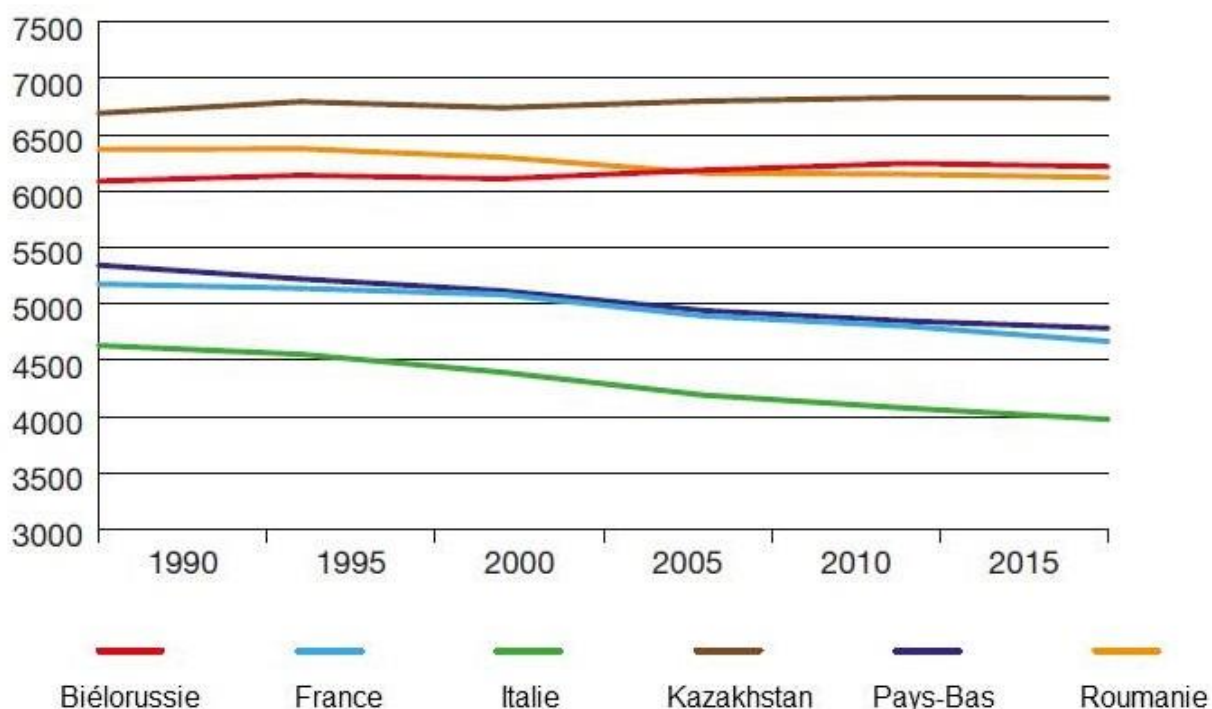


Figure 8 - Evolution de la prévalence des maladies cardio-vasculaires sur 100 000 femmes, normalisée selon l'âge, dans différents pays européens sélectionnés, entre 1990 et 2015⁽¹⁵⁾



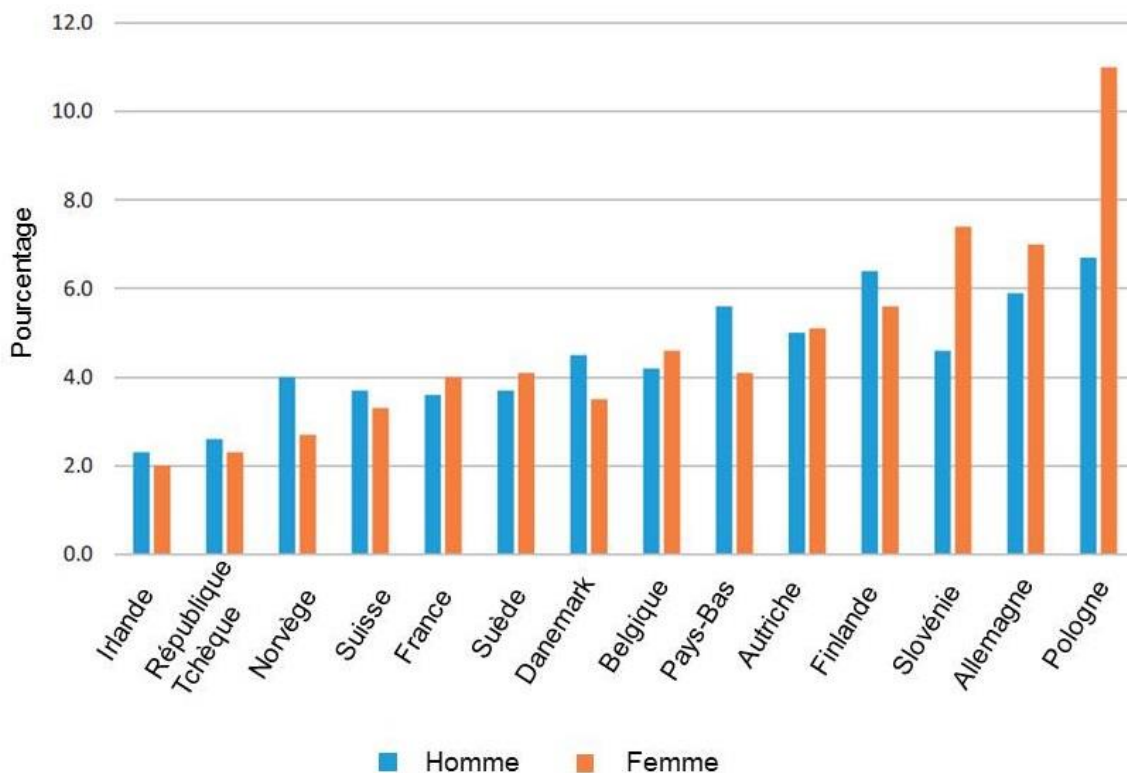
À l'image du taux de mortalité, ces données statistiques liées à la morbidité, exprimée en termes de prévalence, sont également encourageantes bien que présentant des valeurs toujours élevées. C'est pourquoi, de tels résultats tendent à suggérer la nécessité de prendre en compte le poids de la morbidité dans la prise en charge globale des besoins du patient à risque cardio-vasculaire.

De plus, ces résultats positifs restent à nuancer, à la fois en tenant compte des données de morbidité exprimées en termes d'AVAI et d'incidence mais aussi en tenant compte des progrès en matière de diagnostic qui peuvent impacter le nombre de nouveaux cas recensés au cours du temps.

Par ailleurs, à l'image des disparités notées lors de l'analyse des taux de mortalité à l'échelle de l'UE, en analysant la prévalence, nous pouvons également noter une absence d'homogénéité. En effet, si la prévalence totale des personnes déclarant des problèmes cardiaques ou circulatoires, au cours des 12 derniers mois, tous pays confondus, était la même pour les deux sexes avec une valeur égale à 9,2%, nous pouvons toutefois noter des différences à l'échelle nationale.

À titre d'exemple, en Pologne, 14,7% des hommes déclaraient avoir des problèmes cardiaques contre 5,1% en Irlande⁽¹⁾ (**Figure 9**).

Figure 9 - Pourcentage de la population déclarant des problèmes cardiaques ou de circulation, au cours des 12 derniers mois, par pays et par sexe, en Europe en 2014⁽¹⁾



4. Coût des maladies cardio-vasculaires pour les pays européens

Si nous axons notre réflexion sur leur coût économique pour la société, les maladies CV représentent également une charge de dépense considérable pour les pays européens. En effet, avec presque 49 millions de personnes vivant avec cette maladie en Europe, le tribut pour les pays européens s'élève à 210 milliards d'euros par an. Ce coût total se répartit de la façon suivante : 53% sont liés aux dépenses de santé, 26% à une perte de productivité et 21% à la prise en charge globale des personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires⁽¹⁵⁾.

Aussi, si nous portons un intérêt aux dépenses de santé, même si le taux de mortalité tend à diminuer, il a été constaté que la majorité des pays européens faisait face à une augmentation du taux d'hospitalisation pour troubles CV notamment en raison d'un AVC⁽¹⁵⁾. Or, la durée du séjour à l'hôpital participe aux dépenses de santé et là encore nous pouvons souligner que la durée peut varier entre les pays européens pour représenter une durée de 3,9 jours au Danemark contre 10,3 jours en Allemagne⁽¹⁾. Ces variations au sein des pays européens peuvent s'expliquer par des disparités quant à la prise en charge des maladies CV par les pays. En effet, la durée du séjour à l'hôpital peut être considérée comme un bon indicateur afin de mesurer si un système de santé est efficace et maîtrise l'impact économique des maladies CV⁽¹⁾. Par ailleurs, il est important de souligner que le vieillissement de la population contribue également à cette augmentation.

De plus, il existe différents médicaments anticholestérolémiants sur le marché afin de prévenir ou traiter les maladies CV et ces médicaments peuvent être remboursés par les systèmes de santé des pays européens⁽⁵⁾. Or, nous pouvons déjà noter que les prescriptions de médicaments anticholestérolémiants remboursés ont augmenté entre 2000 et 2013 et contribué aux dépenses de santé imputables aux maladies CV⁽¹⁾. À titre d'exemple, si nous prenons le cas de la France, la prise en charge du risque cardio-vasculaire est à l'origine de la mise en place d'un traitement remboursé pour plus de 11 millions de personnes⁽²⁾.

5. Discussion

Face à l'ensemble de ces résultats, nous pouvons souligner que les données épidémiologiques de cette dernière décennie laissent entrevoir une baisse progressive et durable de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire en Europe. Néanmoins, si ces données peuvent être le signe d'une amélioration voire d'une prise en charge satisfaisante du patient à risque cardio-vasculaire ou souffrant d'un trouble cardio-vasculaire documenté, celles-ci restent toutefois à nuancer.

D'une part, ces résultats positifs restent à nuancer car ils présentent encore des valeurs élevées. En effet, en 2018, les maladies CV restent toujours une cause principale de décès en Europe et ce fardeau est notamment corrélé à un vieillissement de la population et à un coût important pour la société.

D'autre part, comme nous le verrons par la suite, les maladies cardio-vasculaires se définissent comme des troubles multifactoriels pour lesquels il peut exister une grande variabilité au sein des populations européennes voire à l'échelle de l'individu. C'est pourquoi, si les données actuelles semblent démontrer une baisse de la mortalité et de la morbidité, il apparaît également essentiel de s'intéresser de plus près au mécanisme physiopathologique responsable du développement des maladies CV et notamment aux différents facteurs de risque CV, telle que l'hypercholestérolémie, afin d'avoir une compréhension globale de cette question de santé publique majeure en Europe.

Enfin, l'Europe étant au cœur de cet exposé, ces résultats permettent également de mettre en lumière qu'il existe au sein même de l'Union européenne des disparités sociales et territoriales en matière de morbidité et mortalité CV. Or, l'accès aux médicaments en Europe étant gouverné selon différentes voies réglementaires, cet exposé aura également pour but de s'interroger sur le parcours du médicament et si celui-ci peut être à l'origine de ces disparités.

PARTIE 2 - LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET L'ATHÉROSCLÉROSE

1. Définitions des maladies cardio-vasculaires

Aux vues des données épidémiologiques présentées, l'expression « mal du siècle » prend tout son sens. Néanmoins, quelles maladies se cachent vraiment sous ce titre ?

Les maladies cardio-vasculaires ou dites « cardio-neurovasculaire » (CNV) se définissent par un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins.

Sous ce terme générique sont englobées les maladies suivantes⁽²⁾ :

- Les cardiopathies coronariennes affectant les vaisseaux sanguins qui irriguent le muscle cardiaque ;
- Les maladies cérébro-vasculaires affectant les vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau ;
- Les artériopathies périphériques affectant principalement les vaisseaux sanguins qui irriguent les jambes ;
- Les cardiopathies rhumatismales conséquentes d'un rhumatisme articulaire aigu causé par le streptocoque et touchant le muscle et les valves cardiaques ;
- Les cardiopathies congénitales présentes dès la naissance et correspondant à des malformations de la structure du cœur ;
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires définies par une obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin susceptible de se libérer pour migrer vers le cœur et les poumons.

De plus, les maladies CV contribuent également à la survenue de nombreuses complications aiguës ou chroniques. Nous pouvons citer l'infarctus du myocarde, l'AVC, l'insuffisance cardiaque (IC), l'insuffisance rénale chronique (IRC) ou encore l'atteinte des extrémités des membres inférieurs notamment corrélés aux taux de mortalité et morbidité précédemment évoqués⁽²⁾.

Si nous parlons de maladies CV afin d'englober ces différents troubles du système CNV, nous pouvons néanmoins préciser que le mécanisme physiopathologique aboutissant à la survenue de ces maladies est souvent unique. En effet, le principal mécanisme interne derrière le terme de maladies CV est l'athérosclérose⁽³⁾.

À ce stade, nous pouvons déjà souligner que les maladies CV et l'athérosclérose sont des pathologies multifactorielles dont l'un des facteurs de risque modifiables est l'hypercholestérolémie⁽²⁾.

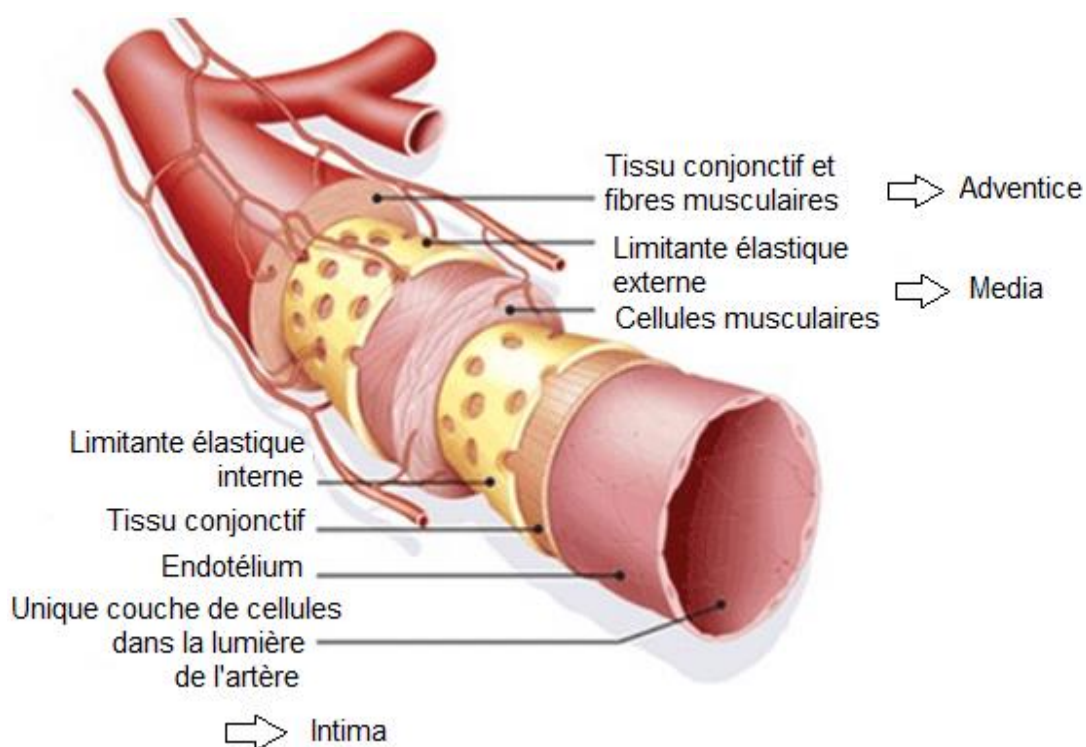
2. Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique, initialement bénigne, qui par son évolution lente et son mécanisme de formation insidieux peut aboutir à la naissance de troubles CV graves dont l'issue peut être fatale⁽¹⁷⁾.

Cette maladie correspond à une lésion ou sclérose des artères, notamment coronaires et crâniennes, expliquée par des agressions physiques ou biologiques, et se développe plus précisément à partir de la tunique nommée l'intima. À ce niveau, une réaction inflammatoire va se produire pour aboutir à la formation d'une plaque composée essentiellement de lipides appelée athérome⁽¹⁷⁾.

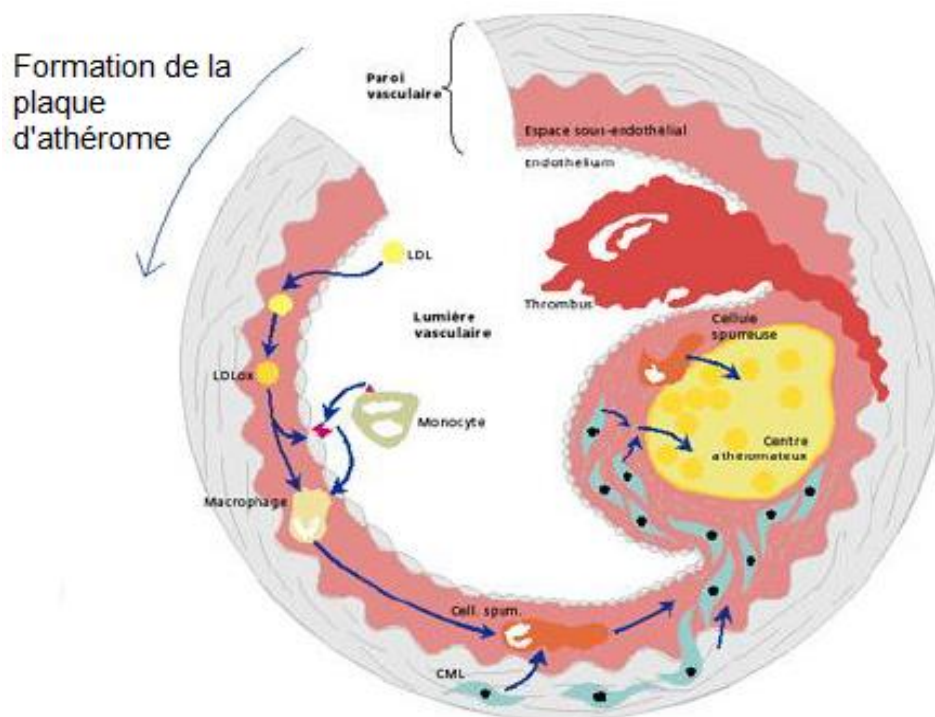
Pour rappel, une artère se compose de trois couches concentriques : l'intima, la média et l'adventice⁽¹⁸⁾ (**Figure 10**).

Figure 10 - Structure d'une artère coronarienne⁽¹⁸⁾



La formation de la plaque d'athérome se produit au cours de plusieurs années et se définit en quatre étapes majeures⁽¹⁹⁾ (**Figure 11**).

Figure 11 - Mécanisme de l'athérosclérose⁽²⁰⁾



- Le dysfonctionnement endothélial :

Suite à la formation d'une lésion, en étant un constituant des membranes cellulaires, le cholestérol va participer à la réparation de la paroi cellulaire. Or, dans le cas d'un excès de cholestérol sanguin, le mécanisme de réparation va être perturbé pour engendrer un dysfonctionnement endothélial.

Cette étape correspond à l'infiltration passive et à l'accumulation excessive de lipoprotéines de basse densité, appelées *Low Density Lipoprotein* (LDL) et liées au métabolisme du cholestérol, de l'endothélium vers l'intima. Les LDL infiltrées subissent ensuite des modifications oxydatives grâce à l'action de différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques⁽¹⁹⁾ ⁽²¹⁾.

- Le recrutement et la diapédèse leucocytaire :

L'endothélium exprime ensuite un ensemble de molécules d'adhérence afin de favoriser le recrutement de monocytes circulants, acteurs majeurs de la réponse inflammatoire. Ces monocytes vont à leur tour s'infiltrer dans l'intima et sous l'action

de facteurs de croissance hématopoïétiques vont se transformer en macrophages capables de retenir en continu les LDL oxydés s'infiltrant progressivement dans l'intima^{(19) (21)}.

Les macrophages n'ayant pas de rétrocontrôle, ces cellules s'engorgent en ester de cholestérol et se modifient en cellules spumeuses. Les macrophages vont entraîner une réaction inflammatoire chronique qui s'auto-amplifie. En effet, ils vont produire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui vont favoriser le passage et l'adhésion de nouveaux monocytes circulants pour aboutir à un épaissement local de l'intima. En parallèle, ces cytokines pro-inflammatoires vont contribuer à l'instabilité de la plaque d'athérome en devenir^{(19) (21)}.

- La formation de la strie lipidique et du cœur lipidique :

À partir d'un certain stade de la réaction inflammatoire, l'épaississement de l'intima aboutit à un amas localisé, nous parlons alors de stries lipidiques. Celles-ci sont formées de cellules musculaires (CML) et de cellules spumeuses qui elles-mêmes contribuent à la création d'un cœur lipidique^{(19) (21)}.

- L'évolution en chape fibro-musculaire :

Via une libération de facteurs de croissance sécrétés par les cellules spumeuses, les cellules musculaires lisses prolifèrent et migrent du média vers l'intima pour renforcer cet amas lipidique. Les cellules musculaires lisses infiltrées perdent progressivement leur fonction contractile pour sécréter du collagène et contribuent à la formation de la chape fibro-musculaire rigide^{(19) (21)}.

En l'absence de remodelage de l'artère, l'athérosclérose peut conduire à une sténose ou à une obstruction de l'artère en raison d'un rétrécissement trop important de l'endothélium. Cette obstruction responsable d'un apport insuffisant en sang riche en oxygène va entraîner l'apparition de symptômes cardio-vasculaires, telles que des douleurs localisées ou des modifications du rythme cardiaque⁽²²⁾. Ce sont ces symptômes, se déclarant souvent chez le patient d'une cinquantaine d'années, qui vont permettre une mise en lumière de l'athérosclérose et favoriser une prise en charge du patient avant l'apparition de complications CV⁽¹⁷⁾.

De surcroît, au-delà d'une sténose de l'artère, la plaque d'athérome peut devenir trop instable et finir par se rompre. Dans ce cas, celle-ci peut entraîner un risque thrombotique grave avec pour conséquence un risque de complications CV. En effet, une érosion de la plaque peut mettre en contact le sang avec les éléments

thrombogènes du centre lipidique et induire une thrombose. Or, si le thrombus est de taille suffisante pour occlure complètement l'artère, celui-ci peut engendrer une des complications aiguës des maladies CV tel que l'AVC⁽²¹⁾.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu lors de l'introduction, nous pouvons noter qu'une rupture de plaque d'athérome est responsable de 80% des morts subites⁽¹⁷⁾.

Néanmoins, ces plaques d'athérome sont très fréquentes et la majorité des individus en sont porteurs sans pour autant présenter de maladies cardio-vasculaires au cours de leur vie⁽¹⁷⁾. C'est pourquoi, nous pouvons souligner que l'athérosclérose en tant que maladie inflammatoire est un phénomène sous la dépendance de plusieurs facteurs de risque. En effet, en considérant les maladies CV comme des maladies multifactorielles et en s'appuyant sur la physiopathologie de l'athérosclérose, nous pouvons déjà noter que l'hypercholestérolémie peut être considérée comme un facteur de risque clé dans la prise en charge de ces maladies.

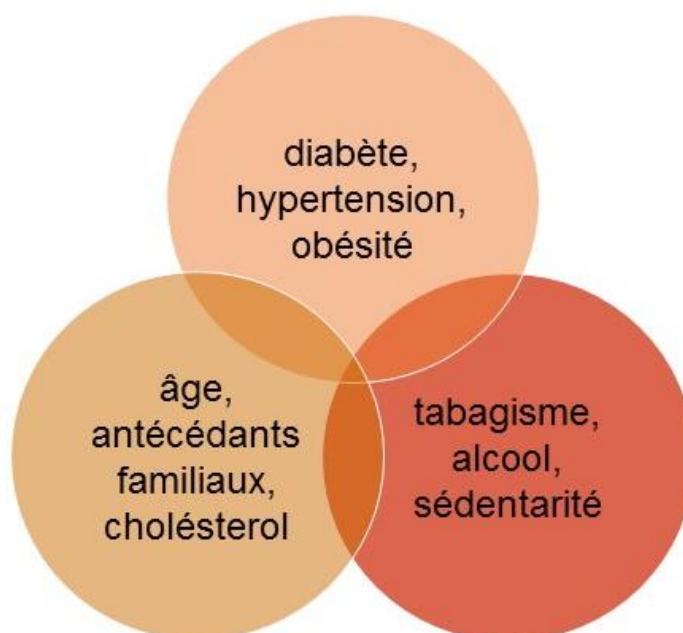
De plus, la formation des plaques d'athérome étant le plus souvent asymptomatique, il apparaît essentiel de souligner l'importance d'une prise en charge des facteurs de risque comme l'hypercholestérolémie, à titre préventif, afin d'agir sur la morbidité CV et de prévenir la survenue d'un accident cardio-vasculaire grave⁽¹⁷⁾. Cette définition correspond à la notion de prévention du risque CV.

3. Facteurs de risque et risque cardio-vasculaire

a. Calcul du risque cardio-vasculaire

Les maladies CV sont considérées comme des pathologies multifactorielles en raison des multiples facteurs de risque pouvant contribuer à leur développement (**Figure 12**). En effet, ces facteurs de risque sont des attributs qui présentent un lien causal avec l'augmentation de l'incidence⁽²⁾. C'est pourquoi, il apparaît intéressant d'agir directement sur ces paramètres afin d'évaluer le risque CV et lutter contre la morbi-mortalité CV.

Figure 12 - Risque cardio-vasculaire et combinaison de facteurs de risque⁽²⁾



Pour rappel, le risque CV chez un patient donné se définit comme la probabilité de développer un évènement CV inhérent à une lésion d'athérosclérose, fatal ou non, pendant une période de temps définie⁽²³⁾.

Nous pouvons distinguer deux types de facteurs de risque : ceux de type « constitutionnel » qui par définition sont non modifiables et ceux de type « environnemental » qui présentent la particularité d'être modifiables.

Les facteurs de risque constitutionnels sont les suivants⁽²³⁾ :

- L'âge :

L'athérosclérose est une maladie au développement long et insidieux. Suivant le cours de la vie, la durée d'exposition des artères à des agressions extérieures (hypertension, hypercholestérolémie...) augmente et la probabilité de lésion d'athérosclérose elle aussi se développe.

- L'hérédité :

Les antécédents familiaux sont également importants à considérer. En effet, comparé à la population globale, un patient avec un parent du premier degré ayant souffert de maladies CV, avec notamment la survenue d'un accident CV précoce, aura plus de risque de souffrir du même type de troubles CV.

- Le sexe :

Même si les statistiques tendent à montrer que les femmes sont aussi impactées que les hommes par les maladies CV, naturellement le risque CV est plus élevé chez les hommes.

Même si ces facteurs de risque sont non modifiables, ils sont à prendre en compte lors de l'évaluation globale du risque CV du patient et vont également conditionner la mise en place d'une certaine stratégie thérapeutique.

Les facteurs de risque environnementaux sont liés aux habitudes de vie et à l'environnement à proprement parlé.

Les facteurs de risque environnementaux dits « comportementaux » sont les suivants⁽²⁾ :

- Le tabagisme ;
- Les habitudes alimentaires ;
- La sédentarité ;
- La consommation d'alcool ;
- Les facteurs psychosociaux.

Or ces facteurs de risque vont eux même favoriser l'émergence d'autres facteurs de risque modifiables, de type médical, tels que⁽²⁾ :

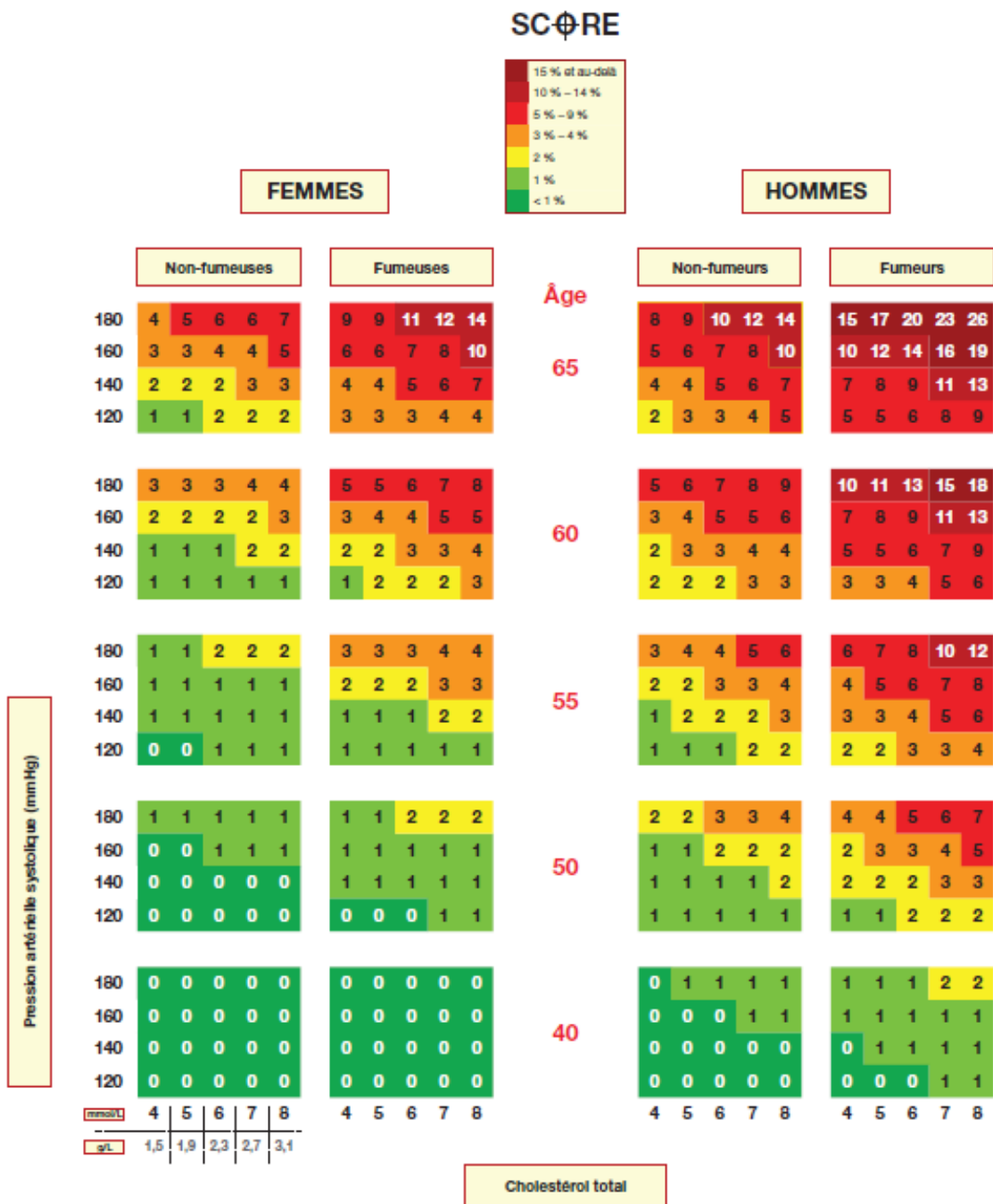
- Le surpoids et l'obésité abdominale ;
- Le diabète de type 2 ;
- L'hypertension artérielle ;
- L'hypercholestérolémie.

L'ensemble de ces facteurs, souvent associés entre eux, sont essentiels dans l'évaluation du risque CV et permettent la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée et individualisée pour chaque patient. En effet, en considérant l'ensemble de ces facteurs de risque et en les combinant à l'historique médical du patient, il est possible d'établir une évaluation personnalisée du risque CV⁽²⁾.

De plus, l'évaluation du risque CV est recommandée en prévention des maladies CV et plus ce risque sera élevé, plus les actions prises pour le diminuer seront importantes⁽²⁴⁾. Cette évaluation peut s'inscrire dans une logique de prévention primaire, en routine, chez l'adulte de 40 à 65 ans, ou dans le cadre d'une action de prévention plus poussée chez le sujet jeune présentant de multiples facteurs de risque (antécédents CV, fumeur avec mauvaises habitudes alimentaires...) ou encore chez le sujet âgé où l'âge est bien sûr le facteur majeur d'augmentation du risque CV⁽²⁵⁾.

En 2018, il existe différentes approches pour calculer le risque cardio-vasculaire (RCV), notamment dans le cadre d'une prévention primaire du RCV chez l'adulte de 40 à 65 ans, dont la méthode européenne SCORE pour *Systemic Coronary Risk Estimation*⁽²⁴⁾ (**Figure 13**).

Figure 13 - Table de SCORE⁽²⁴⁾



Cet outil informatique présente l'avantage de pouvoir être calibré en fonction de la population pour laquelle le risque CV est calculé, c'est-à-dire pour un pays européen donné, et il se base sur des données de cohorte représentatives en Europe⁽²⁴⁾.

De plus, la méthode SCORE permet une évaluation simple du RCV chez les personnes ne présentant pas d'antécédents CV ou de FDR majeurs (diabète, tabagisme excessif, obésité morbide...). En effet, l'intérêt de la méthode réside dans l'évaluation du RCV chez les personnes sans risque apparent, qui après une

évaluation de la combinaison de leurs différents FDR peuvent devenir des sujets à risque CV élevé. C'est pourquoi, les personnes avec des antécédents CV, souffrant d'une IRC ou d'un diabète associé à d'autres FDR, présentant une hypertension artérielle élevée (TA \geq 180/110 mmHg) ou encore les patients présentant une hypercholestérolémie familiale connue sont automatiquement considérés à risque élevé voire très élevé et ne nécessitent pas l'utilisation d'un outil d'évaluation du risque CV tel que SCORE⁽²⁴⁾.

Enfin, l'outil SCORE permet une estimation du RCV fatal, pour un patient donné, sur une période de 10 ans en s'appuyant sur le sexe, l'âge (de 40 à 65 ans), le statut tabagique, la pression artérielle systolique et les concentrations de cholestérol sanguin. Même si cet outil permet une évaluation directe du risque CV fatal, il est possible de connaître le risque CV total en multipliant le résultat par trois chez les hommes et par quatre chez les femmes⁽²⁴⁾.

Par ailleurs, toujours en prévention du RCV, d'autres approches peuvent être utilisées pour certaines tranches d'âge regroupant des populations spécifiques. Par exemple, pour le sujet jeune (avant 40 ans) présentant de nombreux FDR, un calcul du sur-risque CV par rapport aux sujets sans FDR peut être proposé afin de l'informer sur le risque CV et lui recommander des modifications de son mode de vie. Chez le sujet âgé, l'âge avancé reste souvent le facteur principal d'augmentation du risque CV. C'est pourquoi, en l'absence d'outil disponible, une évaluation globale prenant en compte l'ensemble des FDR et comorbidités, la balance bénéfice/risque d'une prise en charge médicamenteuse et la fragilité du patient peut être proposée⁽²⁵⁾.

Ainsi, en se basant sur les résultats de la table SCORE et sur certains FDR CV majeurs (diabète, IRC, hypertension artérielle sévère ou présence d'antécédents CV documentés) plusieurs niveaux de risque sont définis⁽²⁵⁾ (**Tableau 1**).

Tableau 1 - Niveau de risque cardio-vasculaire et facteurs de risque associés⁽²⁵⁾

Niveau de risque cardio-vasculaire	Facteurs de risque
Faible	SCORE < 1%
	1% ≤ SCORE < 5%
	Diabète de type 1 ou 2 sans FDR ni atteinte d'organe cible
Elevé	5% ≤ SCORE < 10%
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ou ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	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)

Quel que soit le niveau de risque RCV, il est important de l'évaluer en prévention primaire ou secondaire, afin de mieux répondre aux besoins des patients. En effet, grâce à ce calcul, un patient avec un faible RCV est également considéré et peut bénéficier de conseils afin de maintenir son statut dans la durée. Pour le patient à haut risque, ayant notamment survécu à un premier accident CV, il est important de mettre en place une stratégie thérapeutique adéquate afin de réduire le risque élevé de récurrence⁽²⁴⁾.

Par ailleurs, toujours dans une logique de prise en charge personnalisée du patient et à titre de prévention, une exploration d'une anomalie lipidique peut être réalisée dans le cadre d'une évaluation du risque cardio-vasculaire global. En effet, une simple analyse de sang réalisée, dans le cadre d'une campagne de prévention, peut permettre de mettre en évidence une hypercholestérolémie qui le plus souvent est asymptomatique^{(22) (25)}.

Comme l'utilisation de la table de SCORE, cette exploration est recommandée chez l'homme de plus de 40 ans et chez la femme à partir de 50 ans ou ménopausée. De plus, si l'utilisation de la table de SCORE n'est pas pertinente pour l'ensemble de la population afin d'évaluer le risque CV, une exploration d'une anomalie lipidique peut être vivement conseillée pour les sujets présentant des FDR CV majeurs (diabète, IRC, obésité, hypercholestérolémie familiale, hypertension artérielle sévère ou présence d'antécédents CV documentés...)⁽²⁵⁾.

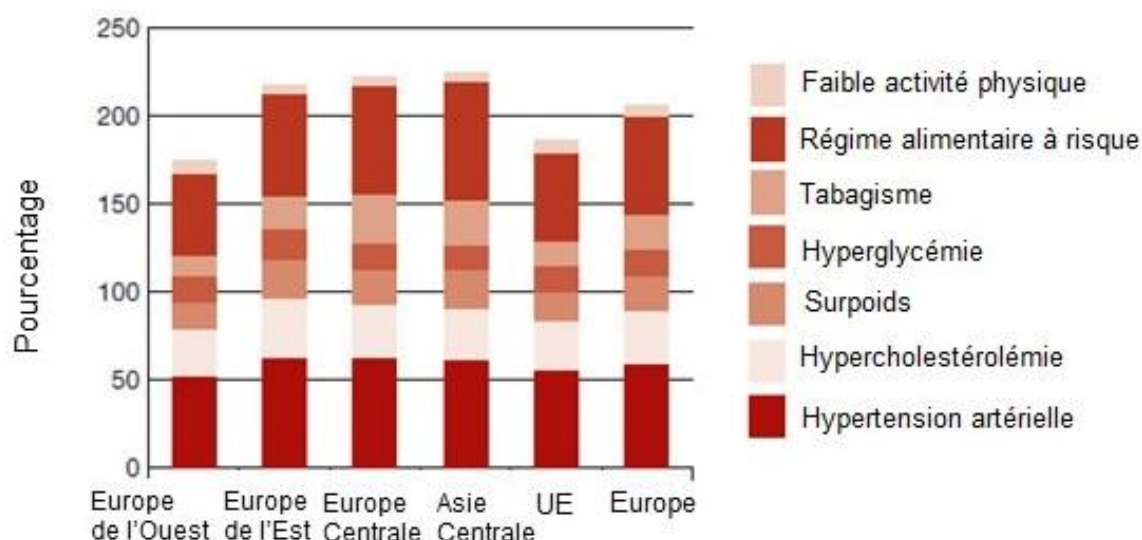
Par ailleurs, si le calcul du RCV global repose sur une combinaison de facteurs de risque, il peut être intéressant de nous pencher de plus près sur les FDR environnementaux, dits « modifiables », afin de mesurer leur impact dans le développement des maladies CV. En effet, c'est en connaissant leur lien de causalité qu'il est possible d'agir et de réduire le risque CV global d'un patient donné.

b. Impacts des facteurs de risque modifiables sur le développement des maladies cardio-vasculaires

En Europe, tous sexes confondus, le facteur de risque CV modifiable ayant l'impact le plus néfaste quant au développement des maladies CV est le régime alimentaire⁽¹⁵⁾ (**Figure 14**).

En outre, nous pouvons noter que ce résultat est corrélé aux données épidémiologiques montrant une augmentation de la proportion d'individus obèses en Europe⁽¹⁰⁾.

Figure 14 - Pourcentage de décès liés aux maladies cardio-vasculaires, imputables aux facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables, chez les hommes, dans différentes régions d'Europe en 2015⁽¹⁵⁾



En effet, il a été observé qu'une consommation excessive d'aliments gras, notamment riche en acides gras trans et saturés, augmentait considérablement le risque d'athérosclérose en raison d'un taux de cholestérol sanguin trop élevé⁽²⁴⁾. C'est pourquoi, pour agir sur l'hypercholestérolémie, un simple changement d'habitudes alimentaires telle que la consommation quotidienne de fruits, légumes et fibres peut avoir un effet protecteur contre la survenue d'accident CV.

En outre, face à cette observation et dans une démarche de prévention, dès le début des années 2000, l'OMS a recommandé de consommer au moins 5 de fruits et

légumes par jour tout en limitant l'apport de graisse à 30 % des apports totaux et en encourageant la mobilité⁽²⁶⁾.

Cette recommandation de l'OMS démontre l'importance des actions de communication dans la prise en charge globale des patients. Aussi, ces actions de communication, pour la prévention des maladies CV, doivent être faites à l'échelle de l'individu mais également à l'échelle de la population européenne⁽²⁾.

Dans ce sens, des actions collectives, dites « programmes de prévention », ont été menées à l'échelle nationale et européenne afin de mieux informer la population. Nous pouvons nommer la campagne française « programme national nutrition santé 2011-2015 » ou citer le plan européen « OMS/Europe contre les maladies non transmissibles (Maladies CV) de 2012 à 2016 »⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾.

Plus récemment et directement centré sur les maladies cardio-vasculaires, le *National Health System* (NHS) en Angleterre, en collaboration avec la *British Heart Foundation*, a lancé une grande campagne d'information et de prévention, sous forme de test, permettant à l'ensemble de la population de calculer l'âge de leur cœur et de déterminer dans quelle mesure celui-ci est en bonne santé⁽²⁹⁾. En effet, ce test a notamment eu pour but d'expliquer à la population anglaise à quel point il est important de connaître sa pression artérielle mais aussi ses valeurs biologiques pour le cholestérol.

Par ailleurs, nous pouvons mettre en lumière que ce type de campagne, surfant sur un aspect ludique, vise à sensibiliser la population et notamment les tranches d'âge les plus jeunes, au risque CV afin de les rendre acteurs de leur propre santé.

Aussi, dans ce sens, nous pouvons noter que les médias et notamment la publicité avec le slogan « manger-bouger » ont également joué un rôle bénéfique⁽²⁷⁾. En effet, la population semble plus avertie quant aux conséquences d'un mode de vie défavorable sur leur santé et plus encline à jouer un rôle dans la prévention du risque cardio-vasculaire.

Après les habitudes alimentaires, ce schéma nous indique également qu'une pression artérielle trop élevée, suivie de près par un taux de cholestérol sanguin excessif, contribuent chez les deux sexes à une augmentation majeure du risque CV. En effet, par son action motrice dans la formation des plaques d'athérome, le taux de

cholestérol sanguin représente un facteur de risque associé au développement des maladies CV⁽²⁴⁾.

Ce constat confirme les résultats de la cohorte de Framingham aux États-Unis qui soulignaient, dès la fin des années 1950, le rôle de la concentration sanguine élevée de LDL-C sur le risque de développer une maladie CV⁽³⁰⁾. C'est pourquoi, en accord avec les recommandations européennes, il est proposé d'agir en première ligne d'intention sur les facteurs de risque modifiables et notamment sur sous-facteurs de risque médicaux, comme l'hypercholestérolémie, en mettant en place des mesures hygiéno-diététiques. En effet, le niveau de cholestérol circulant peut être nettement diminué par une modification du régime alimentaire limitant la prise de graisses saturées et en favorisant l'activité physique^{(24) (25)}.

Néanmoins, selon la nature de l'hypercholestérolémie, même si les mesures hygiéno-diététiques ont prouvé leurs effets bénéfiques, elles peuvent parfois s'avérer insuffisantes afin de limiter le risque CV chez les patients. Dans ce cas, différentes stratégies thérapeutiques, que nous étudierons pas la suite, peuvent être suivies avec notamment la mise en place d'un traitement médicamenteux^{(24) (25)}.

Par ailleurs, au-delà des facteurs de risque modifiables présentés en **Figure 14**, en gardant en tête les données épidémiologiques précédemment recueillies, il est important de souligner le rôle des facteurs psychosociaux. En effet, les conditions de vie et de travail, le niveau d'éducation ou encore les revenus peuvent également influencer l'exposition d'une personne au développement des maladies CV⁽²⁴⁾. C'est pourquoi, des disparités d'exposition au sein même de l'Europe peuvent être rencontrées.

4. Cholestérol et dyslipidémies athérogènes

a. Classification des différents types de dyslipidémie

Au cours de cet exposé, nous avons pu noter que l'hypercholestérolémie pouvait être considérée comme un FDR modifiable ayant un impact majeur dans le développement des maladies CV. Or, sous le terme général d'hypercholestérolémie se cache différents sous-types de dyslipidémie pour lesquels la stratégie de prise en charge peut différer.

Pour rappel, le cholestérol est une substance grasse nécessaire au fonctionnement de l'organisme humain. En étant produite par le foie, elle participe à la synthèse de nombreuses hormones tels que les corticostéroïdes ou de la vitamine D et représente un constituant des membranes cellulaires.

Pour jouer ses rôles et atteindre les différents organes cibles, le cholestérol est véhiculé dans le sang grâce à la formation de complexes moléculaires appelés lipoprotéines plasmatiques⁽²²⁾. En effet, en s'appuyant sur les informations fournies lors d'une exploration lipidique, nous pouvons souligner que le cholestérol sanguin se décline sous différentes formes, c'est-à-dire suivant différents types de lipoprotéines classés selon leur densité : les chylomicrons, les *Very Low Density Protein* (VLDL), les *Intermediate Density Protein* (IDL), les *Low Density Protein* (LDL) et les *High Density Protein* (HDL)⁽³¹⁾.

Dans le cadre de cette exposé centré sur les maladies CV, nous pouvons déjà noter l'importance du LDL, aussi appelé mauvais cholestérol, qui a pour rôle de transporter le cholestérol produit par le foie vers les cellules et du HDL qui a pour mission de réguler l'excès de cholestérol présent dans les tissus en le transportant jusqu'au foie qui assurera son élimination de l'organisme⁽²²⁾.

Nous parlons de « dyslipidémie athérogène » lorsqu'une ou plusieurs classes de lipoprotéines plasmatiques sont augmentées et contribuent à un déséquilibre du cholestérol sanguin total⁽²²⁾. C'est pourquoi, face à cette observation, dès 1970, l'OMS a proposé une classification classique, basée sur les travaux de Fredrickson, qui permet l'attribution d'un type de dyslipidémie selon l'analyse des fractions lipidiques augmentées⁽³¹⁾.

La classification de Fredrickson distingue cinq types de dyslipidémies⁽⁴⁾ (**Tableau 2**) :

- L'hyperchylomicronémie (I) ;
- L'hypercholestérolémie essentielle (IIa) familiale ou polygénique ;
- L'hyperlipidémie mixte (IIb) ;
- La dysβlipoprotéinémie familiale (III) ;
- L'hypertriglycéridémie familiale (IV) ;
- L'hyperlipoprotéinémie familiale (V).

Par ailleurs, si l'apparition d'une dyslipidémie est liée à l'augmentation d'une lipoprotéine plasmatique, sa cause peut être de diverses origines. En effet, elle peut être d'origine génétique, c'est-à-dire causée par une mutation génétique impactant le métabolisme du cholestérol (dyslipidémie primitive), ou elle peut être induite en raison d'un dérèglement au cours de la vie comme un mauvais régime alimentaire ou encore un diabète (dyslipidémie secondaire). Or, à défaut de la mise en place d'une classification basée sur le génome, en 2018, cette méthode de classification reste la plus employée⁽⁴⁾.

De plus, dans la pratique, cette classification peut être simplifiée en trois catégories distinctes⁽³¹⁾ :

- Les hypercholestérolémies (IIa) ;
- Les hypertriglycéridémies (I, IV et V) ;
- Les hyperlipidémies mixtes (IIb et III).

Tableau 2 - Classification de Fredrickson⁽³²⁾

Type	Fréquence aux États Unis	LP augmentées	Taux de cholestérol sérique	Taux de triglycérides sériques	Pouvoir athérogène	Pathologies associées
I	Très rare <1 %	Chylomicrons	Normal	Très élevé +++	Non	Déficience en Lipoprotéine lipase Déficience en apolipoprotéine C-II
IIa	Assez fréquente 10 %	LDL	Très élevé +++	Normal	Très élevé	Hypercholestérolémie monogénique familiale (HF) Hypercholestérolémie commune polygénique Syndrome néphrotique Hypothyroïdie Hyperlipidémie familiale combinée
IIb	Très fréquente 40 %	LDL et VLDL	Élevé ++	Élevé	Très élevé	Hyperlipidémie familiale combinée
III	Très rare <1 %	IDL	Très élevé +++	Élevé ++	Très élevé	Dysbétalipoprotéïnémie (trouble des Apo E)
IV	Très fréquente 45 %	VLDL	Normal	Élevé ++	Faible	Hypertriglycéridémie familiale Hyperlipidémie familiale combinée Hypertriglycéridémie sporadique Diabète
V	Rare 5 %	Chylomicrons et VLDL	Élevé	Très élevé +++	Faible	Diabète

LP : lipoprotéines ; LDL : *Low Density Lipoprotein* ; VLDL : *Very Low Density Lipoprotein* ; IDL : *Intermediate Density Lipoprotein*.

La prise en charge de l'hypercholestérolémie étant au cœur de cet exposé, nous porterons un intérêt particulier aux traitements des dyslipidémies de type IIa et de type IIb pour lesquelles il existe un excès de la lipoprotéine plasmatique LDL. En effet, les LDL sont des lipoprotéines riches en cholestérol (50% de leur composition) et transportent jusqu'à 70% du cholestérol sanguin⁽³¹⁾.

En outre, les dyslipidémies de type IIa se composent de l'hypercholestérolémie familiale monogénique et de l'hypercholestérolémie commune polygénique. Or, cette dernière représente 90% des hypercholestérolémies et peut être liée aux facteurs de risque environnementaux. Les dyslipidémies de type IIb englobent quant à elles la combinaison d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie⁽⁴⁾.

b. Focus sur l'hypercholestérolémie familiale (type IIa)

Si l'hypercholestérolémie commune polygénique reste l'hypercholestérolémie la plus répandue et la plus connue du grand public, l'hypercholestérolémie familiale (HF) est elle aussi importante à considérer en raison de son pouvoir athérogène important. En effet, les patients souffrant de ce type d'hypercholestérolémie encourent un risque CV élevé dès la naissance sans que l'utilisation de l'outil de prévention et d'aide au dépistage SCORE soit pertinente⁽²⁵⁾.

De plus, si un dépistage n'a pas été réalisé durant la petite enfance, ce sont des manifestations cliniques tels que des dépôts extravasculaires de cholestérol qui vont orienter le diagnostic vers une hypercholestérolémie familiale^{(31) (33)}. En effet, des xanthomes tendineux, xanthélasmas ou la présence d'un arc cornéen apparaissant avant l'âge de 30 ans, voire l'apparition de symptômes CV, vont permettre de signaler cette anomalie lipidique et permettre une prise en charge du patient avant que celui-ci ne soit victime d'un accident CV prématuré⁽²⁴⁾⁽³³⁾.

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie corrélée à une augmentation permanente et isolée des lipoprotéines LDL pouvant varier de 1,9 g/L à 4,0 g/L⁽²⁵⁾. Cette pathologie peut être de forme homozygote (HFHo), dans ce cas elle est très sévère et sa fréquence est de 1/160 000 à 1/300 000, ou hétérozygote (HFHe). L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, plus commune que la forme homozygote et souvent silencieuse, a une fréquence de l'ordre de 1/250 à 1/200 qui peut correspondre à un nombre total de 14 à 34 millions de cas à travers le monde⁽²⁴⁾. En revanche, si la maladie est mieux connue par les spécialistes et sa prévalence est à présent mieux estimée, les patients souffrant de cette pathologie sont encore souvent mal diagnostiqués, ou de manière tardive, et peu sont traités de manière adéquate. Or, nous pouvons noter que malgré un risque CV élevé d'origine, une prise en charge adaptée du patient permet une réduction drastique de ce risque et certaines études suggèrent même une espérance de vie alignée à la population globale⁽²⁴⁾.

De plus, comme son nom l'indique, cette pathologie est d'origine génétique et le plus souvent causée par des mutations. Ces mutations génétiques peuvent entraîner une perte de fonction au niveau des gènes codant pour les récepteurs au LDL (LDL-R, permettant d'internaliser le LDL circulant dans les cellules) ou codant pour l'apolipoprotéine B (ApoB, ligand présent sur la lipoprotéine permettant une affinité avec

le récepteur au LDL) ou bien contribuer à un gain de fonction au niveau du gène codant pour la protéine PCSK9 (protéine ayant pour rôle de réguler le nombre de récepteur au LDL présent sur les cellules)⁽²⁴⁾.

Au-delà de l'apparition de manifestations cliniques évocatrices d'une HF, le diagnostic repose sur la prise en compte des facteurs biologiques et génétiques. En effet, pour un patient donné, il est important de réaliser un bilan biologique avec notamment l'exploration d'une anomalie lipidique afin de mesurer l'hypercholestérolémie⁽³³⁾.

De plus, si le taux de LDL-cholestérol (LDL-C) relevé lors du bilan biologique est très élevé (> 1,90 g/L chez l'adulte et 1,60 g/L chez l'enfant), les critères de la méthode *Dutch Lipid Clinic Network* s'appuyant sur des critères clinico-biologiques peuvent également accompagner ce diagnostic biologique afin d'évaluer la probabilité d'une HF⁽²⁵⁾ (**Tableau 3**).

Tableau 3 - Méthode *Dutch Lipid Clinic Network*⁽³³⁾

Groupe	Points
Groupe 1 – Antécédant familiaux	
Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire précoce (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1
Parent au premier degré avec LDL-C > 190 mg/dl	1
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 135 mg/dl	2
Groupe 2 - Antécédant personnels	
Patient avec une maladie coronaire précoce (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	2
Patient avec une maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1
Groupe 3 - Signes cliniques	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
Groupe 4 – Taux de LDL-C (avant tout traitement)	
LDL-C ≥ 330 mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329 mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249 mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189 mg/dl	1
Groupe 5 – Test génétique	
Mutation sur le gène LDL-R, ApoB ou PCSK-9	8

Le score total est obtenu en additionnant les points notés pour chaque groupe : si le score est supérieur ou égal à 8 alors le diagnostic est certain, s'il est entre 6 et 7 celui-ci est probable et si le score se situe entre 3 et 5 alors l'HF est considérée comme possible⁽³³⁾.

Par ailleurs, si une HF est diagnostiquée chez un patient donné, le dépistage en cascade, c'est-à-dire étendu à l'ensemble des parents du premier degré, est recommandé⁽²⁴⁾.

De plus, il est important, voire idéal de pousser ce diagnostic en réalisant une analyse génétique afin de déterminer le type de mutation à l'origine de ce désordre lipidique. En effet, seule cette information permet la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée pouvant diminuer de manière significative le risque CV⁽³³⁾.

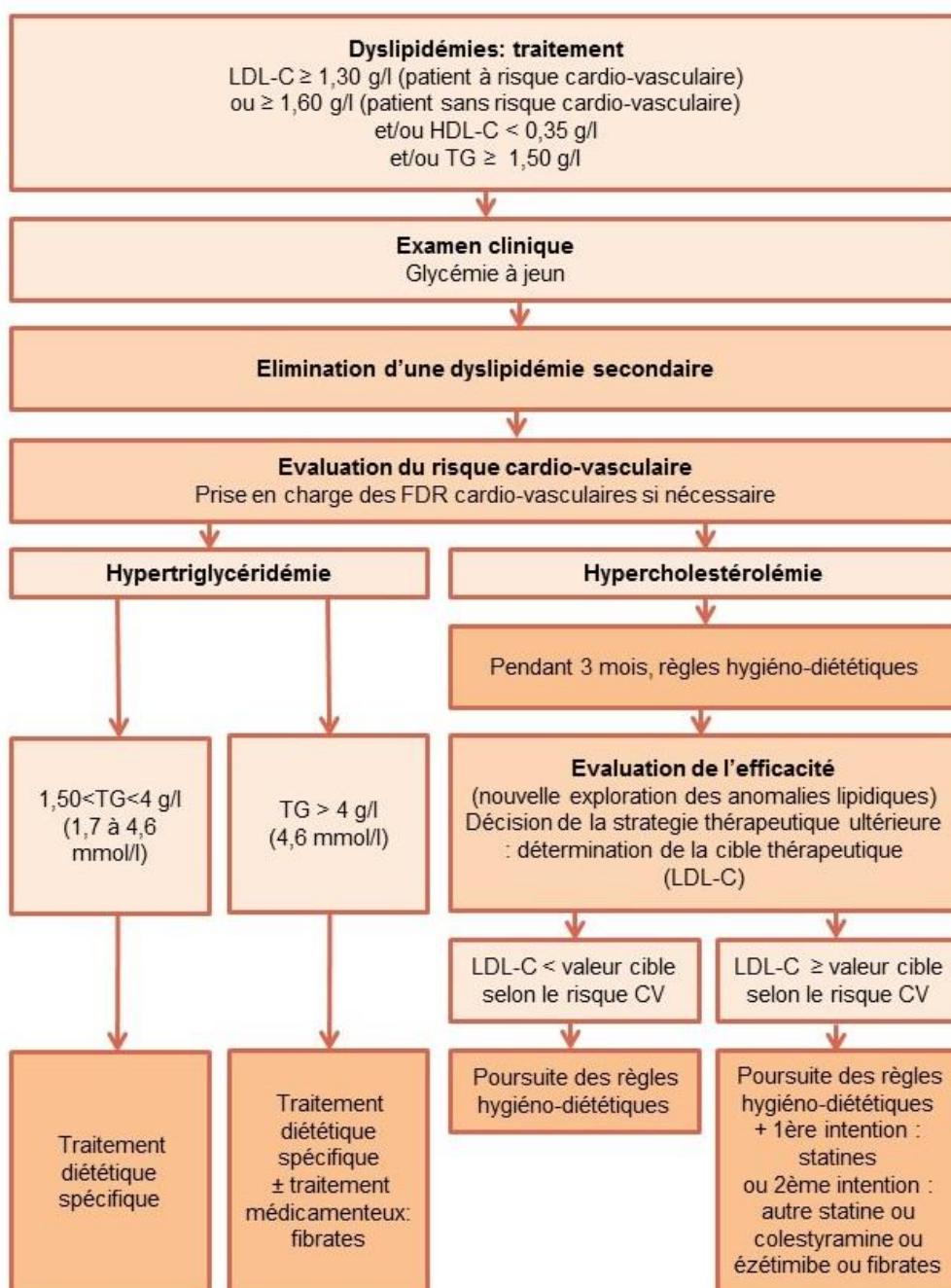
Aussi, nous pouvons noter qu'une mutation du gène codant pour le récepteur au LDL représente 95% des cas d'HF. Or, nous pouvons souligner que plus d'une centaine de mutations différentes intervenant sur le gène au LDL ont pu être diagnostiquées.

Pour les autres hypercholestérolémies familiales, un total de 4 à 5% sont causées par des mutations sur le gène codant pour l'ApoB et seulement 1% des cas sont expliqués par des mutations liées au gène codant pour la protéine PCSK9⁽²⁴⁾.

c. Stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie

Les dyslipidémies, dont les hypercholestérolémies de type IIa et IIb, sont à présent bien connues du corps médical et des stratégies thérapeutiques claires peuvent être proposées aux patients (**Figure 15**).

Figure 15 - Arbre décisionnel pour la prise en charge des dyslipidémies selon les recommandations européennes de 2016⁽³⁴⁾



Il est important de souligner que cet arbre décisionnel considère l'abaissement du LDL-C comme étant le meilleur indicateur d'efficacité dans la prévention du risque cardio-vasculaire. En effet, la stratégie thérapeutique mise en place a pour objectif de viser des cibles thérapeutiques biologiques de LDL-C, dont les valeurs sont équivalentes aux seuils d'interventions thérapeutiques étant eux-mêmes définis en fonction du niveau de RCV du patient.

En visant une cible biologique en particulier, cette stratégie thérapeutique permet d'obtenir, voire de maintenir, une concentration de LDL-C en dessous du seuil d'intervention thérapeutique souhaité^{(24) (25)}.

Ainsi, selon les recommandations actuelles (**Tableau 4**), les cibles thérapeutiques biologiques se définissent de la façon suivante :

Tableau 4 - Cibles biologiques du LDL-C et stratégies d'intervention thérapeutiques définies selon le niveau de risque cardio-vasculaire⁽²⁵⁾

Niveau de risque cardio-vasculaire	Seuil d'intervention thérapeutique LDL-C	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Elevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

Par ailleurs, les stratégies thérapeutiques élaborées selon l'arbre décisionnel analysé en **Figure 15** peuvent être appliquées dans une certaine mesure pour tous les types d'hypercholestérolémie. En effet, le traitement de l'hypercholestérolémie familiale est identique à celui de l'hypercholestérolémie d'origine non génétique. Nous pouvons néanmoins noter que l'HF peut être prise en charge dans des centres spécialisés et des aphérèses des particules de LDL-C peuvent également être considérées⁽³⁴⁾.

S'il existe des objectifs thérapeutiques établis selon des recommandations bien définies, nous pouvons souligner que les connaissances scientifiques sur les pathologies CV et leurs traitements continuent d'évoluer.

De plus, si un patient nécessite la mise en place d'un traitement médicamenteux afin d'atteindre une cible thérapeutique (taux de LDL-C) souhaitée, nous pouvons rappeler que tout médicament peut présenter des effets indésirables, des contre-indications ou des interactions médicamenteuses possiblement gênantes dans l'optique d'une prise en charge optimale. C'est pourquoi, pris du point de vue du patient, la prise en charge thérapeutique peut évoluer au cours du temps en raison d'une intolérance pour un traitement ou encore si la cible thérapeutique n'est pas atteinte.

Enfin, malgré une amélioration des outils de prévention, du diagnostic des maladies CV et de leur prise en charge, comme nous l'avons vu dans la Partie 1, ces maladies liées à des dyslipidémies athérogènes restent encore une cause de mortalité majeure en Europe.

Ainsi, au cours de cet exposé, nous pourrions nous demander si les recommandations thérapeutiques élaborées par les autorités de santé, afin de traiter les hypercholestérolémies (isolées, familiales ou mixtes), sont toujours d'actualité et si, in fine, les besoins de l'ensemble des patients à risque CV (du sujet à faible risque au patient souffrant d'une maladie cardio-vasculaire documentée) sont couverts.

PARTIE 3 - LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT EUROPÉEN

1. Introduction

Après avoir défini les maladies cardio-vasculaires et mesuré leur poids pour les pays européens, distingué les différents types de dyslipidémies athérogènes, puis exploré les recommandations et stratégies thérapeutiques européennes actuelles, intéressons-nous aux médicaments, notamment aux hypolipémiants, bénéficiant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Notre exposé aura pour but d'évaluer si ces médicaments répondent de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients à risque cardio-vasculaire et si des évolutions du marché du médicament dans cette aire thérapeutique sont à prévoir.

Dans le cadre d'une dyslipidémie athérogène, le terme « besoin » pourra être défini comme une action sur le cholestérol sanguin, ou plus précisément comme un abaissement du taux de LDL-C pour atteindre une cible thérapeutique définie, mais également comme une action plus globale sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire en prévenant le risque cardio-vasculaire⁽²⁵⁾ ⁽²⁴⁾. C'est pourquoi, en étudiant les traitements hypolipémiants actuellement disponibles sur le marché européen et notamment leurs mécanismes d'action, nous saisissons l'opportunité de nous intéresser aux chemins réglementaires ayant conduit à l'obtention de leurs AMM et aux indications thérapeutiques revendiquées par les laboratoires pharmaceutiques.

De plus, si la place d'un médicament dans l'arsenal thérapeutique est principalement liée à son indication thérapeutique, définie par son AMM, il convient également de noter l'importance de son prix. En effet, dans une société qui cherche à faire des économies en matière de dépenses de santé, notamment via des politiques de prix et de remboursement plus contraignantes⁽³⁵⁾, nous pouvons souligner le développement des analyses médico-économiques qui participent progressivement à l'élaboration des stratégies thérapeutiques.

Dans ce sens, nous pouvons citer la mise en place des études coût-efficacité, qui en se plaçant dans la perspective de la société et du patient, visent à étudier l'effet et le coût d'un nouveau médicament en le comparant à une autre stratégie thérapeutique composant l'arsenal thérapeutique actuel⁽³⁶⁾.

Ainsi, dans le but d'avoir une compréhension détaillée des recommandations de prise en charge actuelles des dyslipidémies athérogènes, au-delà d'étudier les différents traitements sous un angle scientifique et réglementaire, nous nous intéresserons à leurs prix et taux de remboursement. En effet, nous nous demanderons si la valeur économique d'un médicament peut influencer la satisfaction des besoins des patients en Europe.

2. Étude du marché du médicament hypolipémiant en Europe

Avant d'évaluer si des évolutions du marché du médicament sont à prévoir, intéressons-nous au développement de cette aire thérapeutique et à la situation économique actuelle.

Dès la seconde moitié du siècle dernier, la communauté scientifique et les laboratoires pharmaceutiques se sont largement intéressés aux maladies CV, notamment aux dyslipidémies athérogènes, et ont permis un développement accéléré des connaissances scientifiques relatives à ces pathologies. En effet, les données épidémiologiques recueillies grâce à l'étude de Framingham démarrée en 1948 et la découverte du métabolisme des lipides, avec une mise en lumière du rôle majeur joué par les lipoprotéines LDL et leurs récepteurs, ont marqué un véritable tournant⁽³⁰⁾.

C'est réellement à la suite de ces découvertes scientifiques que nous pouvons considérer que les maladies CV sont devenues une question de santé publique majeure en Europe.

De plus, suite à cet intérêt scientifique et financier, nous pouvons noter que les voies de recherche et d'innovation suivies par les laboratoires pharmaceutiques ont fortement évolué à cette époque. Dès la fin des années 1980, beaucoup de laboratoires ont suivi une stratégie de recherche et développement dite à « succès » leur permettant de lancer sur le marché les premiers blockbusters prescrits dans le cadre d'une hypercholestérolémie : les statines⁽³⁵⁾. Pour rappel, nous pouvons considérer un blockbuster comme un médicament traitant une pathologie chronique touchant un grand nombre de patients et qui procure des bénéfices financiers très importants au laboratoire pharmaceutique qui le commercialise^{(35) (37)}.

Cependant, si les statines ont fait les beaux jours de nombreux laboratoires pharmaceutiques durant plusieurs décennies, nous avons pu constater le tarissement progressif de cet engouement. En effet, bien que les maladies cardio-vasculaires soient toujours un problème de santé publique, en raison d'un large éventail de médicaments d'une efficacité similaire, de coûts élevés liés à la mise en place d'essais cliniques répondant à un environnement réglementaire contraignant et d'un marché très concurrentiel, les industriels se sont progressivement détournés de ce secteur d'activités⁽³⁸⁾.

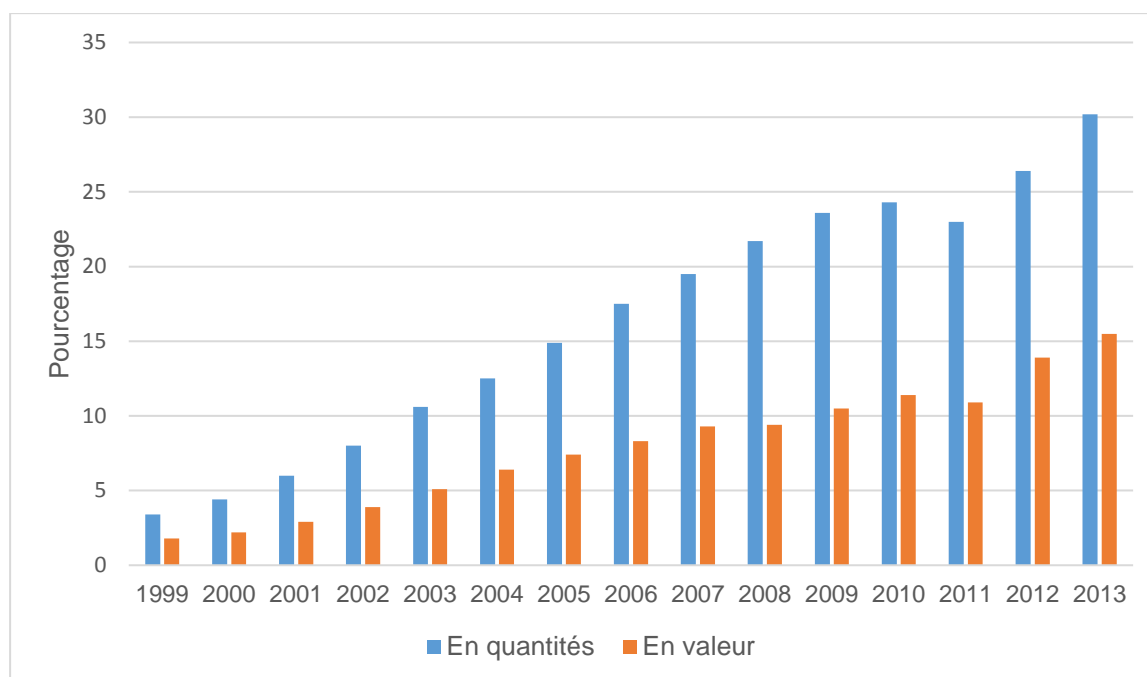
Par conséquent, nous avons pu constater que les investissements dans le développement des médicaments cardio-vasculaires avaient stagné au cours des deux dernières décennies et entraîné une diminution significative du nombre de médicaments dits « candidats » en cours de recherche.

Aussi, cette stagnation du marché peut également s'expliquer par l'expiration des leviers de protection des médicaments phares des années 1990⁽³⁹⁾. En effet, si un médicament peut bénéficier d'une protection industrielle, ou brevet, d'une durée de 20 ans à compter de sa date de dépôt, et d'une protection administrative de ses données dès l'obtention de son AMM, à l'issue de l'expiration de ces deux niveaux de protection et selon une durée de commercialisation maximale de 15 ans, celui-ci peut être copié par un laboratoire concurrent⁽⁴⁰⁾.

Dans ce sens, progressivement des copies ou médicaments génériques, moins onéreux, ont remplacé les statines princeps. Pour rappel, selon l'article L.5121-1 du Code de la santé publique : on entend par médicament générique d'un autre médicament « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées »⁽⁴¹⁾.

Ainsi, toutes classes thérapeutiques confondues, dans une démarche de réduction des dépenses de santé, les génériques se sont beaucoup développés au cours de ces dernières années en Europe et notamment en France⁽⁴²⁾ (**Figure 16**).

Figure 16 - Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables en France en 2013⁽⁴²⁾



Par ailleurs, si les statines princeps ou autres alternatives hypolipémiantes ont progressivement été remplacées par des génériques, elles restent toujours largement utilisées par les patients à risque CV afin de traiter leur hypercholestérolémie. En effet, en France, premier pays consommateur de statines, en 2013, l'atorvastatine était le médicament le plus vendu en officine de ville en termes de valeur⁽⁴²⁾. Dans ce sens, nous pouvons également noter la présence de plusieurs statines telles que la pravastatine (en position numéro 6) et la simvastatine (en position numéro 11) ou encore de fibrates tel que le fénofibrate (en position numéro 25) dans ce classement (**Tableau 5**).

Tableau 5 - Classement des 25 génériques les plus vendus en officine en termes de valeur en France en 2013⁽⁴²⁾

Rang	Dénomination commune internationale (DCI)	Classe	CA en millions d'euros en 2013	% du marché des génériques
1	Atorvastatine	Hypolipémiant	119	4,0%
2	Clopidogrel	Antiagrégant plaquettaire	92	3,1%
3	Oméprazole	Antiulcéreux	84	2,8%
4	Esoméprazole	Antiulcéreux	81	2,7%
5	Amoxicilline/acide clavulanique	Antibiotique	65	2,2%
6	Pravastatine	Hypolipémiant	58	1,9%
7	Bisoprolol	Bétabloquant	52	1,7%
8	Metformine	Antidiabétique	52	1,7%
9	Pantoprazole	Antiulcéreux	47	1,6%
10	Amoxicilline	Antibiotique	47	1,6%
11	Simvastatine	Hypolipémiant	47	1,6%
12	Perindopril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	45	1,5%
13	Tramadol	Antalgique	41	1,4%
14	Olanzapine	Antipsychotique	40	1,3%
15	Lercanidipine	Inhibiteur calcique	38	1,3%
16	Venlafaxine	Antidépresseur	38	1,3%
17	Ramipril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	37	1,2%
18	Valaciclovir	Antiviral	37	1,2%
19	Cefpodoxime	Antibiotique	36	1,2%
20	Tramadol/paracétamol	Antalgique	34	1,1%
21	Amlodipine	Inhibiteur calcique	33	1,1%
22	Irbésartan	Antagoniste de l'angiotensine 2	31	1,0%
23	Paroxétine	Antidépresseur	29	1,0%
24	Risperidone	Antipsychotique	29	1,0%
25	Fénofibrate	Hypolipémiant	29	1,0%

Si les statines, même sous forme de générique, restent largement prescrites et utilisées par les patients, l'entrée des génériques sur le marché des hypolipémiants a entraîné une forte baisse du chiffre d'affaires (CA) des laboratoires leaders du marché des statines. En effet, par le passé, un grand nombre de laboratoires, dont certains leaders de l'industrie pharmaceutique, ont développé leur CA directement via la vente de ces statines princeps car ces blockbusters à eux seuls pouvaient générer des bénéfices très importants et parfois suffisants pour maintenir la croissance du laboratoire⁽³⁵⁾.

À titre d'exemple, en 2011, le laboratoire AstraZeneca, leader du marché des statines, générait un chiffre d'affaires de 7 milliards de dollars grâce au médicament Crestor® (rosuvastatine). Or, avec une perte de brevet en juillet 2016, ce chiffre a été largement revu à la baisse pour les années futures et devrait être évalué autour de 1,3 milliards en 2022⁽³⁹⁾.

Ainsi, face à la disparition progressive des brevets des hypolipémiants actuels et en s'appuyant sur le développement des connaissances scientifiques, les laboratoires pharmaceutiques cherchent actuellement à développer de nouveaux médicaments étoffant leur portfolio et capables de lutter contre l'hypercholestérolémie⁽³⁵⁾. Dans ce sens, un second souffle semble agiter le marché des hypolipémiants et celui-ci se traduit notamment par une relance de la recherche et la mise en place de nouveaux essais cliniques. En effet, à titre d'illustration, en 2014, environ une trentaine de compagnies dont Amgen, Sanofi, Pfizer, GSK, Eli Lilly, Roche et Johnson & Johnson travaillaient activement sur 29 molécules en essai clinique et en 2015, deux nouveaux médicaments hypolipémiants appartenant à la classe des anti-PCSK9 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe⁽⁴³⁾.

De plus, selon le rapport « *Cardiovascular Drugs : Global Markets to 2022* », cet engouement semble être lancé pour durer car le pipeline de médicaments visant à traiter les maladies CV est porteur de beaucoup d'espoir⁽³⁸⁾. En effet, sur le plan mondial, le marché des agents hypolipémiants pourrait augmenter de 2,1% jusqu'en 2022 pour ainsi représenter une valeur de 31,8 milliards de dollars⁽⁴³⁾. Or, du côté de l'Europe, s'il reste difficile de trouver des chiffres pour le marché des hypolipémiants, la récente mise sur le marché des médicaments anti-PCSK9 tend à montrer que le vieux continent suit la tendance générale et semble favorable à suivre ce nouvel engouement.

Néanmoins, ce nouveau souffle pour les médicaments hypolipémiants reste toutefois à considérer dans un contexte économique et réglementaire de plus en plus encadré en Europe. En effet, au-delà de fournir des médicaments sûrs, efficaces et de qualité répondant à la réglementation européenne, l'industrie du médicament doit également réévaluer ses pratiques en recherche et développement afin de proposer des médicaments à la fois rentables et correspondant à la politique de réduction des coûts de santé imposée par les pays européens⁽³⁵⁾.

Ainsi, cette époque apparaît comme un challenge permanent pour l'industrie du médicament qui, en collaboration avec les autorités de santé, a pour but de répondre de manière adaptée aux besoins de l'ensemble des patients.

3. Dispositifs réglementaires et politiques de fixation des prix encadrant l'accès des médicaments au marché européen

a. Réglementation européenne du médicament

Les médicaments ne sont pas des produits de consommation comme les autres et sont encadrés par une réglementation qui leur est propre. En effet, qu'ils soient strictement vendus en officine comme en France ou en grande surface comme en Angleterre, dans l'ensemble de l'Europe, tous les médicaments doivent détenir une autorisation de mise sur le marché. Or, cette AMM est délivrée pour une durée de 5 ans avec la possibilité d'être renouvelée et elle autorise la commercialisation ou la distribution des médicaments qui in fine seront accessibles pour les patients⁽⁴⁴⁾.

De plus, cette exigence réglementaire découle de la Directive 2011/83/CE du Parlement européen et du Conseil qui institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁽⁴⁴⁾.

Par ailleurs, cette directive, modifiée au cours du temps par la mise en place de directives additionnelles, doit être lue en complément du Règlement 726/2004 du Parlement européen et du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (EMA)⁽⁴⁵⁾.

Avant de détailler les voies ou procédures réglementaires aboutissant à l'obtention d'une AMM, faisons un point sur la constitution du dossier d'AMM.

Dans les faits, ce dossier d'AMM doit être le garant d'une communication transparente entre un laboratoire pharmaceutique et une autorité de santé afin de garantir une évaluation scientifique rigoureuse et impartiale. En effet, quel que soit le type de procédure suivi, le dossier d'AMM fourni par un laboratoire pharmaceutique à une agence du médicament se doit de justifier la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament pour lequel il cherche à obtenir une AMM⁽⁴⁶⁾.

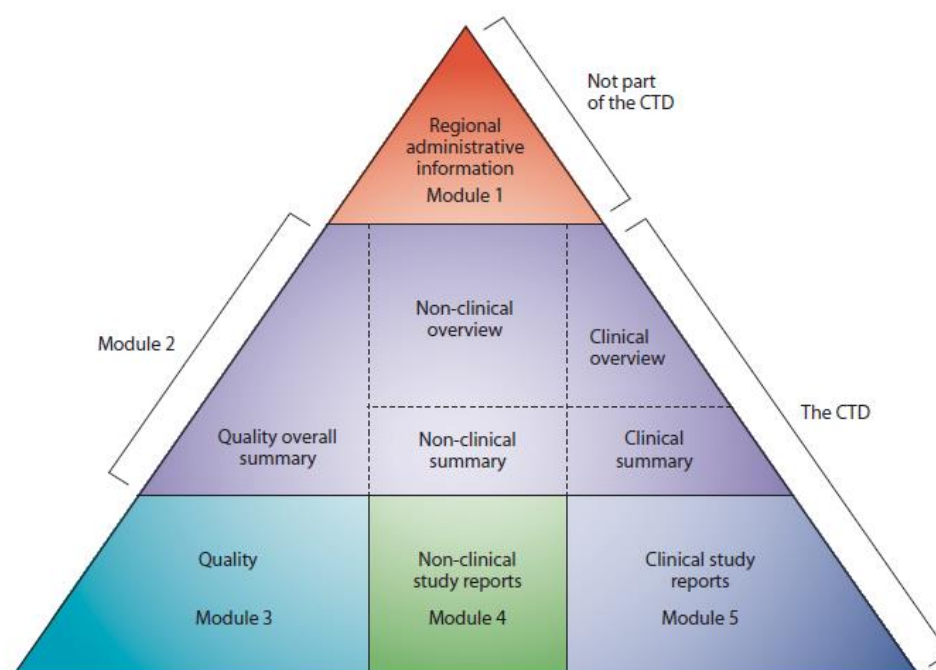
Ainsi, selon les recommandations de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), une association internationale à but non lucratif reliant l'industrie pharmaceutique et les autorités du médicament, et dans l'intérêt du patient, il est proposé de présenter les données de qualité, de sécurité et d'efficacité selon un format

commun appelé dossier technique commun (CTD) afin de favoriser une revue de qualité par les autorités du médicament⁽⁴⁷⁾.

Pour rappel, le dossier CTD se compose de cinq modules⁽⁴⁸⁾ (**Figure 17**) :

- Le Module 1 qui est d'ordre administratif et couvre les spécificités locales ;
- Le Module 2 qui est un résumé des Modules 3, 4 et 5 ;
- Le Module 3 qui couvre les données de qualité ou dites « techniques » ;
- Le Module 4 qui contient les données de sécurité dites « non-cliniques » ;
- Le Module 5 qui couvre les données liées à l'efficacité clinique.

Figure 17 - Dossier d'AMM selon le format CTD⁽⁴⁸⁾



Ces cinq modules sont fondamentalement imbriqués les uns avec les autres et seule une combinaison parfaite peut aboutir à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, si nous portons un intérêt particulier au panel de médicaments aux actions hypocholestérolémiantes, nous pouvons noter le rôle particulier du Module 5. En effet, les données liées à l'efficacité clinique vont directement conditionner le spectre d'action d'un médicament, c'est à dire les revendications cliniques présentées par le laboratoire.

Ainsi, après l'évaluation du dossier d'AMM par le comité scientifique d'une agence du médicament et notamment des données cliniques présentées dans le Module 5, les revendications initiales d'un laboratoire pharmaceutique pourront être modifiées voire retirées pour aboutir à une ou des indications thérapeutiques plus restreintes.

C'est pourquoi, afin d'éviter tout désagrément lors de l'évaluation scientifique, dans un contexte très concurrentiel, il apparaît essentiel pour un laboratoire de présenter des données scientifiques robustes afin d'obtenir une AMM bénéficiant d'un large spectre d'indications thérapeutiques et impactant une population variée de patients.

De plus, s'il existe un seul format selon lequel un laboratoire peut présenter un dossier d'AMM, nous pouvons noter qu'il existe quatre types de procédures réglementaires, résultant d'un travail collaboratif à l'échelle européenne, qui permettent l'obtention d'une AMM⁽⁴⁹⁾ :

- La procédure nationale ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ;
- La procédure centralisée (CP) ;
- La procédure décentralisée (DCP).

Ces quatre procédures ne sont pas toutes apparues au même moment et ont suivi le développement de l'Union européenne. En effet, à partir de 1995, suite à la création de l'Agence européenne du médicament, nous pouvons noter qu'il existait trois procédures d'enregistrement du médicament : nationale, centralisée et de reconnaissance mutuelle. Puis en 2005, la dernière procédure correspondant à la procédure décentralisée a été mise en place⁽⁴⁹⁾.

De plus, en suivant les avancées scientifiques mais aussi le développement de l'Union européenne façonnant un cadre réglementaire commun dédié à la mise sur le marché des médicaments, ces procédures ont vu leur cadre juridique évoluer pour mieux répondre aux besoins des laboratoires pharmaceutiques et des patients.

Par conséquent, après avoir mis en lumière la présence de disparités en matière de morbidité et mortalité CV au sein même de l'espace communautaire européen, nous allons étudier ces quatre procédures réglementaires afin de comprendre dans quelles mesures celles-ci peuvent impacter le panel d'hypolipémiants enregistrés en Europe.

- La procédure nationale^{(50) (51)} :

Elle est utilisée par le demandeur d'AMM si celui-ci souhaite enregistrer un médicament dans un seul État membre de l'UE. Cette stratégie d'enregistrement d'une durée de 120 jours peut notamment être suivie par le demandeur d'AMM en phase test afin d'évaluer les retombées économiques d'un médicament dans un pays clé, c'est-à-dire dans un pays à fort potentiel, avant de l'enregistrer dans divers pays européens.

Cette notion sous-entend que certaines populations européennes peuvent bénéficier d'un accès préférentiel à un médicament avant l'ensemble de la communauté européenne.

- La procédure de reconnaissance mutuelle^{(50) (51)} :

Elle est obligatoire depuis janvier 1998 pour tout médicament ayant déjà une AMM nationale et destiné à être mis sur le marché dans plus d'un pays européen, à condition que celui-ci ne soit pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée. En effet, cette procédure est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un pays membre de l'UE, ou plus précisément sur l'évaluation scientifique d'un État membre de référence (RMS), par les États membres concernés (CMS) où le médicament est destiné à être commercialisé.

Cette procédure se décompose en deux phases. D'une part, elle se compose d'une première phase nationale durant laquelle l'évaluation du dossier d'AMM est réalisée par le RMS. Le RMS autorise le médicament dans son pays en 210 jours puis rédige dans les 90 jours un rapport d'évaluation (RE) destiné aux CMS. D'autre part, il existe une seconde phase européenne durant laquelle les CMS commentent le rapport d'évaluation dans les 90 jours. Après approbation des parties, les AMM nationales sont accordées dans les 30 jours (**Figure 18**).

De plus, il est important de noter que le RMS (où la première AMM est délivrée) et les CMS sont choisis par le laboratoire pharmaceutique qui est libre de sélectionner autant de pays européens qu'il le souhaite selon ses propres critères. Dans ce sens, cette caractéristique sous-entend que tous les pays membres de l'UE ne bénéficient pas du même arsenal thérapeutique.

Par ailleurs, lors de la phase européenne, les autorités de santé délivrent les AMM nationales et leurs annexes en suivant un principe d'harmonisation. Les annexes de l'AMM se composent notamment du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

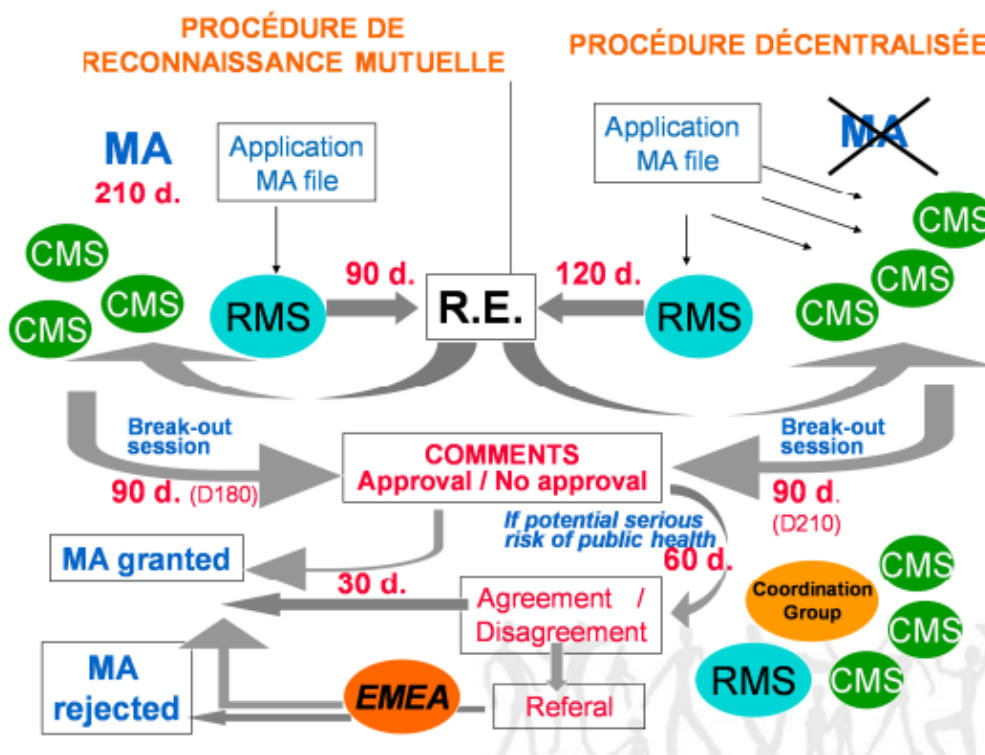
dans lequel les indications thérapeutiques, les contre-indications et les posologies sont citées. Or, comme nous le verrons par la suite, au cours du temps et à la suite de modifications du dossier d'AMM, les annexes de l'AMM, dont le RCP, pourront progressivement différer d'un pays à l'autre pour un même médicament.

- La procédure décentralisée⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾ :

Comme la procédure de reconnaissance mutuelle, elle est utilisée si le demandeur d'AMM souhaite enregistrer un médicament dans au moins deux pays européens, toujours à condition que celui-ci ne soit pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée. En revanche, cette procédure s'applique seulement pour les médicaments ne bénéficiant pas encore d'une AMM dans l'UE.

Cette procédure se distingue également de la MRP par son déroulé et apparaît plus rapide et moins contraignante. En effet, dans le cas d'une procédure décentralisée, le dossier de demande d'AMM est soumis de manière simultanée à l'ensemble des pays de l'UE (RMS et CMS) choisis par le laboratoire. Toutefois, dès réception du dossier complet et dans un délai de 120 jours, le RMS reste responsable de l'évaluation nationale et de la préparation du rapport d'évaluation, destiné aux autres États membres, afin de faciliter leur évaluation lors de la phase européenne (**Figure 18**). Au-delà de ces deux différences, le principe de cette procédure étant très proche de celui de la MRP, de potentielles disparités au niveau des annexes de l'AMM autorisées par les différents États membres pourront dans le temps également se développer.

Figure 18 - Calendrier des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée⁽⁵¹⁾



Avant de détailler la procédure centralisée, face à ces définitions, nous pouvons souligner que ces trois procédures peuvent aboutir à des différences au niveau de l'arsenal thérapeutique proposé par un pays européen : soit en raison de l'absence d'un médicament, soit en raison d'un RCP avec une indication thérapeutique plus restrictive. En effet, dans le cadre de ces procédures, il n'existe pas une unique AMM communautaire mais plusieurs AMM nationales délivrées par les autorités compétentes des pays européens choisis par le laboratoire pharmaceutique.

De plus, s'il existe une collaboration étroite entre le RMS et les CMS lors de la phase européenne, il est important de noter que l'évaluation scientifique du dossier est assurée par un seul pays, le RMS, choisi par le laboratoire pharmaceutique. Or, à l'image des différences de niveau économique des pays européens, nous pouvons supposer que les capacités d'expertise scientifique peuvent varier d'une autorité de santé nationale à l'autre⁽⁵²⁾. Néanmoins, dans l'intérêt du patient, ces différences de moyens restent mitigées car les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité sont harmonisés et identiques à l'échelle européenne⁽⁴⁶⁾.

Ainsi, sans système d'évaluation centralisé et coordonné au niveau européen, ces cadres réglementaires ne permettent pas un accès direct du médicament à l'ensemble du marché européen et de sa population.

- La procédure centralisée⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵³⁾ :

Elle se compose d'un champ obligatoire et d'un champ optionnel et permet l'enregistrement d'un médicament dans tous les États membres de l'Union européenne de manière simultanée. En effet, en s'appuyant sur les ressources scientifiques existantes des États membres, cette procédure permet un accès direct du médicament à l'ensemble du marché communautaire.

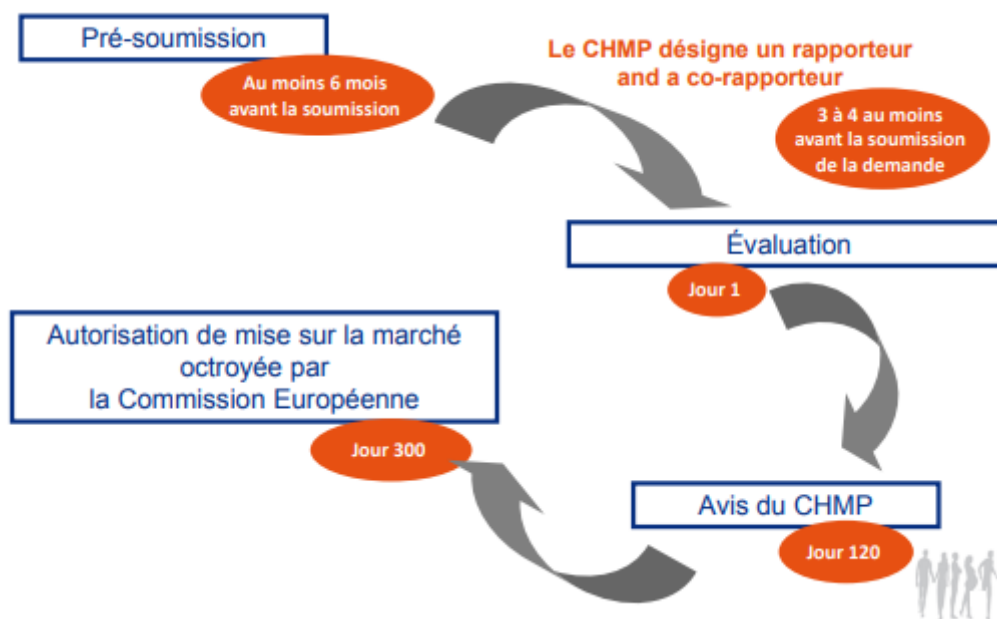
Dans ce cas, une seule demande d'AMM est déposée à l'EMA, une seule évaluation scientifique est réalisée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et une seule AMM est délivrée par la Commission européenne. C'est pourquoi, nous pouvons parler d'une AMM communautaire dont l'obtention réside dans une évaluation scientifique transparente menée à l'échelle européenne.

Cette évaluation est menée par le CHMP et nous pouvons souligner que ce comité est notamment composé d'un membre représentant chacun des 28 États membres et de 5 membres supplémentaires apportant une expertise dans un domaine particulier. Aussi, toujours dans une problématique de transparence, le CHMP choisit parmi ses membres un rapporteur et un co-rapporteur qui seront chargés d'évaluer le dossier d'AMM et de présenter un rapport d'évaluation aux autres États membres. En effet, contrairement aux autres procédures réglementaires, le laboratoire pharmaceutique ne peut pas désigner l'État membre en charge de l'évaluation scientifique du dossier et l'AMM devient une autorisation à la dimension européenne.

À l'issue de ces discussions, dans les 120 jours, le CHMP émet un avis unique et représentatif de l'ensemble des pays membres de l'UE à la Commission européenne en charge d'octroyer l'AMM. Néanmoins, la Commission européenne correspond au décideur final et sa décision peut parfois aller à l'encontre de l'avis du CHMP.

Enfin, le calendrier standard pour l'évaluation d'un dossier de demande d'AMM s'inscrit dans une durée de 300 jours sans compter les éventuels arrêts de calendrier dus à des questions soulevées lors de l'évaluation (**Figure 19**).

Figure 19 - Calendrier de la procédure centralisée⁽⁵¹⁾



Concernant son champ d'application obligatoire, suite au Règlement 1394/2007 et depuis décembre 2008, celui-ci englobe les médicaments suivants : les médicaments dérivés des biotechnologies, les médicaments innovants à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et pour finir les médicaments désignés comme médicaments orphelins.

Concernant son champ optionnel, notamment utilisé par les médicaments génériques, celui-ci est défini par les articles 3.2 et 3.3 du Règlement 726/2004 et couvre les médicaments suivants : tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active, les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique et les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

Suite à la définition de la procédure centralisée, nous pouvons noter qu'à l'exception de son champ d'application obligatoire, un laboratoire pharmaceutique est libre de choisir la voie réglementaire qu'il souhaite afin d'obtenir une AMM. En effet, si nous faisons un focus sur les médicaments hypolipémiants, en prenant en compte l'intérêt économique d'un laboratoire, la classe thérapeutique du médicament et la présence

d'un cadre réglementaire plus ou moins défini, nous pouvons observer une réelle évolution dans le temps quant aux procédures choisies.

Dans ce sens, si cette aire thérapeutique englobe les quatre types de procédure réglementaire, nous pouvons noter que les statines princeps ont largement été enregistrées via la procédure d'enregistrement nationale, la plus ancienne, puis de MRP afin de conquérir le plus de marchés en Europe. Les statines étant des médicaments relativement anciens bénéficiant d'AMM nationales, nous pouvons supposer qu'il existe des disparités au niveau des résumés des caractéristiques des produits enregistrés dans les pays membres. Nous reviendrons sur ce point lors de notre étude des médicaments leaders du marché actuel. En revanche, en raison de leur qualité de médicaments issus de biotechnologies, les médicaments anti-PCSK9 ayant accédés au marché européen en 2015 sont uniquement enregistrés selon une procédure centralisée en Europe. Cette décision contraignante pour les 28 pays membres de l'UE est garante d'une AMM unique et identique pour l'ensemble du marché européen.

Par ailleurs, si le passage par une procédure centralisée implique l'obtention d'une AMM pour l'ensemble des pays européens, indépendamment des volontés économiques du laboratoire pharmaceutique, l'accès du médicament à la population européenne n'est pas pour autant acquis. En effet, au-delà des aspects réglementaires encadrant la mise sur le marché des médicaments, nous pouvons noter l'importance des institutions nationales, responsables de la fixation du prix et du taux de remboursement des médicaments, qui vont jouer un rôle déterminant dans l'accès au marché et l'élaboration de la stratégie thérapeutique.

b. Prix et remboursement des médicaments en Europe

Assurer l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et de qualité à des prix abordables est un droit humain universel qui doit être pris en compte par les différents organismes de santé européens responsables des politiques de fixation des prix et des stratégies de financements des médicaments⁽⁵⁴⁾. En application de ce principe, à l'échelle européenne, nous pouvons noter des similitudes dans les politiques de fixation des prix et taux de remboursement des médicaments avec notamment une part importante des dépenses totales de santé prises en charge par les États membres. En effet, malgré un contexte économique et politique visant à réduire les dépenses de santé, la plupart des pays européens présentent des dépenses publiques de santé équivalentes à 2/3 voire 3/4 des dépenses totales⁽⁵⁾.

Néanmoins, si les systèmes de santé européens présentent une politique de prise en charge des dépenses de santé globalement proche en apparence, nous pouvons noter que le fonctionnement des systèmes de santé n'est pas forcément similaire d'un pays à l'autre. En effet, les systèmes de santé en Europe sont soit financés par l'impôt et dans ce cas nous parlons de système national de santé (NHS), soit financés par les contributions de l'assurance sociale et dans ce cas nous parlons d'assurance maladie (SHI)⁽⁵⁾. À titre de comparaison, nous pouvons noter que 11 pays dont l'Angleterre suivent le modèle de soins de santé dit « NHS » alors que 19 pays dont la France suivent le modèle de soins santé dit « SHI » (**Tableau 6**).

Nous verrons par la suite que cette subtilité autour des modèles de soins de santé à travers l'Europe est importante à considérer car elle joue un rôle non négligeable dans la politique de remboursement des médicaments.

Tableau 6 - Organisation des systèmes de soins de santé en Europe en 2014⁽⁵⁾

Modèle de santé	Pays
NHS	CY, DK, ES, EL, FI, IE, IT, MT, NO, PT, SE, UK
SHI	AT, BE, BG, CH, CZ, DE, EE, FR, HR, HU, LT, LU, LV, NL, PL, RO, SI, SK

De plus, si les AMM des médicaments ont tendance à être harmonisées à l'échelle européenne, notamment grâce à un enregistrement via la procédure centralisée⁽⁵³⁾, les prix des médicaments et leurs taux de remboursement sont quant à eux fixés à

l'échelle nationale par les autorités compétentes de chaque État membre⁽⁵⁾. Toutefois, dans un esprit d'harmonisation, les pays membres doivent se conformer à la réglementation européenne en vigueur parmi laquelle il existe la Directive sur la transparence chargée d'établir des règles de procédure relative à la fixation des prix et du taux de remboursement des médicaments⁽⁵⁵⁾.

À titre d'exemple, concernant la durée de la procédure, cette directive européenne indique que les autorités compétentes d'un pays doivent décider d'un prix et d'un taux de remboursement dans les 180 jours suivant la réception de la demande du titulaire de l'AMM.

En matière de remboursement, au-delà de ce cadre réglementaire, la plupart des pays européens établissent une liste de médicaments remboursés et c'est l'autorité compétente en matière de remboursement qui décide si le médicament proposé par le titulaire de l'AMM est éligible ou non à un remboursement par l'État. Cette décision est le plus souvent basée sur une évaluation médicale et économique ou plus simplement sur une étude coût-efficacité⁽³⁶⁾.

Aussi, la décision étant prise à l'échelle nationale, nous pouvons noter qu'il existe des disparités au niveau des pays européens car cette liste de produits remboursés peut varier de moins de 1000 produits en Estonie contre plus de 9000 médicaments en Italie⁽⁵⁾.

Par ailleurs, si un médicament est éligible au remboursement, ceci ne signifie pas qu'il soit totalement remboursé pour le patient. En effet, la plupart des pays européens évalue le service médical rendu (SMR) du médicament afin d'établir le taux de remboursement et le reste à charge, c'est-à-dire le taux de copaiement pour le patient⁽⁵⁾.

L'évaluation du SMR est notamment basée sur la sévérité de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué et les données propres du médicament⁽⁵⁶⁾. Or, si la majorité des pays européens s'accordent sur la nécessité d'avoir différents taux de remboursement et de copaiement, l'évaluation du SMR en elle-même peut également varier d'un pays européen à l'autre.

Par ailleurs, d'autres pays comme l'Angleterre ou l'Allemagne ne suivent pas le même système et appliquent seulement un taux de copaiement et de remboursement unique⁽⁵⁾.

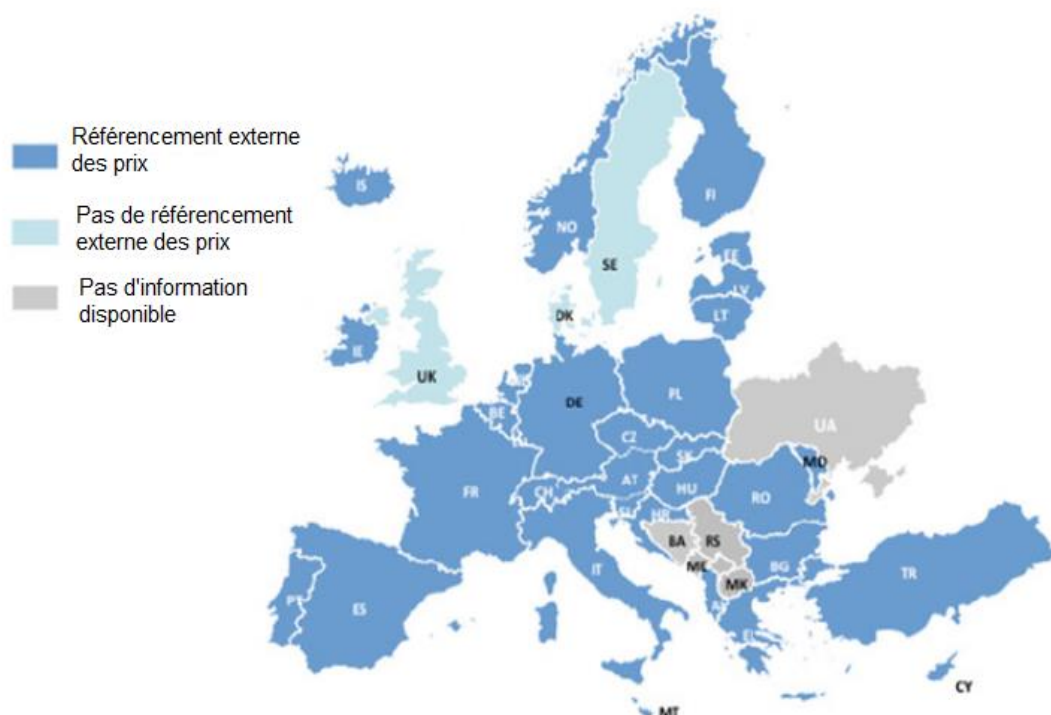
En matière de politique de fixation des prix, toujours au-delà des informations apportées par la Directive européenne sur la transparence, bien que les prix des médicaments remboursés soient contrôlés, c'est-à-dire fixés par les autorités compétentes des pays européens, ils peuvent faire l'objet de négociations conventionnelles avec le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM⁽⁵⁷⁾. En effet, dans un pays tel que la France, le laboratoire pharmaceutique peut proposer un prix initial qui sera ensuite discuté avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) dans le but de convenir d'un accord⁽⁵⁸⁾.

Avec cette nouvelle notion, nous pouvons supposer que ces négociations à l'échelle nationale, menées par différents pays européens, peuvent aboutir à des différences de prix pour un même médicament d'un pays à l'autre.

Cependant, si les négociations peuvent différer d'un pays à l'autre, nous pouvons noter que la plupart des pays européens fondent principalement leur décision en matière de prix en s'appuyant sur les prix déjà accordés par les autres pays membres⁽⁵⁾. En effet, il est commun d'utiliser cette méthode, nommée référencement externe des prix (EPR), afin de déterminer un prix de référence sur lequel l'autorité compétente d'un pays pourra fonder ses négociations avec le titulaire de l'AMM.

À titre d'illustration, en 2014, 25 pays européens sur 28 utilisaient ce système de tarification afin de déterminer le prix des médicaments⁽⁵⁾ (**Figure 20**).

Figure 20 - Pays utilisant le système de référencement externe des prix pour fixer le prix des médicaments en Europe en 2014⁽⁵⁾



Concernant l'EPR, en général, les pays européens se réfèrent aux politiques de prix de 3 à 6 pays en Europe ayant généralement une situation économique identique ou inférieure. En effet, à titre d'illustration, la Hongrie et la Pologne utilisent le prix le plus bas attribué en guise de prix de référence quand des pays comme la République Tchèque et la Slovaquie font référence à l'ensemble des pays européens⁽⁵⁾.

Par conséquent, dans les pays qui appliquent l'EPR, nous pouvons supposer que le prix d'un médicament peut potentiellement se situer dans une même fourchette de prix d'un pays membres à l'autre.

Cette politique historique de tarification des médicaments tend à nous indiquer une harmonisation et une cohérence des prix à l'échelle européenne avec notamment une prise en compte du niveau économique des pays européens.

Cependant, dans un contexte à la fois propice à l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques innovantes, synonymes d'un coût élevé, et tourné vers des politiques de prix plus restrictives⁽³⁵⁾, nous pouvons noter l'apparition progressive des Agences d'évaluation des technologies de santé ayant pour but d'apporter un avis indépendant et complémentaire au système de tarification actuel⁽⁵⁾. En effet, en étant reconnues comme des institutions publiques indépendantes, non directement impliquées dans les décisions de tarification et de remboursement, celles-ci sont en charge d'évaluer

les nouveaux médicaments sous un angle économique afin de permettre une évolution vers un nouveau système de tarification des médicaments.

À ce titre, nous pouvons citer le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Angleterre, la Haute Autorité de Santé (HAS) en France ou l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) en Allemagne.

Ces nouveaux organismes sont en charge de déterminer la valeur ajoutée d'un point de vue thérapeutique et économique des médicaments et basent leur évaluation sur des méthodes d'analyses technologiques et économiques telles que les études coût-efficacité⁽⁵⁾ ⁽³⁵⁾. Or, cette nouvelle approche participe à l'émergence d'un nouveau système de tarification basé sur la valeur ajoutée des médicaments (VBP). En effet, si le système de tarification EPR reste largement utilisé par les pays européens, nous pouvons noter que la tarification selon la valeur ajoutée semble progressivement se développer.

Dans ce sens, les pays européens sont de plus en plus nombreux à mettre en place des éléments de la VBP, dont les études coût-efficacité, afin de prendre leur décision. Or, en accord avec la **Figure 20**, nous pouvons constater que certains pays tels que la Suède ou l'Angleterre ont fait le choix d'intégrer complètement la notion de valeur ajoutée dans leur politique de fixation des prix. En effet, depuis 2014, le NICE détient un rôle majeur et influence de manière considérable les prix des médicaments et leur remboursement au Royaume-Uni⁽⁵⁹⁾.

Le NICE fournit des lignes directrices sur la prise en charge de nombreuses maladies et évalue la place des médicaments dans la stratégie thérapeutique grâce à la mise en place d'études coût-efficacité dans lesquelles la notion d'années de vie ajustées en fonction de l'incapacité est intégrée. Or, selon les recommandations émises par le NICE, puis transmises au NHS anglais, les médicaments coûtant plus de 20 000 voire 30 000 livres par AVAI ne sont pas recommandés ni remboursés.

Dans ce sens, le NICE a notamment décidé que le remboursement des nouveaux médicaments biologiques devait être limité voire refusé⁽³⁵⁾.

Ainsi, face au développement du système de tarification des médicaments par la valeur ajoutée et dans un contexte économique européen difficile, nous pouvons nous demander si ce nouveau modèle va définitivement remplacer le système actuel, garant par le passé d'une certaine cohérence des prix à l'échelle européenne. En effet, s'il apparaît essentiel de proposer des médicaments aux patients à un prix abordable, les

autorités compétentes européennes doivent également assurer un accès aux nouveaux médicaments en tenant compte de leur valeur ajoutée d'ordre thérapeutique.

C'est pourquoi, face au positionnement récent du NICE et compte tenu du développement progressif des nouveaux médicaments de nature biologique à coût élevé tels que les anti-PCSK9, dans l'intérêt des patients, il apparaît essentiel pour les pays européens de suivre une politique de tarification adaptée à l'évolution du marché du médicament et harmonisée au sein de l'Europe.

Pour conclure, à l'image des voies réglementaires empruntées par les médicaments en vue d'obtenir une AMM, nous pouvons également souligner que les politiques de prix et de remboursement suivies par les différents pays européens peuvent également être vectrices de différences au niveau de l'arsenal thérapeutique. En effet, si nous avons pu noter une évolution encourageante du champ d'application de la procédure centralisée permettant la mise en place d'une AMM communautaire pour les médicaments de demain, nous pouvons noter que des progrès restent à faire du côté de la tarification des médicaments. Dans ce sens, si la Directive européenne sur la transparence propose un cadre réglementaire en matière de fixation de prix et de remboursement, nous pouvons souligner que celle-ci ne permet pas à l'heure actuelle la mise en place d'une politique commune à l'échelle de l'Europe.

Après avoir étudié les dispositifs réglementaires et les politiques de fixation des prix et de remboursement encadrant l'accès des médicaments au marché européen, intéressons-nous de plus près aux médicaments hypocholestérolémiants bénéficiant d'une AMM en Europe. En étudiant le développement de cet arsenal thérapeutique composé de différentes classes de médicaments et en explicitant les différents mécanismes d'action de ces médicaments, nous prendrons le parti de souligner leurs procédures d'enregistrement et leurs prix. De plus, en soulignant les chemins réglementaires empruntés par les laboratoires pharmaceutiques, nous aurons pour vocation de comparer les indications thérapeutiques pour lesquelles ces médicaments hypolipidémiant ont obtenu une AMM en Europe.

4. Principales classes de médicaments composant l'arsenal thérapeutique des hypolipémiants en Europe

a. Introduction

Comme nous avons pu le souligner lors de la définition du mécanisme de l'athérosclérose, les dyslipidémies athérogènes telle que l'hypercholestérolémie sont reconnues comme un facteur de risque majeur dans le développement des maladies cardio-vasculaires.

De plus, avec le développement des connaissances scientifiques et grâce à de nombreuses études dont la cohorte de Framingham aux États-Unis, il a été rapidement constaté qu'une baisse de 1% du niveau de LDL-C était à l'origine d'une diminution d'environ 2% du risque cardio-vasculaire⁽⁶⁰⁾.

C'est pourquoi, dès la fin des années 1980, afin de palier à ce problème de santé publique majeur, l'industrie du médicament s'est tournée vers cette aire thérapeutique et les premières statines sont apparues sur le marché du médicament européen⁽³⁰⁾.

Or, si nous faisons un état des lieux des différents médicaments disponibles en 2018, en se basant sur les recommandations européennes analysées en **Figure 15**, nous pouvons souligner que plus de 30 ans après avoir ouvert la voie des hypolipémiants, les statines restent l'option thérapeutique de première intention^{(25) (24) (34)}. En effet, quelle que soit la valeur cible thérapeutique définie selon le niveau de risque cardio-vasculaire du patient, elles constituent toujours la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie.

Néanmoins, comme nous avons pu le voir, il existe une diversité au sein des dyslipidémies athérogènes qui peuvent notamment être liées à une hypercholestérolémie essentielle (IIa), familiale ou polygénique, ou à une hyperlipidémie mixte (IIb).

C'est pourquoi, si les statines dominent toujours le schéma thérapeutique actuel, afin de répondre de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients, nous pouvons noter l'apparition progressive de médicaments utilisés en seconde intention ayant pour but d'atteindre les objectifs de LDL-C recommandés. En effet, malgré une efficacité et un profil de sécurité bien établis que nous étudierons par la suite, dans certains cas de dyslipidémies, les statines ne sont pas suffisantes malgré une intensification du schéma thérapeutique et la mise en place d'une thérapeutique de

seconde intention peut être nécessaire afin d'atteindre des objectifs de LDL-C recommandés⁽²⁵⁾.

Aussi, si les médicaments de seconde intention peuvent être porteurs d'espoir pour les patients en échec thérapeutique, ils peuvent également être une réelle alternative thérapeutique dans le cas d'une intolérance aux statines⁽²⁵⁾.

Selon les recommandations européennes actuelles illustrées en **Figure 15** et en s'inscrivant dans la seconde ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie, nous pouvons considérer que l'ézétimibe, la colestyramine ou encore les fibrates sont des médicaments ayant activement participé au développement de l'arsenal thérapeutique en Europe^{(25) (24) (34)}.

Par ailleurs, si les médicaments anti-PCSK9, tel que Repatha® (evolocumab) enregistré en Europe depuis 2015⁽⁶¹⁾, ne sont pas encore intégrés à la stratégie de prise en charge actuelle, en raison d'une modification récente de son AMM visant à élargir ses indications thérapeutiques⁽⁶²⁾, nous prendrons le parti de considérer ces médicaments comme une potentielle nouvelle alternative hypolipémiante à intégrer à l'arsenal thérapeutique. Aussi, les études cliniques à l'origine de cette récente extension d'indication et garantes de son efficacité et de sa sécurité seront étudiées par la suite.

Après avoir cité ces médicaments de première et seconde ligne d'intervention thérapeutique, intéressons-nous de plus près à leurs classes thérapeutiques, mécanismes d'action, procédures d'enregistrement et prix.

Par ailleurs, afin de faciliter notre compréhension du développement de l'arsenal thérapeutique des hypolipémiants en Europe, notre étude suivra l'ordre chronologique d'apparition de ces médicaments sur le marché français et stipulera les indications thérapeutiques contenues dans les actuels résumés des caractéristiques des produits. En effet, comme nous avons pu le voir lors de notre étude des procédures réglementaires, l'AMM initiale d'un médicament peut être soumise à des modifications au cours du temps et celles-ci peuvent aboutir à une révision du RCP dont les indications thérapeutiques.

b. Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase

- Mécanisme d'action^{(22) (63) (64)}

Également connue sous le nom de statines, cette classe thérapeutique a une action hypolipémifiante grâce à la mise en place de trois mécanismes d'action profondément liés.

Le premier mécanisme d'action correspond à l'inhibition sélective et compétitive de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme qui a pour rôle de limiter la vitesse de conversion de l'HMG-CoA en acide mévalonique, précurseur du cholestérol. C'est pourquoi, en réponse à ce mécanisme, le taux de cholestérol intra-hépatocytaire se trouve réduit et par compensation l'expression de la HMG-CoA réductase et des récepteurs au LDL se trouve augmentée grâce à l'activation du facteur de transcription *Sterol-Responsive Element-Binding Protein 2* (SREBP-2).

Le second mécanisme d'action est indirect. En effet, l'augmentation de la synthèse des récepteurs au LDL, va accroître l'absorption des LDL-C par les tissus, dont le foie, pour entraîner une diminution du taux de cholestérol sanguin.

Enfin, l'augmentation des LDL-R et la diminution du taux de LDL-C sanguin vont contribuer à une dégradation intracellulaire accrue de l'ApoB et une diminution de la sécrétion par le foie des VLDL, précurseurs des LDL.

- Aspects réglementaires et économiques

En 2018, il existe cinq statines commercialisées en France dont les AMM sont détenues par différents laboratoires pharmaceutiques. Or ces statines princeps ont progressivement abouti à des génériques⁽⁶³⁾. C'est pourquoi, l'ensemble des statines enregistrées en France font à présent partie du répertoire des génériques et il est à noter que leurs prix sont souvent deux fois moins élevés que les statines princeps⁽⁶⁰⁾. Afin d'étudier plus en détails les aspects réglementaires et économiques des statines, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 7**).

Tableau 7 - Aspects réglementaires et économiques des statines bénéficiant d'une AMM en France en 2018

DCI (Nom commercial) ⁽⁶³⁾	Type de procédure et date de l'AMM	Posologie	Prix honoraires compris et taux de remboursement
Simvastatine 20 mg, 28 comprimés (Zocor [®] - MSD) ⁽⁶⁵⁾	MRP 1988 ⁽⁶⁵⁾	De 5 mg à 80 mg/jour ⁽⁶⁶⁾	8,12 euros 65% ⁽⁶⁶⁾
Pravastatine 10 mg, 28 comprimés (Elisor [®] - BMS) ⁽⁶⁷⁾	MRP 1989 ⁽⁶⁷⁾	40 mg/jour ⁽⁶⁸⁾	8,12 euros 65% ⁽⁶⁸⁾
Fluvastatine 20 mg, 30 gélules (Lescol [®] - Novartis) ⁽⁶⁹⁾	MRP 1995 ⁽⁶⁹⁾	De 20 mg à 80 mg/jour ⁽⁷⁰⁾	6,68 euros 65% ⁽⁷⁰⁾
Atorvastatine 10 mg, 28 comprimés (Tahor [®] - Pfizer) ⁽⁷¹⁾	MRP 1997 ⁽⁷¹⁾	De 10 mg à 80 mg/jour ⁽⁷²⁾	8,12 euros 65% ⁽⁷²⁾
Rosuvastatine 10 mg, 30 comprimés (Crestor [®] - AstraZeneca) ⁽⁷³⁾	MRP 2003 ⁽⁷³⁾	De 5 mg à 80 mg/jour ⁽⁷⁴⁾	14,53 euros 65% ⁽⁷⁴⁾

Face aux informations couvertes par ce tableau, d'un point de vue réglementaire, nous pouvons souligner que les statines semblent être enregistrées en Europe selon une procédure de reconnaissance mutuelle vectrice de l'obtention d'une AMM nationale en France. Or, comme nous avons pu le voir lors de notre étude des procédures d'AMM en Europe, ce type de voie réglementaire peut aboutir au fil des années à des différences quant aux contenus des annexes de l'AMM tel que le RCP.

Ainsi, compte tenu de leur mise sur le marché depuis plusieurs décennies, nous pouvons mettre en lumière que plusieurs statines, dont l'atorvastatine, ont pu faire l'objet d'une procédure d'harmonisation européenne mise en place par l'EMA et appelée Article 30 *referral*⁽⁷⁵⁾. En effet, dans le cas de l'atorvastatine, dès 2009, une procédure d'harmonisation a été déclenchée suite à la mise en lumière de divergences d'utilisation, au sein des États membres, expliquées par différentes indications thérapeutiques, posologies ou contre-indications enregistrées⁽⁷⁶⁾.

Par conséquent, malgré un accès au marché par voie nationale ayant pu aboutir à des différences d'utilisation au sein des pays européens, en raison de l'action de contrôle

jouée par l'EMA, nous pouvons souligner qu'en 2018 l'ensemble des statines enregistrées en Europe bénéficient d'une AMM identique.

Cette observation, tend à conforter la place des statines en tant que médicament de première intention selon les recommandations européennes actuelles.

De plus, d'un point de vue économique, malgré une prise quotidienne par le patient, les statines semblent présenter un coût très attractif car peu élevé. En effet, comme nous avons déjà pu le noter, l'ensemble des statines sont à présent proposées sous forme de génériques. Ces génériques sont beaucoup moins onéreux et il a été démontré qu'ils s'inscrivaient parfaitement dans une politique de maîtrise des coûts, en répondant de manière positive aux études coût-efficacité, notamment dans le cas de la prévention primaire des maladies CV⁽⁷⁷⁾.

Par ailleurs, si les statines présentent le meilleur rapport coût/efficacité en raison de leur faible coût de production et large prescription⁽²⁵⁾, elles sont également très bien remboursées. En France, nous pouvons noter que toutes les statines sont remboursées à hauteur de 65% pour l'ensemble des indications thérapeutiques enregistrées par leurs AMM.

Par conséquent, dans un contexte de réduction des dépenses de santé en Europe, en raison d'un prix peu élevé et d'un taux de remboursement avantageux, les statines semblent une nouvelle fois mériter leur statut de leader dans le schéma thérapeutique européen actuel.

- Indications thérapeutiques, effets indésirables et contre-indications

L'ensemble des statines actuellement commercialisées en France sont indiquées dans les hypercholestérolémies (IIa) et les dyslipidémies mixtes (IIb) après échec des mesures hygiéno-diététiques. En effet, avec un niveau de preuve bien établi que nous étudierons par la suite, les statines diminuent la concentration de cholestérol total, le taux de LDL-C et le taux de triglycérides et sont capables de légèrement augmenter le taux de HDL. Elles permettent également de réduire les événements CV ou la mortalité, voire les deux, dans différentes populations de patients à risque CV⁽⁶³⁾.

Afin d'étudier plus en détails le RCP des statines, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 8**).

Tableau 8 - Indications thérapeutiques abrégées des principales statines bénéficiant d'une AMM en France en 2018

Simvastatine 20 mg (Zocor® - MSD)⁽⁶⁶⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie : Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes ; Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes.</p> <p>Prévention cardio-vasculaire (secondaire) : Réduction de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires.</p>
Pravastatine 10 mg (Elisor® - BMS)⁽⁶⁸⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie : Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes.</p> <p>Prévention cardio-vasculaire primaire : Réduction de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires.</p> <p>Prévention cardio-vasculaire secondaire : Réduction de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires.</p> <p>Post-transplantation : Réduction des hyperlipidémies post-transplantation.</p>
Fluvastatine 20 mg (Lescol® par Novartis)⁽⁷⁰⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Dyslipidémies : Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes chez les adultes.</p> <p>Prévention secondaire des maladies coronariennes : Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes.</p>
Atorvastatine 10 mg (Tahor® - Pfizer)⁽⁷²⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie : Traitement des hypercholestérolémies primaires incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus ; Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes chez les adultes.</p> <p>Prévention des maladies cardio-vasculaires (primaire) : Prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients adultes.</p>

Rosuvastatine 10 mg (Crestor® - AstraZeneca)⁽⁷⁴⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Traitement des hypercholestérolémies :</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus ;</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus.</p> <p>Prévention des maladies cardio-vasculaires (primaire) :</p> <p>Prévention des évènements cardio-vasculaires.</p>

L'ensemble de ces informations est en adéquation avec la place majeure des statines dans le schéma de prise en charge des dyslipidémies établi selon les recommandations européennes actuelles. En effet, en relation avec notre étude des différents types de dyslipidémies, nous pouvons noter que les statines offrent un panel d'indications thérapeutiques très large couvrant les hypercholestérolémies pures dont l'HF, grâce à leur capacité à produire une diminution significative de la production de LDL-C dans le foie, et les dyslipidémies mixtes chez l'adulte et l'enfant tout en s'inscrivant dans une politique de prévention primaire et secondaire.

Ainsi, au premier abord, nous pouvons considérer que les statines répondent de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients à RCV.

Néanmoins, comme toutes les classes de médicaments, les statines peuvent présenter des contre-indications, telles que l'insuffisance hépatique ou encore l'association avec des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4, expliquées par leur métabolisme hépatique, et des effets indésirables qui sont le plus souvent dose dépendant^{(63) (25)}. En effet, même si les statines ont prouvé qu'elles étaient bien tolérées par la majorité des patients, il est possible que certains patients présentent des effets indésirables voire une intolérance, en particulier lorsque que le schéma posologique est intensifié.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont de type musculaire avec la présence de douleurs ou faiblesses musculaires notamment expliquées par une rhabdomyolyse. Les effets indésirables de type cognitifs tels que les troubles de la mémoire sont également fréquents et se placent en seconde position. Dans ce sens, 5 à 10% des patients sous statines peuvent développer un effet indésirable et nous pouvons considérer que 10 à 20% des patients suivant un traitement à dose très élevée peuvent développer un effet indésirable de type musculaire^{(60) (77)}.

En revanche, s'il est possible d'être intolérant aux statines, le plus souvent cette intolérance est liée à une statine en particulier et il a été démontré qu'un changement de traitement par une autre statine pouvait être bénéfique pour certains patients⁽⁷⁷⁾.

Enfin, malgré une intensification du schéma thérapeutique, comme nous avons déjà pu le souligner, il est possible que l'objectif thérapeutique d'un patient à RCV ne soit pas atteint et qu'il se trouve dans une situation d'échec thérapeutique. En effet, malgré de nombreux bénéfices cliniques que nous étudierons par la suite, le traitement par les statines n'est pas toujours adéquate pour les patients ayant un niveau de LDL-C très élevé à l'image des patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale⁽⁶⁰⁾ ⁽⁷⁷⁾. Cette population de patients, en particulier, est plus susceptible de présenter une résistance aux statines et nécessite le plus souvent la mise en place d'un traitement additionnel dit « de seconde intention »⁽⁶⁰⁾.

c. La résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires

- Mécanisme d'action⁽²²⁾ ⁽⁶³⁾

Seule la colestyramine fait partie de cette classe pharmacologique de seconde intention. La colestyramine n'est ni absorbée ni métabolisée par les enzymes digestives. En effet, au niveau de l'intestin, cette résine échangeuse d'ions se lie aux deux principaux acides biliaires pour former un complexe insoluble excrété par les fèces.

Ainsi, en séquestrant les acides biliaires et en réduisant leur circulation entéro-hépatique, la colestyramine favorise la consommation du cholestérol, présent dans le foie, nécessaire à la synthèse de nouveaux acides biliaires. Ce mécanisme entraîne également de manière indirecte une augmentation de la synthèse des LDL-R notamment au niveau du foie avec pour conséquence une diminution du taux de cholestérol total et de LDL-C circulant.

- Aspects réglementaires et économiques

En 2018, il existe une seule résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires commercialisée en France et celle-ci n'appartient à aucun groupe générique.

Afin d'étudier plus en détails les aspects réglementaires et économiques de la colestyramine, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 9**).

Tableau 9 - Aspects réglementaires et économiques de la colestyramine bénéficiant d'une AMM en France en 2018

DCI (Nom commercial) ⁽⁶³⁾ ⁽⁷⁸⁾	Type de procédure et date de l'AMM ⁽⁷⁸⁾	Posologie ⁽⁷⁹⁾	Prix honoraires compris et taux de remboursement ⁽⁷⁹⁾
Colestyramine 4 g, 50 sachets (Questran® - BMS)	Nationale 1987	De 4 à 12 g/jour (1 sachet 3 fois/jour)	17,86 euros 65%

Comme les statines, cette thérapeutique de seconde intention bénéficie d'une AMM nationale en France depuis plusieurs décennies et présente l'avantage d'être remboursée à 65%.

- Indications thérapeutiques, effets indésirables et contre-indications

La colestyramine, seul médicament de cette classe commercialisée en France, est indiquée en seconde intention dans les hypercholestérolémies essentielles mais semble de moins en moins utilisée⁽⁶³⁾. Lorsqu'il est pris à haute dose, soit à 24 g/jour, ce médicament permet de baisser le taux de cholestérol total et de LDL-C à hauteur de 18 voire 25% tout en ayant une action bénéfique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec une réduction de 24% des événements CV⁽²²⁾ ⁽²⁴⁾.

Afin d'étudier plus en détails le RCP de cette résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 10**).

Tableau 10 - Indications thérapeutiques abrégées de la seule résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires bénéficiant d'une AMM en France en 2018

Colestyramine 4 g (Questran® - BMS) ⁽⁷⁹⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Fredrickson) y compris xanthomatose.</p> <p>Prévention primaire : Réduction des événements coronaires, mortels ou non, sans réduction de la mortalité totale.</p> <p>Prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes.</p>

Les informations apportées par ce tableau nous permettent de souligner que les indications thérapeutiques de la colestyramine, découlant de ses bénéfices cliniques, en font un bon candidat dans la prise en charge du patient souffrant d'hypercholestérolémie essentielle (IIa). En effet, pour ce type d'hypercholestérolémie, l'association colestyramine-statine a démontré un effet synergique en stimulant la consommation du cholestérol contenu dans le foie⁽⁶³⁾.

Toutefois, en raison d'un mécanisme d'action ciblé sur le cycle entéro-hépatique, cet effet sur l'hypercholestérolémie essentielle reste mitigé dans le cas d'une HF. En effet, leur capacité de consommer de manière importante le cholestérol hépatique n'est pas suffisante chez les patients présentant une HF pour lesquels les récepteurs au LDL sont sous-exprimés voire défectueux⁽²²⁾.

De plus, si ce médicament semble être une alternative thérapeutique de seconde intention aux propriétés intéressantes, la colestyramine est généralement mal tolérée en raison de l'apparition d'effets indésirables significatifs d'ordre digestif. En effet, même à faible dose, ce médicament peut entraîner des douleurs abdominales, des nausées, une constipation, des brûlures d'estomac, des ballonnements ou une diarrhée^{(22) (24)}.

Enfin, ce type de médicament présente de fortes interactions médicamenteuses avec de nombreux médicaments, notamment avec les statines, et nécessite d'être pris 4 heures avant ou 1 heure après les autres médicaments⁽²⁴⁾.

Ainsi, malgré une action notable sur le LDL-C et un rôle joué dans la prévention CV, en raison de ses effets indésirables digestifs non négligeables et de son spectre d'action intéressant mais plus restrictif que celui des statines, nous pouvons considérer que la place de la colestyramine en seconde intention est justifiée et en adéquation avec les recommandations européennes actuelles.

De surcroît, ce positionnement est également justifié par le fait que ce médicament ne réponde pas de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients à risque CV tels que ceux souffrant d'une HF avec un risque CV élevé.

d. L'inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol

- Mécanisme d'action^{(22) (63) (80)}

Il existe une seule substance active dans cette classe thérapeutique et il s'agit de l'ézétimibe. Celle-ci présente une activité hypocholestérolémiant grâce à une inhibition sélective de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et de certains phytostérols. En effet, une fois absorbé et présent dans l'intestin, en ciblant le transporteur de stérols *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) responsable de la capture du cholestérol intestinal et de l'absorption de phytostérols, l'ézétimibe va entraîner une diminution du passage du cholestérol intestinal vers le foie.

À l'image des autres molécules, le foie va chercher à augmenter son apport en cholestérol en augmentant la synthèse des récepteurs au LDL et cette action va indirectement aboutir à une diminution du LDL-C plasmatique.

Néanmoins, afin d'éviter un effet rebond avec une augmentation de la biosynthèse endogène du cholestérol, le mécanisme d'action de l'ézétimibe semble être plus efficace lorsqu'il est complété avec celui des statines.

- Aspects réglementaires et économiques

En 2018, seule l'ézétimibe est commercialisé en France dans la catégorie des inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol. Néanmoins, en raison d'une co-formulation avec différentes statines, l'ézétimibe est à l'origine de trois spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une AMM et proposées par le laboratoire Merck⁽⁶³⁾.

Afin d'étudier plus en détails les aspects réglementaires et économiques des médicaments à base d'ézétimibe, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 11**).

Tableau 11 - Aspects réglementaires et économiques des médicaments à base d'ézétimibe bénéficiant d'une AMM en France en 2018

DCI (Nom commercial) ⁽⁶³⁾	Type de procédure et date de l'AMM	Posologie	Prix honoraires compris et taux de remboursement
Ézétimibe 10 mg, 28 comprimés (Ezetrol® - Merck) ⁽⁸¹⁾	MRP 2003 ⁽⁸¹⁾	10 mg/jour ⁽⁸²⁾	33,19 euros 65% ⁽⁸²⁾
Ézétimibe 10 mg + simvastatine 20 mg, 30 comprimés (Inegy® - Merck) ⁽⁸³⁾	MRP 2005 ⁽⁸³⁾	De 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg/jour ⁽⁸⁴⁾	49,42 euros 65% ⁽⁸⁴⁾
Ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, 30 comprimés (Liptruzet® - Merck) ⁽⁸⁵⁾	DCP 2014 ⁽⁸⁵⁾	De 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg/jour ⁽⁸⁶⁾	47,14 euros 65% ⁽⁸⁶⁾

À la lecture de ce tableau, d'un point de vue réglementaire, nous pouvons noter que les médicaments à base d'ézétimibe sont plus récents que les autres classes thérapeutiques abordées et semblent être enregistrés selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée à l'origine de l'obtention d'une AMM nationale en France. Si ces procédures peuvent aboutir à des différences quant aux contenus des annexes de l'AMM, nous pouvons néanmoins noter qu'à ce jour aucune procédure n'a été entreprise par l'EMA afin d'harmoniser le RCP de ces médicaments à l'échelle européenne.

Ceci tend à souligner une utilisation satisfaisante et harmonisée de cette classe thérapeutique à travers les différents pays européens.

De plus, d'un point de vue économique, les médicaments à base d'ézétimibe semblent plus onéreux que les autres classes thérapeutiques. Toutefois, avec un coût relativement faible et un taux de remboursement équivalent à 65%, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol restent économiquement attractifs pour les patients.

Par ailleurs, contrairement à la spécialité Liptruzet® encore protégée par un brevet et une exclusivité commerciale, les deux autres médicaments à base d'ézétimibe sont à présent proposés sous forme de génériques.

Ainsi, d'un point de vue réglementaire et économique, ces médicaments semblent être une alternative médicamenteuse de seconde intention adaptée au marché européen.

- Indications thérapeutiques, effets indésirables et contre-indications

L'ézétimibe est principalement indiqué en seconde intention dans les hypercholestérolémies essentielles⁽⁶³⁾. Comme démontré par différentes études cliniques, l'ézétimibe pris en monothérapie réduit le taux de LDL-C à hauteur de 15 voire 22% chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie. De plus, lorsque cette molécule est combinée avec une statine, une synergie dans les mécanismes d'action de ces deux classes thérapeutiques permet un abaissement supplémentaire de 15 à 20% du taux LDL-C sanguin.

Cette synergie présente également un intérêt dans la prévention du RCV. En effet, deux études cliniques ont démontré une réduction des événements CV chez les patients à RCV élevé grâce à l'association de la simvastatine et de l'ézétimibe⁽²⁴⁾.

Afin d'étudier plus en détails le RCP de cet inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 12**).

Tableau 12 - Indications thérapeutiques abrégées des médicaments à base d'ézétimibe bénéficiant d'une AMM en France en 2018

Ézétimibe 10 mg (Ezetrol® - Merck)⁽⁸²⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie primaire :</p> <p>En association avec une statine, traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;</p> <p>En monothérapie, traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.</p> <p>Prévention des événements cardio-vasculaires (secondaire) :</p> <p>Réduction du risque d'événements cardio-vasculaires en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :</p> <p>En association avec une statine, traitements des patients ayant une HFHo.</p> <p>Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie).</p>

Ezétimibe 10 mg + simvastatine 20 mg (Inegy® - Merck) ⁽⁸⁴⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Prévention des événements cardio-vasculaires (secondaire) : Réduction du risque d'événements cardio-vasculaires précédemment traités ou non par une statine.</p> <p>Hypercholestérolémie : Traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).</p>
Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg (Liptruzet® - Merck) ⁽⁸⁶⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Prévention des événements cardio-vasculaires (secondaire) : Réduction du risque d'événements cardio-vasculaires précédemment traités ou non par une statine.</p> <p>Hypercholestérolémie : Traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).</p>

L'étude de ce tableau nous permet de noter que les indications thérapeutiques de l'ézétimibe et plus particulièrement des associations ézétimibe-statine sont en faveur d'une prise en charge satisfaisante du patient souffrant d'hypercholestérolémie essentielle (IIa) et mixte (IIb). En effet, ces données mettent en lumière que les médicaments à base d'ézétimibe proposent un panel d'indications thérapeutiques large couvrant notamment l'HF, dont HFHo, et présentent l'avantage de pouvoir être administrés de manière concomitante avec les statines sans contrainte de dosage pour ces dernières⁽²⁴⁾.

Cependant, si le spectre d'action proposé par cette classe thérapeutique semble large, nous pouvons noter que les indications thérapeutiques de ces trois médicaments sont très proches voire similaires pour les deux spécialités formulées à base d'ézétimibe et d'une statine. Or, si cette similarité peut apparaître décevante au premier abord, le fait de remplacer une statine par une autre peut être source d'un réel bénéfice clinique chez le patient intolérant à une statine en particulier.

De plus, quel que soit l'âge et le sexe du patient, l'ézétimibe ne présente pas d'effets indésirables majeurs et ne nécessite pas d'ajustement de la dose chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale⁽²⁴⁾.

Par ailleurs, en raison d'un mécanisme d'action ciblé sur l'absorption intestinale du cholestérol, comme la colestyramine, son effet sur l'hypercholestérolémie essentielle reste mitigé dans le cas d'une HF avec un taux de LDL-C élevé. En effet, chez les patients pour lesquels les récepteurs au LDL sont faiblement exprimés voire défectueux, leur action hypolipémiante peut ne pas être suffisante et aboutir à un nouvel échec thérapeutique⁽²²⁾.

Ainsi, qu'il soit pris en monothérapie ou combiné à une statine, l'ézétimibe apparaît comme un médicament satisfaisant dont la place dans le schéma thérapeutique actuel semble être justifiée. En effet, même s'il ne permet pas une couverture globale des besoins des patients, tels que ceux souffrant d'une HF avec un taux de LDL-C élevé, l'ézétimibe pris en monothérapie peut se positionner comme une bonne alternative thérapeutique en cas d'intolérance aux statines.

e. Les agonistes des récepteurs PPAR-alpha

- Mécanisme d'action⁽²²⁾ ⁽²⁴⁾

Également connue sous le nom de fibrates, cette classe thérapeutique agit sur l'activation de récepteurs intranucléaires appelés *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* alpha (PPAR-alpha) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines VLDL et HDL. Cette régulation du métabolisme des lipoprotéines va entraîner une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase agissant dans la lipolyse et conduisant à une diminution des VLDL plasmatiques et une augmentation inversement proportionnelle du taux de HDL-cholestérol (HDL-C) sanguin.

De plus, en interagissant avec le PPAR-alpha, les fibrates recrutent différents cofacteurs capables de réguler l'expression des gènes pour diminuer de manière significative le taux de triglycéride sanguin post-prandial.

- Aspects réglementaires et économiques

En 2018, il existe quatre médicaments nommées fibrates, faisant partie de la classe des agonistes des récepteurs PPAR-alpha et bénéficiant d'une AMM en France. Ces AMM sont détenues par différents laboratoires pharmaceutiques et les médicaments princeps ont pu aboutir à des génériques⁽⁶³⁾.

Afin d'étudier plus en détails les aspects réglementaires et économiques des fibrates, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 13**).

Tableau 13 - Aspects réglementaires et économiques des fibrates bénéficiant d'une AMM en France en 2018

DCI (Nom commercial) ⁽⁶³⁾	Type de procédure et date de l'AMM	Posologie	Prix honoraires compris et taux de remboursement
Bézafibrate 200 mg, 90 comprimés (Béfizal [®] - Arrow génériques) ⁽⁸⁷⁾	Nationale 1982 ⁽⁸⁷⁾	600 mg/jour (3 cp/jour) ⁽⁸⁸⁾	7,15 euros 65% ⁽⁸⁸⁾
Gemfibrozil 450 mg, 60 comprimés (Lipur [®] - Pfizer) ⁽⁸⁹⁾	Nationale 1982 ⁽⁸⁹⁾	900 mg à 1200 mg/jour ⁽⁹⁰⁾	11,82 euros 65% ⁽⁹⁰⁾
Ciprofibrate 100 mg, 30 gélules (Liponor [®] - Sanofi) ⁽⁹¹⁾	Nationale 1983 ⁽⁹¹⁾	100 mg/jour (1 gélule/jour) ⁽⁹²⁾	4,55 euros 65% ⁽⁹²⁾
Fénofibrate 200 mg, 30 gélules (Lipanthyl [®] - Mylan) ⁽⁹³⁾	Nationale 1990 ⁽⁹³⁾	200 mg/jour (1 gélule/jour) ⁽⁹⁴⁾	7,28 euros 65% ⁽⁹⁴⁾

Face aux informations couvertes par ce tableau, d'un point de vue réglementaire, nous pouvons souligner que les fibrates sont exclusivement enregistrés selon une procédure nationale en France et sont sur le marché depuis plusieurs décennies. Or, à l'image des autres classes thérapeutiques parcourues, nous pouvons une nouvelle fois noter que ce type de voie réglementaire peut aboutir au fil des années à des différences quant aux contenus des annexes de l'AMM tel que le RCP.

De plus, en raison d'un niveau de preuve limité quant à leurs effets à long terme sur la réduction du risque CV, en 2005, l'EMA a mis en place une procédure réglementaire visant à réévaluer le profil de sécurité et d'efficacité de l'ensemble des fibrates enregistrés en Europe⁽⁹⁵⁾.

Cette procédure réglementaire correspond à l'Article 31 *referral* et permet une action globale coordonnée par l'EMA au nom de l'ensemble des autorités de santé des pays dans lesquels sont commercialisés les médicaments⁽⁷⁵⁾.

Par cette démarche centrée sur le rapport bénéfice/risque des fibrates, l'EMA visait à réévaluer l'utilisation et le positionnement des fibrates dans le schéma thérapeutique de prise en charge du patient souffrant de dyslipidémie. C'est pourquoi, en tenant

compte des autres alternatives thérapeutiques, cette démarche a réaffirmé la place des statines en tant que leaders et a conclu que les fibrates ne devaient pas être utilisés en première ligne d'intention à moins que le patient souffre d'un niveau très élevé de triglycérides⁽⁹⁵⁾.

Ainsi, cette information tend à suggérer que les organisations européennes telle que l'EMA continuent d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments au cours du temps et sont désireuses de toujours proposer des traitements médicamenteux répondant de manière satisfaisante aux besoins des patients.

D'un point de vue économique, comme les statines, malgré une prise quotidienne par le patient, les fibrates semblent présenter un coût peu élevé.

Nous pouvons également noter que deux substances actives, le ciprofibrate et le fénofibrate, sont proposées sous forme de génériques à des prix moins élevés que les médicaments princeps.

Par ailleurs, les fibrates sont également très bien remboursés. En France, nous pouvons souligner que l'ensemble des agonistes des récepteurs PPAR-alpha sont remboursés à hauteur de 65% pour l'ensemble des indications thérapeutiques enregistrées par leurs AMM.

Ainsi, d'un point de vue réglementaire et économique, ces médicaments semblent être une alternative médicamenteuse de seconde intention adaptée au marché européen.

- Indications thérapeutiques, effets indésirables et contre-indications

Les fibrates actuellement commercialisés en France sont indiqués dans la prise en charge des hypertriglycéridémies pures et des dyslipidémies mixtes (IIb) notamment si le taux de HDL-C est bas⁽⁶³⁾. Les fibrates utilisés en monothérapie permettent une diminution de 20 à 50% des triglycérides circulants et une augmentation du taux de HDL-C entre 10 et 50%. Ces variations de concentration sont dépendantes du taux de HDL-C mesuré chez le patient avant la mise en place du traitement.

De plus, au-delà de leurs actions sur le HDL-C, selon un niveau de preuve modéré, cette classe de médicament a démontré une diminution de 16% du risque cardiovasculaire en prévention primaire⁽²²⁾.

Afin d'étudier plus en détails le RCP des principaux fibrates proposés en France, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 14**).

Tableau 14 - Indications thérapeutiques abrégées des principaux fibrates bénéficiant d'une AMM en France en 2018

Bézafibrate 200 mg (Béfizal® - Arrow génériques)⁽⁸⁸⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.</p> <p>Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.</p>
Gemfibrozil 450 mg (Lipur® - Pfizer)⁽⁹⁰⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.</p> <p>Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.</p> <p>Hypercholestérolémie primaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.</p> <p>Prévention primaire : Réduction de la morbidité cardio-vasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.</p>
Ciprofibrate 100 mg (Lipanor® - Sanofi)⁽⁹²⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.</p> <p>Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.</p>
Fénofibrate 200 mg (Lipanthyl® - Mylan)⁽⁹⁴⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.</p> <p>Hyperlipidémie mixte : Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ; Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.</p>

Face à ces données, nous pouvons noter que les indications thérapeutiques proposées par les fibrates justifient leur place en seconde ligne dans la prise en charge du patient souffrant d'hypercholestérolémie essentielle (IIa) et mixte (IIb). En effet, malgré la mise en place de différentes études cliniques, leurs actions sur le LDL-C ou

plus globalement sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire restent difficile à prouver et ils semblent avoir une action préférentielle sur l'hypertriglycéridémie⁽²⁴⁾.

Par ailleurs, malgré des mécanismes d'action potentiellement synergiques et synonymes d'une meilleure efficacité, il est à noter que leur combinaison avec certaines statines peut être contre indiquée⁽⁶³⁾. En effet, en raison d'un métabolisme proche utilisant les mêmes enzymes, l'association du gemfibrozil et de la lovastatine peut aboutir à un défaut d'élimination des statines et être responsable de la survenue d'une myopathie ou rhabdomyolyse chez le patient souffrant d'hypercholestérolémie⁽²²⁾. Cependant, cette interaction médicamenteuse n'est pas valable pour l'ensemble des statines et cette classe thérapeutique n'expose ni à plus d'effets indésirables ni à plus de contre-indications que les statines⁽²⁴⁾.

Par conséquent, en gardant en tête la réévaluation de leur utilisation par l'EMA, les fibrates apparaissent comme une alternative thérapeutique intéressante, notamment pour les patients souffrant d'une dyslipidémie mixte avec un faible taux de HDL-C pour lesquels il est nécessaire de corriger les taux de triglycérides et de lipoprotéines de manière concomitante.

Néanmoins, en raison de leur mécanisme d'action et du manque de preuve quant à leur efficacité sur la morbi-mortalité CV, les fibrates ne semblent pas être une option de choix pour les patients à risque RCV élevé ou souffrant uniquement d'une hypercholestérolémie isolée.

Ainsi, en répondant à une certaine catégorie de patients, la place de cette classe thérapeutique dans le schéma thérapeutique actuel semble une nouvelle fois être justifiée.

f. Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9)

- Mécanisme d'action^{(22) (24) (64)}

La protéine PCSK9 sécrétée par le foie et circulant dans le plasma est capable de se lier aux récepteurs au LDL pour réguler leur expression. En effet, une élévation de la protéine PCSK9 dans le plasma va favoriser sa fixation aux LDL-R présents à la surface des hépatocytes et cette liaison va promouvoir le catabolisme des LDL-R dans le foie au niveau du compartiment lysosomal. Dans ce sens, cette dégradation induite des récepteurs au LDL empêche leur recyclage physiologique à la surface des hépatocytes.

De plus, étant donné que les LDL-R sont les principaux récepteurs capables d'éliminer le LDL circulant, la réduction de leur expression à la surface des hépatocytes va induire une diminution de la filtration du LDL-C, via un mécanisme d'endocytose, par le foie et augmenter le taux de LDL-C plasmatique.

Face à ce constat, les médicaments anti-PCSK9 qui sont des anticorps monoclonaux humains vont agir en se fixant selon un haut niveau d'affinité et de manière spécifique aux protéines PCSK9 afin d'inhiber leur action. En effet, ils vont permettre une réduction du taux de protéines PCSK9 libres et disponibles pour se fixer aux LDL-R. Par conséquent, l'expression des LDL-R à la surface du foie est favorisée et les récepteurs au LDL initialement dégradés par l'action de la protéine PCSK9 seront recyclés pour favoriser la filtration du LDL-C plasmatique et diminuer le taux de cholestérol.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'expression du gène PCSK9 est régulée par le facteur de transcription SREBP-2. En effet, comme nous avons pu le souligner lors de l'étude du mécanisme d'action des statines, ce facteur de transcription régule également l'expression des LDL-R. C'est pourquoi, si les statines déclenchent la synthèse de plus de LDL-R, elles favorisent également la production et l'activité des protéines PCSK9 responsables de la dégradation des récepteurs.

Ainsi, avant d'étudier les indications thérapeutiques des anti-PCSK9, nous pouvons déjà noter que leur mécanisme d'action complète celui des statines et permet une meilleure régulation de l'expression de la protéine PCSK9.

- Aspects réglementaires et économiques

En 2018, les anticorps monoclonaux humains evolocumab et alirocumab sont les seuls médicaments appartenant à la nouvelle classe des médicaments anti-PCKS9 et bénéficient d'une AMM en France depuis 2015⁽⁹⁶⁾. Ces deux médicaments sont proposés par deux laboratoires pionniers dans le domaine des biotechnologies : Amgen et Sanofi.

Afin d'étudier plus en détails les aspects réglementaires et économiques des anti-PCKS9, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 15**).

Tableau 15 - Aspects réglementaires et économiques des médicaments anti-PCKS9 bénéficiant d'une AMM en France en 2018

DCI (Nom commercial)	Type de procédure et date de l'AMM	Posologie	Prix honoraires compris et taux de remboursement
Evolocumab 140 mg, solution injectable (Repatha® - Amgen) ⁽⁶¹⁾	Centralisée 2015 ⁽⁶¹⁾	De 140 mg à 420 mg toutes les deux semaines ⁽⁹⁷⁾	226,81 euros 65% ⁽⁹⁸⁾
Alirocumab 75 mg, solution injectable (Praluent® - Sanofi) ⁽⁹⁹⁾	Centralisée 2015 ⁽⁹⁹⁾	De 75 mg à 150 mg toutes les deux semaines ⁽¹⁰⁰⁾	589,25 euros 65% ⁽¹⁰¹⁾

D'un point de vue réglementaire, nous pouvons noter que ces deux anticorps monoclonaux humains sont très récents sur le marché du médicament hypolipémiant et sont enregistrés selon une procédure centralisée. En effet, en tant que médicaments dérivés des biotechnologies, l'evolocumab et l'alirocumab s'inscrivent dans le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée et bénéficient d'une AMM communautaire dans l'ensemble des pays membres de l'UE.

Ceci tend à souligner une utilisation satisfaisante et harmonisée de cette classe thérapeutique à travers les différents pays européens.

Par ailleurs, suite à l'adoption d'un avis positif par l'EMA, en mars 2018, relatif au dépôt d'une demande de révision du dossier d'AMM par le laboratoire Amgen, les indications thérapeutiques du médicament Repatha® ont été élargies partout en Europe⁽¹⁰²⁾.

Ainsi, malgré un accès très récent au marché du médicament, cette information tend à montrer qu'il est possible pour un laboratoire pharmaceutique de modifier de manière précoce l'AMM d'un médicament en utilisant les procédures réglementaires mises à sa disposition. Nous étudierons par la suite, de manière précise, les indications thérapeutiques revendiquées par le médicament Repatha®.

D'un point de vue économique, nous pouvons noter qu'il existe de grands écarts de prix entre cette nouvelle classe thérapeutique et les traitements hypolipémiants actuels. En effet, si le prix d'une boîte de statines est autour d'une dizaine d'euros, nous pouvons noter qu'un traitement à base d'anti-PCSK9 représente plusieurs centaines d'euros.

Néanmoins, il apparaît difficile de faire une comparaison entre les médicaments anti-PCSK9 et les autres traitements hypolipémiants car ils sont à ce jour les seuls médicaments issus des biotechnologies. Or, nous pouvons supposer que l'utilisation des technologies complexes de production des anticorps monoclonaux peut être à l'origine du coût élevé des médicaments anti-PCSK9.

De plus, si le taux de remboursement des anti-PCSK9 apparaît en premier lieu satisfaisant, nous pouvons souligner que ces médicaments sont remboursés à hauteur de 65% seulement pour une seule de leurs indications thérapeutiques. En effet, si nous nous intéressons de plus près au cas de l'évolocumab, d'après l'arrêté du 08 février 2018 établi par le Journal Officiel français, nous pouvons noter que seul le traitement de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes est actuellement remboursé⁽¹⁰³⁾. Or, à titre d'illustration, cette population représente seulement une centaine de patients en France⁽⁹⁶⁾.

Néanmoins, suite à son extension d'indication thérapeutique, découlant de la révision de son AMM en mars 2018, nous pouvons mettre en lumière que son service médical rendu a été réévalué en septembre 2018⁽¹⁰⁴⁾. À présent, le SMR apporté par Repatha®, évalué par la Commission de la transparence (CT), est notamment considéré comme important en association à un traitement hypolipémiant optimisé : « chez les patients adultes à très haut risque cardio-vasculaire, avec une hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent CV (prévention secondaire), et non contrôlée (LDL-C > 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose

maximale tolérée et chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse ».

Toutefois, selon la CT, nous pouvons noter que le SMR de l'evolocumab reste toujours insuffisant pour justifier une prise en charge, dans la population générale, des indications suivantes : « traitement de l'hypercholestérolémie primaire et des dyslipidémies mixtes ou des maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses établies chez les patients intolérants aux statines ou pour lesquels les statines sont contre-indiquées, les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipidémiant ou en prévention primaire »⁽¹⁰⁴⁾. Or, comme nous avons pu l'étudier au cours de cet exposé, le niveau de SMR impacte directement le taux de remboursement d'un médicament pour une indication donnée.

C'est pourquoi, dans le futur, à la vue de l'évolution de son SMR et afin de mieux correspondre à la mise à jour de ses indications thérapeutiques, nous pouvons suggérer une possible réévaluation, voire un élargissement, des modalités de remboursement des indications thérapeutiques de Repatha® en France⁽⁹⁶⁾.

Par ailleurs, si nous avons pu constater que le prix des médicaments anti-PCSK9 était élevé, nous pouvons toutefois noter qu'il présente un schéma thérapeutique avantageux limitant la fréquence de prise du traitement. En effet, cette classe thérapeutique possède une longue demi-vie, allant de 17 à 20 jours pour l'alirocumab et de 11 à 17 jours pour l'evolocumab, favorable à une injection sous cutanée toutes les deux semaines avec la possibilité de personnaliser le schéma thérapeutique selon les caractéristiques individuelles du patient et notamment en fonction de la cible thérapeutique souhaitée⁽²²⁾.

Ainsi, si d'un point vue réglementaire les anti-PCSK9 semblent être adaptés à la politique d'harmonisation en matière de santé souhaitée par les pays européens, nous pouvons noter que leur coût économique apparaît comme un véritable frein allant à l'encontre des politiques de réduction des dépenses de santé mises en place en Europe. En effet, malgré une réévaluation positive de leur SMR, à l'heure actuelle, les anti-PCSK9 sont environ 6 fois plus chers que les statines et seule une sous-catégorie de patients peut être remboursée⁽⁹⁶⁾.

Par conséquent, malgré une évolution réglementaire et économique encourageante, ces informations tendent à renforcer l'absence des anti-PCSK9 dans le schéma actuel de prise en charge de l'hypercholestérolémie.

- Indications thérapeutiques, effets indésirables et contre-indications

Comme précisé en introduction, les médicaments anti-PCSK9 sont de nouveaux médicaments dont la place dans l'arsenal thérapeutique des hypolipémiants reste à définir. Néanmoins, dans le cadre de cet exposé, en prenant en compte leur mécanisme d'action et en s'appuyant sur la modification récente de l'AMM de Repatha®, nous prendrons le parti de les considérer comme une nouvelle classe thérapeutique potentiellement indiquée en seconde intention dans les hypercholestérolémies.

Comme les statines, nous étudierons plus en détails les essais cliniques ayant mis en lumière leurs bénéfices thérapeutiques afin de justifier notre approche.

Afin d'étudier plus en détails le RCP des médicaments anti-PCSK9, intéressons-nous de plus près au tableau suivant (**Tableau 16**).

Tableau 16 - Indications thérapeutiques abrégées des médicaments anti-PCSK9 bénéficiant d'une AMM en France en 2018

Evolocumab 140mg (Repatha® - Amgen)⁽⁹⁷⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Traitement de l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte :</p> <p>En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ;</p> <p>Ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote : Traitement de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.</p> <p>Maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire, nouvelle indication) : Traitement chez les adultes présentant une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardio-vasculaire en diminuant le taux de LDL-C :</p> <p>En association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ;</p> <p>Ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p>

Alirocumab 75mg (Praluent® - Sanofi)⁽¹⁰⁰⁾	
Indications thérapeutiques	<p>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Traitement de l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte :</p> <p>En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ;</p> <p>Ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p>L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires n'a pas encore été déterminé.</p>

Face à ces données, nous pouvons noter que les indications thérapeutiques proposées par les anti-PCSK9 sont larges et proches de celles des statines. En effet, tout en se plaçant dans une logique d'association aux statines ou à une autre alternative hypolipémiante, nous pouvons noter que les indications thérapeutiques des anti-PCSK9 permettent une prise en charge du patient souffrant d'hypercholestérolémie essentielle (IIa) et mixte (IIb). Dans ce sens, si nous regardons de plus près le RCP de l'evolocumab, nous pouvons noter que ce médicament est également indiqué dans le cadre d'une hypercholestérolémie familiale homozygote et se positionne, depuis l'obtention d'une nouvelle indication, dans une logique de prévention secondaire chez les patients ayant une maladie CV bien établie pour lesquels l'action des statines est insuffisante.

De plus, grâce à leur mécanisme d'action, en agissant de manière synergique avec les statines de manière à contrebalancer leurs effets sur l'expression de la protéine PCSK9, les anti-PCSK9 peuvent renforcer leurs actions sur le taux de LDL-C et potentiellement résoudre les cas d'impasse thérapeutique chez les patients présentant un taux de LDL-C très élevé⁽²²⁾. En effet, leur mécanisme d'action leur permet de réduire de manière efficace le taux de LDL-C chez tous les patients dont le génome est capable d'exprimer des récepteurs au LDL à la surface des hépatocytes. Or, cette caractéristique représente la majorité des patients parmi lesquels sont inclus ceux souffrant d'une hypercholestérolémie familiale dont l'expression des LDL-R fonctionnels à la surface des hépatocytes peut être perturbée⁽²⁴⁾.

Par ailleurs, en étant administrée par injection, cette classe thérapeutique présente l'avantage de ne pas induire d'interactions médicamenteuses avec les médicaments pris par voie orale. En effet, comme les anti-PCSK9 ne peuvent pas moduler les voies métaboliques des autres médicaments, ils ne présentent aucune action néfaste sur leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques⁽²⁴⁾. C'est pourquoi, quand les anti-PCSK9 sont associés à une statine, leur prise ne requière pas d'ajustement des doses de statines⁽²²⁾.

Néanmoins, malgré cet avantage notable et utile lors de leur combinaison avec un traitement à base de statines, comme tout médicament, ils peuvent provoquer des effets indésirables. En effet, le plus fréquemment, ils peuvent induire des symptômes pseudo-grippaux voire une sensation d'irritation ou des démangeaisons au niveau du site d'injection⁽²⁴⁾.

Ainsi, même si la place des anti-PCSK9 dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypercholestérolémie isolée et des dyslipidémies mixtes reste à définir, d'un point de vue clinique, nous pouvons considérer que les anticorps monoclonaux humains sont porteurs d'espoir et semblent capables d'adresser les besoins des patients non couverts par les statines. En effet, les patients avec un niveau de risque CV très élevé, tels que ceux ayant des antécédents CV ou souffrant d'une hypercholestérolémie familiale, avec des niveaux de LDL-C au-dessus de la cible thérapeutique souhaitée malgré la mise en place d'un traitement de première ou de seconde ligne aux doses maximales tolérées ou encore les patients intolérants aux statines semblent être de bons candidats pour bénéficier de cette nouvelle classe thérapeutique^{(24) (105)}.

En outre, si nous nous intéressons en particulier à l'evolocumab, cette analyse est directement en lien avec la réévaluation récente de son service médical rendu. En effet, en considérant le SMR comme important en association à un traitement hypolipémiant optimisé : « chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec une hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent CV (prévention secondaire), et non contrôlée (LDL-C > 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée et chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse », nous pouvons noter que le jugement de la Commission de la transparence est en partie alignée aux potentiels thérapeutiques des anti-PCSK9⁽¹⁰⁴⁾. De plus, le remboursement de Repatha® en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote semble lui aussi être en accord avec ses potentiels cliniques⁽¹⁰³⁾.

En revanche, ni les conclusions récentes de la Commission de la transparence ni les politiques de remboursement actuelles des anticorps monoclonaux humains ne semblent indiquer une prise en compte de leur potentiel thérapeutique dans le cadre d'une intolérance ou d'une contre-indication aux statines.

Par conséquent, en tenant compte de tous ces éléments, nous pourrions suggérer un positionnement des médicaments anti-PCSK9 en seconde ligne d'intention et en association avec un autre traitement hypolipémiant telles que les statines au sein de l'arsenal thérapeutique actuel.

Par ailleurs, à l'image de la nouvelle indication revendiquée par Repatha® relative à la prévention secondaire du RCV, en étudiant les recommandations européennes actuelles, nous pouvons souligner qu'au-delà de l'objectif principal de faire diminuer le taux de LDL-C circulant, il est également important de prévenir le risque cardiovasculaire. En effet, l'indication relative à la prévention des événements CV et la diminution de la morbi-mortalité CV impacte directement la place d'un médicament dans la stratégie de prise en charge du patient et conditionne indirectement son accès aux patients.

5. Zoom sur les bénéfices cliniques des leaders d'aujourd'hui et des acteurs de demain

a. Focus sur les statines

Comme nous l'avons déjà souligné, les statines offrent le meilleur rapport coût-efficacité et se présentent comme les leaders dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie selon le schéma thérapeutique actuel recommandé à l'échelle européenne⁽²⁵⁾. En effet, en 2018, après plus de 30 ans sur le marché européen, les statines restent l'option thérapeutique de premier choix dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie notamment grâce à un large spectre d'indications thérapeutiques et des effets pléthoriques allant bien au-delà de l'abaissement du taux de LDL-C⁽⁷⁷⁾.

Ainsi, afin de mieux comprendre leur place dans la stratégie thérapeutique actuelle, intéressons-nous de plus près aux études cliniques ayant démontré les bénéfices cliniques et la sécurité des statines.

En étant prescrites de manière ubiquitaire depuis plusieurs décennies, les statines ont fait l'objet de nombreuses études cliniques ayant pour but d'apporter un niveau de preuve suffisant à leur utilisation, tant en prévention primaire que secondaire des maladies cardio-vasculaires, et de démontrer leur sécurité^{(106) (107)}.

D'une part, si nous nous intéressons aux essais cliniques relatifs à la prévention primaire, nous pouvons observer qu'il en existe deux dont la place est fondamentale : l'étude WOSCOPS et l'étude AFCAPS/TextCAPS.

- L'étude WOSCOPS :

Elle est la première étude clinique, en double aveugle, réalisée en utilisant la pravastatine pour étudier la prévention primaire chez le sujet souffrant d'hypercholestérolémie (LDL-C = 1,92 g/l). 6 595 hommes écossais âgés de 45 à 64 ans et hypercholestérolémiques ont participé à cette étude dont le suivi a duré 5 ans. À l'issue de cette période, une diminution de 26 % du LDL-cholestérol et de 20 % du cholestérol total, un tarissement de 31% de la fréquence des événements CV non fatals, et une réduction de 32% de la mortalité cardio-vasculaire et de 22 % de la mortalité totale ont été observés⁽¹⁰⁷⁾.

Or, si l'étude WOSCOPS a initialement duré 5 ans, des résultats à plus long terme ont continué d'être recueillis. En effet, chez les patients suivis pour une durée additionnelle de 15 ans, il a été démontré que la pravastatine permettait une réduction dans la durée de la mortalité totale, de la mortalité CV et des événements CV. Dans ce sens, plus de 20 ans après le début de l'essai clinique, ces effets bénéfiques ont contribué à une diminution de 18% des hospitalisations quel que soit le type d'évènement CV⁽¹⁰⁶⁾.

Par conséquent, l'étude WOSCOPS apparaît comme un véritable vivier de données cliniques fournissant un niveau de preuve élevé en faveur de l'utilisation des statines. Par cette étude, les statines démontrent des effets bénéfiques et un profil de sécurité élevé à long terme.

- L'étude AFCAPS/TexCAPS :

En utilisant la lovastatine, une statine non commercialisée en France, cet essai clinique mené aux États-Unis présente l'avantage d'avoir étudié une population plus diversifiée souffrant d'une hypercholestérolémie (LDL-C \approx 1,37 g/l) et à faible risque cardiovasculaire en apportant notamment des résultats cliniques pour les femmes (15 % soit 997 femmes âgées de 55 à 73 ans) et les sujets âgés (21 % âgés de plus de 65 ans). Comme l'étude WOSCOPS, cette étude sur 6 605 sujets a duré environ 5 ans et a permis de renforcer le niveau de preuve des statines en matière de prévention primaire. En effet, en utilisant la lovastatine, l'étude clinique a démontré la diminution de 37% des accidents coronariens majeurs (dont une réduction de 40 % de l'incidence des infarctus) et avec une réduction de 25 % en moyenne du LDL cholestérol⁽¹⁰⁷⁾.

De plus, si nous nous intéressons aux essais cliniques relatifs à la prévention secondaire, c'est-à-dire chez le sujet ayant déjà des antécédents CV, nous pouvons observer qu'il en existe deux majeurs : l'étude 4S et l'étude LIPID.

- L'étude 4S :

Elle correspond à un essai clinique randomisé multicentrique, en double aveugle, utilisant la simvastatine et portant sur 4 444 hommes et femmes âgés de 35 à 70 ans, présentant des antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde, et souffrant d'une cholestérolémie isolée modérément élevée (cholestérol total = 2,1 à 3,1 g/l) après 8 semaines d'un régime adapté. De plus, les patients participants ont été rigoureusement sélectionnés afin que l'étude soit principalement focalisée sur la prévention secondaire du RCV chez les sujets hypercholestérolémiques ayant un risque plus faible que celui rencontré après un infarctus du myocarde. En effet, les

sujets présentant un dysfonctionnement myocardique important ou nécessitant un traitement médicamenteux pour insuffisance cardiaque ont été exclus. Les patients souffrant d'hypertriglycémie ont également été exclus.

Ainsi, à la suite de cette étude, la simvastatine est devenue la première statine à démontrer un bénéfice clinique, chez les sujets avec des antécédents CV, en termes de morbi-mortalité CV. En effet, au-delà de diminuer de 25% la cholestérolémie totale de 25 % et de 35% le LDL cholestérol ou d'augmenter de 8% le HDL cholestérol, cet essai clinique a mis en lumière un impact significatif sur la morbi-mortalité globale et cardiovasculaire indépendant de la cholestérolémie initiale et persistant dans la durée⁽¹⁰⁷⁾.

- L'étude LIPID :

Cet essai clinique utilisant la pravastatine a été mené chez 9 014 patients australiens et néo-zélandais avec des antécédents CV tels qu'un infarctus du myocarde, 75 % des sujets, ou un angor. Les critères d'inclusion comprenaient une hypercholestérolémie isolée (cholestérol total = 1,55 à 2,71 g/l), des antécédents CV dans les 3 à 36 mois avant l'inclusion (avec stratification sur ce critère) et un âge compris entre 31 et 75 ans. Par ailleurs, les critères d'exclusion, très proches de ceux établis pour l'essai 4S, englobaient l'existence d'une insuffisance cardiaque, d'une triglycémie, d'une pathologie rénale ou hépatique, et l'utilisation d'autres médicaments hypolipémiants. Ainsi, au terme d'un suivi d'environ 5 ans, l'utilisation de la pravastatine a démontré une diminution de 23% de la mortalité totale et de 24% de la mortalité coronarienne de 24 %⁽¹⁰⁷⁾.

Par conséquent, de manière globale, ces essais cliniques ont permis de mettre en lumière une diminution dose-dépendante du LDL-C de 25 à 60 %, une augmentation du HDL-C de 5 à 12 % et une diminution des triglycérides de 15 à 30 %⁽⁶³⁾.

De plus, parmi les études cliniques réalisées, une quinzaine utilisant différentes statines et portant notamment sur la régression de la plaque d'athérome ont également permis de mettre en lumière les effets bénéfiques des statines au-delà de leurs actions sur le profil lipidique du patient. En effet, quelles que soient les statines étudiées, les résultats de ces études permettent de souligner leur effet stabilisateur sur la plaque d'athérome et l'existence d'une relation majeure entre la stabilité de la plaque d'athérome et la morbi-mortalité coronarienne pouvant être réduite entre 40 et 70%⁽¹⁰⁷⁾.

Par ailleurs, si les statines sont capables de stabiliser les plaques d'athérome, elles peuvent aussi réduire l'activation plaquettaire et le mécanisme inflammatoire chronique à l'origine de la prolifération et de l'instabilité accrues des plaques, ou encore réduire l'effet thrombogène des plaques, lui-même étant souvent à l'origine des symptômes cardio-vasculaires, et présentent de vastes bénéfices incluant une action anticoagulante, vasodilatatrice ou réductrice des médiateurs de l'inflammation⁽⁷⁷⁾.

L'ensemble de ces études et leurs résultats tendent à renforcer la place des statines en tant que leaders dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du patient à risque CV⁽¹⁰⁶⁾. Dans ce sens et en accord avec les recommandations européennes actuelles, si nous nous intéressons de plus près à leur sécurité dans le temps, nous pouvons noter que l'ajout des myopathies nécrosantes, en 2015, dans les résumés des caractéristiques des produits et des notices d'information destinées aux patients, pour l'ensemble des produits contenant une statine, n'a pas impacté leur place de leader⁽¹⁰⁸⁾.

Néanmoins, il est important de souligner que le degré de réduction du taux de LDL-C est dose dépendant, qu'il peut varier d'une statine à l'autre et être lié à des caractéristiques individuelles. En effet, pour une même dose de statines, il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réduction du taux de LDL-C⁽²⁴⁾.

Ainsi, en gardant en tête les cas de patients en échec thérapeutique malgré le suivi d'un traitement hypolipémiant optimisé, cette information tend à renforcer l'idée qu'il est nécessaire de se tourner vers de nouvelles thérapeutiques ayant une action sur le génome humain et capables de corriger les déséquilibres liés à des mutations génétiques.

b. Focus sur les médicaments anti-PCSK9

L'histoire des médicaments anti-PCSK9 débute en 2003 avec la découverte d'une 3^{ème} cause d'hypercholestérolémie familiale autosomale dominante dans des familles présentant un phénotype caractéristique mais sans mutation sur les gènes du récepteur au LDL ni de l'apoprotéine B⁽⁶⁴⁾. Dans ce cas, la mutation responsable de l'HF se situe sur le gène codant pour la protéine PCSK-9 et cette découverte met en lumière qu'une surexpression de la protéine PCSK-9 entraîne directement une dégradation accrue des récepteurs au LDL aboutissant in fine à une hypercholestérolémie⁽⁷⁷⁾.

Avec cette découverte, les laboratoires pharmaceutiques ont rapidement mesuré le potentiel thérapeutique des médicaments anti-PCSK9 et ont concentré leurs efforts afin de lancer les premiers anticorps monoclonaux humains, Repatha[®] et Praluent[®], sur le marché européen en 2015⁽⁹⁶⁾. En effet, environ 10 ans après la découverte des mutations sur le gène des anti-PCSK2, deux médicaments aux indications thérapeutiques plus ou moins larges sont disponibles en Europe afin de compléter l'arsenal thérapeutique actuel.

Néanmoins, comme nous avons pu le voir précédemment, ces médicaments peinent à détrôner les statines et cherchent encore à obtenir leur place dans les recommandations européennes pour la prise en charge des hypercholestérolémies. De plus, nous pouvons souligner que le développement fulgurant de ces médicaments est le fruit de nombreuses études cliniques ayant pour but de prouver leur efficacité et leur sécurité. En effet, dès le dépôt de leur dossier d'AMM, en raison de leur action sur le génome pouvant potentiellement entraîner des taux de LDL-C si bas qu'ils pourraient engendrer des problèmes métaboliques voire neurocognitifs, les laboratoires Amgen et Sanofi ont proposé des études cliniques robustes leur permettant d'obtenir chacun une AMM via une procédure d'enregistrement centralisée au sein de l'UE⁽⁷⁷⁾.

Ainsi, à l'heure actuelle, malgré une entrée plutôt complexe sur le marché européen en raison d'un prix élevé et d'une restriction au niveau de leur remboursement, les médicaments anti-PCSK9 ont dépassé le stade de l'AMM initiale. En effet, comme nous avons pu le souligner, Repatha[®] comporte déjà une extension d'indication englobant la prévention secondaire du risque cardio-vasculaire⁽¹⁰⁴⁾.

C'est pourquoi, face à ce nouveau souffle porteur d'espoir pour les patients et afin de mieux comprendre l'évolution actuelle des anti-PCSK9, intéressons-nous de plus près aux études cliniques ayant démontrées leurs bénéfices cliniques et leur sécurité.

De nombreuses études cliniques, suivant différents protocoles allant de la monothérapie comparative à la combinaison avec les traitements hypolipémiant usuels, ont permis d'évaluer à la fois l'efficacité et la tolérance des anti-PCSK9. En effet, nous pouvons notamment citer les programmes PROFICIO, pour l'evolocumab, comprenant plus de vingt études cliniques portant sur environ 30 000 patients ou encore le programme ODYSSEY, pour l'alirocumab, couvrant plus de dix études cliniques portant sur plus de 22 000 patients⁽⁶⁴⁾.

Or, avant de nous intéresser plus en détails aux résultats de certains de ces essais cliniques, nous pouvons déjà mettre en lumière que les laboratoires Amgen et Sanofi ont concentré leurs efforts sur les catégories de patients pour lesquels les cibles thérapeutiques, c'est-à-dire les taux de LDL-C, ne sont pas atteintes malgré un traitement hypolipémiant. En effet, toutes les études cliniques ayant pour but d'évaluer le comportement clinique des anti-PCSK9 ont été en priorité menées sur les patients souffrants d'une HF hétérozygote voire homozygote, sur les patients intolérants aux statines et sur les patients à risque CV très élevé étant dans une impasse thérapeutique.

Ainsi, si nous regardons plus en détails, les études ODYSSEY MONO, MENDEL-2 ou GAUSS-2 étudiant l'efficacité des anti-PCSK9 en monothérapie, nous pouvons noter que les taux de LDL-C sont réduits de manière très significative soit d'environ 40% par rapport au traitement par l'ézétimibe⁽⁶⁴⁾. Aussi, les anti-PCSK9 pris en combinaison avec une statine, comme dans les études LAPLACE-2, DESCARTES ou RUTHERFORD-2, permettent également une réduction drastique du LDL-C pouvant atteindre les 75% par rapport au placebo et favorisent une augmentation entre 4 et 10% du taux de HDL-C⁽⁶⁴⁾. C'est pourquoi, qu'ils soient pris en monothérapie ou en association avec un traitement hypolipémiant, à ce stade de notre exposé nous pouvons noter que les anti-PCSK9 présentent un potentiel thérapeutique certain pouvant contribuer à atteindre la valeur cible souhaitée par le patient à RCV.

De plus, si les résultats en matière d'efficacité sont porteurs d'espoir, il est également important d'étudier la tolérance et la sécurité de ces médicaments dans la durée. Dans

ce sens, les études ODYSSEY LONG TERM et OSLER-2 ont été mises en place et ont permis de démontrer que les effets secondaires observés, quelle que soit leur gravité, présentaient la même fréquence entre les groupes placebo et les groupes traités. Seules quelques réactions cutanées au niveau du site d'injection ont pu être relevées de manière prépondérante chez les sujets traités par l'anticorps⁽⁶⁴⁾.

Enfin, comme nous l'avons déjà précisé, il est également très important pour un médicament hypolipémiant de démontrer son action sur la morbi-mortalité CV et notamment de réduire le risque CV. En effet, ce type d'action permet un élargissement du panel d'indications thérapeutiques, une diversification de la population traitée et surtout favorise l'insertion d'un médicament dans les recommandations de prise en charge de l'hypercholestérolémie.

Ainsi, en parallèle des études de sécurité menées au long terme, jusqu'à 52 semaines de suivi, les laboratoires pharmaceutiques ont étudié le comportement des anti-PCSK9 sur l'incidence des événements cardio-vasculaires. Dans ce sens, les essais cliniques ODYSSEY LONG TERM et OSLER-2 ont également prouvé qu'au-delà de posséder un profil de sécurité bien établi, les médicaments anti-PCSK9 pris de manière concomitante avec une statine à dose maximale tolérée pouvaient réduire à hauteur de 64% l'incidence des événements CV à un an⁽⁶⁴⁾.

Toutefois, si ces études dites de « long terme » d'une durée d'environ un an ont permis de mettre en lumière des résultats encourageant en matière de prévention CV, à ce stade, celles-ci n'ont pas abouti à une extension d'indication dans ce sens pour les médicaments anti-PCSK9. En effet, Repatha® a récemment obtenu une nouvelle indication dans le cas d'une maladie cardio-vasculaire athérosclérose établie grâce à des résultats cliniques relatifs à un réel suivi à long terme de quatre ans⁽¹⁰⁵⁾.

Les récentes études cliniques FOURIER, utilisant l'evolocumab et portant sur 22 500 patients, et ODYSSEY OUTCOMES, utilisant l'alirocumab et incluant 18 000 patients, ont été un véritable tournant pour les médicaments anti-PCSK9 dans le domaine de la réduction du risque CV⁽⁶⁴⁾. En effet, au-delà d'être à l'origine d'une extension d'indication pour Repatha®, les résultats cliniques apportés par ces études ont été synonymes d'un foisonnement scientifique à la suite duquel de nouvelles lignes directives en matière de prise en charge du patient hypercholestérolémique semblent se dessiner⁽¹⁰⁵⁾. En effet, en démontrant de significatifs bénéfices cliniques chez les patients à haut risque CV, telle qu'une réduction du taux de LDL-C de 59% contribuant

à une baisse du risque d'évènements CV majeurs (réduction du risque relatif de 15%), les récentes études sur les anti-PCSK9 ont agité la sphère scientifique européenne⁽¹⁰⁵⁾. Dans ce sens, celle-ci suggère à présent leur utilisation, en seconde ligne d'intention, à la fois chez les patients présentant des antécédents CV et chez les sujets souffrant d'une HF, sans antécédents CV, sous un traitement à base de statine à la dose maximale tolérée, se trouvant dans une impasse thérapeutique (**Figure 21** et **Figure 22**).

Figure 21 - Arbre décisionnel relatif à l'utilisation des médicaments anti-PCSK9 chez les patients souffrant d'une maladie cardio-vasculaire établie⁽¹⁰⁵⁾

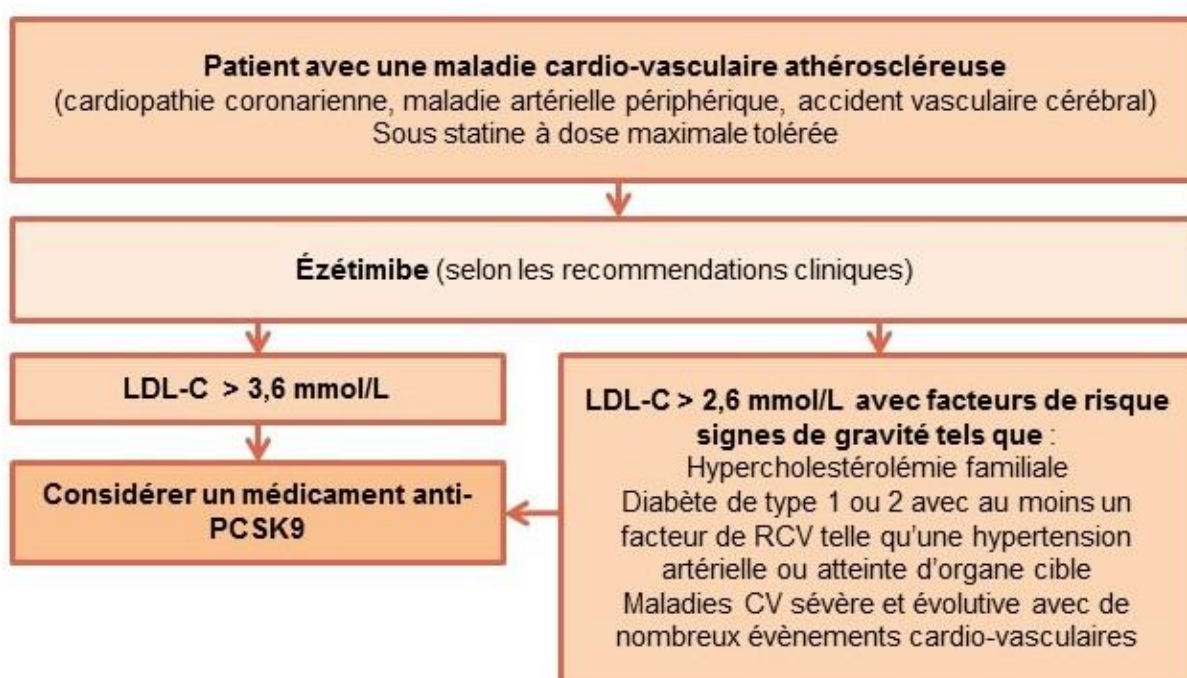
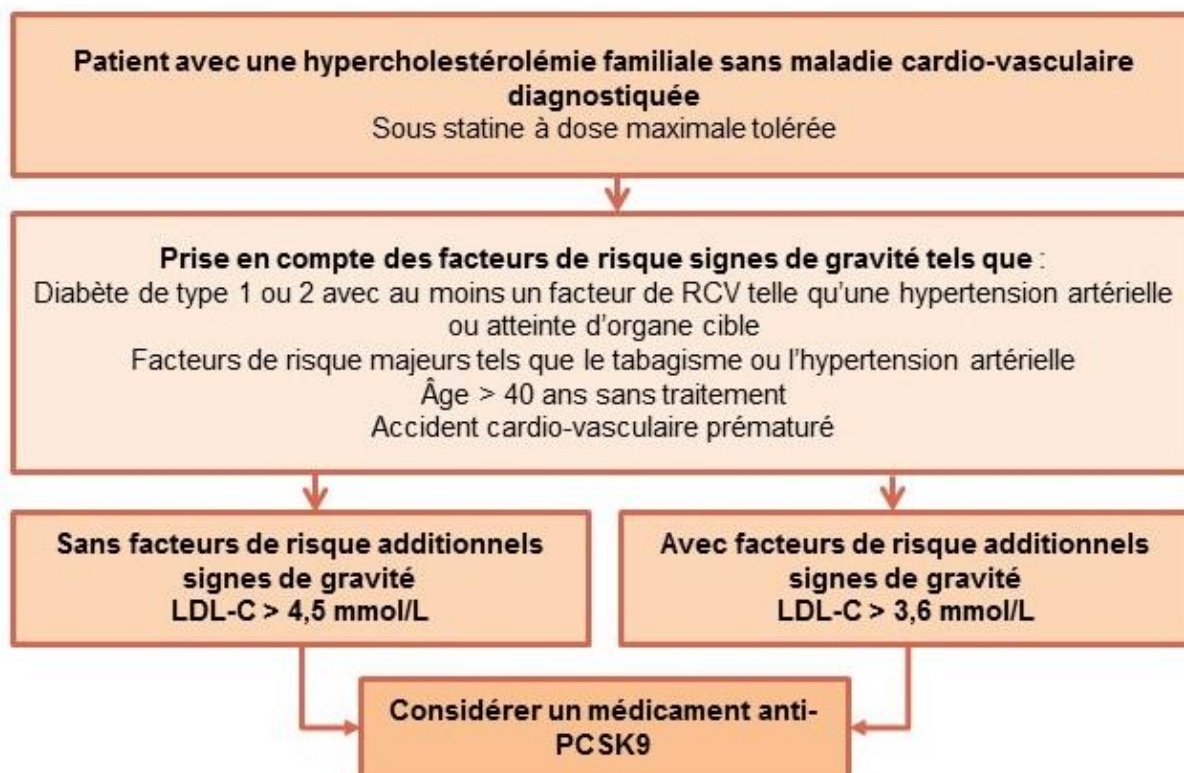


Figure 22 - Arbre décisionnel relatif à l'utilisation des médicaments anti-PCSK9 chez les patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale sans maladie cardio-vasculaire établie⁽¹⁰⁵⁾



Ainsi, même si la place des anti-PCSK9 est en cours de définition par les autorités de santé européennes, nous pouvons noter que ces dernières propositions cliniques suggérées par la communauté scientifique sont en adéquation avec les indications thérapeutiques revendiquées par les anti-PCSK9.

Enfin, même si ces médicaments ne sont pas aussi lucratifs qu'espéré par les laboratoires Amgen et Sanofi, ces deux compagnies se livrent une réelle bataille juridique sur fond de brevet afin d'obtenir le monopole des médicaments anti-PCSK9⁽⁹⁶⁾. Or, si cette bataille à première vue est bien loin de la prise en charge du patient, elle démontre que ces anticorps monoclonaux humains sont une alternative thérapeutique à fort potentiel pour lesquels les laboratoires sont prêts à investir afin de les implanter de manière durable et ouvrir le champ d'une nouvelle aire pour le marché du médicament hypolipémiant.

CONCLUSION

Notre étude des maladies cardio-vasculaires en Europe nous a permis de mettre en évidence une question de santé publique majeure à laquelle l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne doit répondre. En effet, s'il existe des disparités nationales au sein des données épidémiologiques et économiques, à l'échelle européenne, nous pouvons affirmer avec certitude qu'une prise en charge satisfaisante de l'ensemble des patients hypercholestérolémiques s'inscrit dans une politique commune où la prévention joue un rôle primordial.

De plus, contrairement à d'autres pathologies, les dyslipidémies athérogènes sont des maladies le plus souvent asymptomatiques où les premiers symptômes arrivent de manière tardive quand le patient présente déjà des complications cardio-vasculaires. C'est pourquoi, dans une logique d'information et pour répondre à ce nouveau challenge, de nombreuses campagnes de prévention à l'échelle nationale et au niveau européen ont été mises en place. Néanmoins, face à une morbi-mortalité encore trop élevée, nous pouvons nous demander si des efforts restent à faire dans ce domaine. En effet, dans le cas des hypercholestérolémies non familiales en particulier, il apparaît essentiel de contribuer à une prise de conscience collective où chaque individu est acteur de sa propre santé et où les gouvernements prennent aussi leurs responsabilités.

Ainsi, il semble fondamental de continuer à promouvoir l'exercice physique et une alimentation saine afin d'éviter la mise en place d'un traitement hypolipémiant de « confort » ou d'agir auprès des industries agro-alimentaires en proposant l'instauration d'un système de taxes sur les boissons sucrées ou les produits gras.

De plus, cet exposé nous a permis de souligner que derrière les termes « maladies cardio-vasculaire » et « dyslipidémies athérogènes » se cachent de multiples pathologies aux origines différentes mais également de nombreux groupes de patients tels que ceux souffrant d'une hypercholestérolémie familiale d'origine génétique. Dans ce sens, nous avons pu constater qu'il existe différents niveaux de risque cardio-vasculaire associés à ces dyslipidémies selon lesquels les patients présentent différents besoins.

C'est pourquoi, avec des cibles thérapeutiques ou taux de LDL-C pouvant fluctuer d'un patient à l'autre, il apparaît essentiel de proposer des traitements hypolipémiants adaptés à l'ensemble des groupes de patients.

Avec cette perspective en tête, notre étude des dyslipidémies athérogènes et notamment des hypercholestérolémies, nous a permis de nous intéresser aux différents médicaments bénéficiant d'une AMM en Europe.

En 2018, nous pouvons affirmer que les statines restent les leaders sur le marché du médicament hypolipémiant. En effet, qu'elles soient sous forme de médicaments princeps ou de génériques, elles apparaissent 30 ans après leur mise sur le marché comme l'option thérapeutique présentant le meilleur coût-efficacité et proposant le plus large panel d'indications thérapeutiques selon un niveau de preuve très élevé. Or, nous pouvons rappeler que dans un contexte économique en faveur d'une réduction des dépenses de santé, posséder un tel rapport coût-efficacité semble être un argument en faveur des statines.

Néanmoins, malgré qu'elles soient prescrites en première ligne d'intention selon les recommandations européennes actuelles, nous avons pu noter que les statines ne répondaient pas toujours de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients souffrant d'hypercholestérolémie. En effet, pour les patients hypercholestérolémiques à risque élevé présentant des antécédents CV, les sujets souffrant d'une HFHe ou HFHo ou encore pour les patients présentant une intolérance ou contre-indication aux statines, cette classe de médicaments ne permet pas de contrôler de manière optimale le taux de LDL-C et de réduire suffisamment le risque CV. Face à ce constat, les recommandations actuelles préconisent l'emploi de médicaments de seconde intention ayant pour but de compléter l'action des statines voire de les remplacer si le patient est intolérant à ces dernières.

Ainsi, au cours de cet exposé, nous avons pu notamment nous intéresser à l'ézétimibe, la colestyramine ou encore les fibrates. Néanmoins, en raison de leurs mécanismes d'action, nous avons pu noter qu'ils ne répondaient pas toujours de manière adaptée à certains groupes de patients pour lesquels il est nécessaire d'avoir une action directe sur les récepteurs au LDL permettant une réduction efficace et suffisante du taux de LDL-C.

C'est pourquoi, bien qu'ils ne soient pas encore ouvertement cités dans le schéma thérapeutique actuel, en raison de leur mécanisme d'action à l'origine de nombreux bénéfices cliniques, les médicaments anti-PCSK9 apparaissent comme une alternative thérapeutique d'avenir. En effet, selon les dernières réflexions de la communauté scientifique, elles pourraient s'inscrire dans une logique d'association

aux statines ou autre traitement hypolipémiant adapté afin de traiter l'hypercholestérolémie présente chez les sujets ayant des antécédents CV ou souffrant d'HF pour lesquels les valeurs cibles souhaitées ne sont pas atteintes.

Toutefois, malgré ses nombreux bénéfices cliniques, en raison d'un coût très élevé par comparaison aux autres traitements hypolipémiants, cette nouvelle thérapeutique peine à trouver sa place. En effet, si nous prenons le cas de Repatha[®], en France, nous avons pu constater que ce médicament n'avait pour le moment qu'une seule indication remboursée dans le cadre d'une HFHo qui reste une maladie invasive mais très rare.

Or, avec la revue de son service médical rendu, nous pouvons espérer une réévaluation de son remboursement et envisager une définition de leur place dans la stratégie thérapeutique actuelle. Cependant, si la prise en charge des patients à risque souffrant d'antécédents CV ou d'une HF semblent évoluer, ces espoirs restent mitigés pour les patients intolérants aux statines ou pour lesquels celles-ci sont contre-indiquées car aucune révision des recommandations thérapeutiques ne semble avoir été envisagée pour ces groupes de patients.

Par ailleurs, la notion de coût du médicament, très importante pour les nouvelles classes thérapeutiques, soulève la question de l'accès aux médicaments par l'ensemble des patients en Europe. En effet, s'il existe un cadre réglementaire bien défini pour la mise sur le marché des médicaments, nous avons pu constater que seule la procédure européenne centralisée était garante d'une AMM communautaire et harmonisée dans la durée. Or, malgré l'obtention d'une AMM, cet exposé a mis en lumière que l'accès au patient était également déterminé par des organismes en charge de la fixation des prix et des taux de remboursement des médicaments à l'échelle nationale.

De plus, dans un contexte de réduction des coûts de dépenses de santé selon lequel se développe des études coût-efficacité et face à la réticence de certains organismes d'évaluation comme le NICE à rembourser les médicaments biologiques jugés trop onéreux, nous pouvons nous demander si le positionnement actuel des organismes « payeurs » est aligné avec l'évolution du monde du médicament.

Ainsi, au-delà d'une révision possible du schéma de prise en charge actuel des dyslipidémies, il serait également intéressant de constater au cours du temps une évolution et une harmonisation de ces organismes afin de garantir un accès communautaire aux médicaments de demain.

Par ailleurs, en étudiant le mécanisme de l'athérosclérose et les facteurs de risque cardio-vasculaires, nous avons pu noter que les maladies cardio-vasculaires étaient des pathologies multifactorielles où de nombreux leviers peuvent être actionnés.

C'est pourquoi, si notre exposé s'est intéressé en particulier aux dyslipidémies athérogènes pour lesquelles l'hypercholestérolémie joue un rôle majeur, il ne faut pas pour autant oublier le pouvoir des autres facteurs de risque.

Enfin, si les médicaments anti-PCSK9 représentent un réel avenir et insufflent une nouvelle dynamique dans le monde du médicament hypolipémiant, il est important de garder en mémoire que seul 1% des HF sont liées à une mutation du gène codant pour la protéine PCSK9. En effet, derrière les hypercholestérolémies familiales résident différentes mutations génétiques et cet exposé tend à nous montrer qu'une seule molécule n'est pas capable de répondre aux besoins de l'ensemble des patients.

Ainsi, il est nécessaire de continuer à étudier le génome humain afin de se diriger vers la médecine personnalisée grâce à laquelle nous pourrions découvrir de nouvelles alternatives thérapeutiques capables de traiter l'ensemble des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7 nov 2016;37(42):3232-45.
2. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>
3. Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-97.
4. Fauvel J. 129 - II DYSLIPIDEMIES ATHEROGENES [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/polycop/129_2_poly_Dyslipidemies_atherogenes.pdf
5. Vogler S, Martikainen J. Pharmaceutical Pricing in Europe. In: *Pharmaceutical Prices in the 21st Century* [Internet]. 2014. p. 343-70. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Sabine_Vogler/publication/271531860_Pharmaceutical_Pricing_in_Europe/links/556ac58d08aeccd7773a043c/Pharmaceutical-Pricing-in-Europe.pdf
6. Chiffres clés de l'Europe - Edition 2017 [Internet]. Eurostat; 2017. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/8556141/KS-EI-17-001-FR-N.pdf/e7fe441d-4058-460d-9b64-b46e97d65629>
7. Le PIB par habitant des pays de l'UE [Internet]. Toute l'Europe.eu. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/actualite/le-pib-par-habitant-des-pays-de-l-ue.html>
8. Population structure and ageing [Internet]. Eurostat - Statistics Explained. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing
9. La population de l'Union européenne [Internet]. Toute l'Europe.eu. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/actualite/la-population-de-l-union-europeenne.html>
10. Epidémie d'obésité en Europe : un enjeu de santé publique [Internet]. Toute l'Europe.eu. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/actualite/epidemie-d-obesite-en-europe-un-enjeu-de-sante-publique.html>
11. Définitions : mortalité [Internet]. Dictionnaire de français Larousse. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mortalit%C3%A9/52714>
12. Cardiovascular diseases [Internet]. World Health Organization, regional office for Europe. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/en/health->

topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2

13. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organization. 2017 [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
14. About the EU. Countries. [Internet]. Europa European Union. 2016 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/countries_en
15. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [Internet]. 2018 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
16. Petit glossaire thématique d'épidémiologie [Internet]. Institut Français de l'Éducation. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/GlossairEpidem/GlossEpidThemes>
17. Athérosclérose. Une évolution lente, mais parfois dramatique. [Internet]. Inserm. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
18. Dervanian P. Les maladies des artères coronaires [Internet]. ADETEC. 2014 [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: https://adetec-coeur.fr/maladies_des_arteres_coronaires
19. Leroyer A. Pathogenèse de l'athérosclérose [Internet]. Endothélium, pathologies vasculaires et cibles thérapeutiques Inserm U1076; 2012; Faculté de Pharmacie, Marseille. Disponible sur: <http://www.master-pathologie-humaine.org/IMG/pdf/AtheroscleroseLeroyer2012.pdf>
20. LÉONI J. Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose. [Internet]. 123bio.net Biologie et Recherche. [cité 3 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/jleoni/2chap1.html>
21. Bauters C. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHEROSCLEROSE [Internet]. Hôpital Cardiologique, Lille; Disponible sur: http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/128b.pdf
22. Donatella Zodda, Rosario Giammona, Silvia Schifilliti. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. MDPI Switz. 21 janv 2018;
23. Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire. Item 129 : Facteurs de risque cardio-vasculaire [Internet]. 2010 2011; Université Médicale Virtuelle Francophone. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_129/site/html/cours.pdf
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 14 oct 2016;37(39):2999-3058.

25. Haute Autorité de Santé. Fiche mémo Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge [Internet]. 2017 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge
26. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. Promouvoir la consommation de fruits et légumes dans le monde [Internet]. WHO. 2002 [cité 3 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/fr/index1.html>
27. Le PNNS 2011-2015 - Programme national nutrition santé [Internet]. Manger Bouger Professionnel. [cité 3 nov 2018]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/pnns_2011-2015-2.pdf
28. Plan d'action pour la mise en oeuvre de la Stratégie européenne contre les maladies non transmissibles (prévention et lutte) 2012-2016 [Internet]. Euro WHO. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/174628/e96638-Fre.pdf?ua=1
29. What's your heart age? [Internet]. NHS.uk. 2017 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/nhs-health-check/check-your-heart-age-tool/>
30. Inserm. Histoire de l'Inserm - Les grandes avancées - Les maladies cardiovasculaires attaquées sur tous les fronts [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/les-maladies-cardiovasculaires-attaquees-sur-tous-les-fronts>
31. IV-40 Dyslipidémies [Internet]. Pharmaetudes. Disponible sur: <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/40-dyslipidemies.pdf>
32. Haute Autorité de Santé. PLACE DES DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B DANS LE BILAN LIPIDIQUE - RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/rapport_apolipoa1b.pdf
33. 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). [/data/revues/07554982/v42i6sP1/S0755498213004107/](http://www.em-consulte.com/en/article/816212) [Internet]. 18 juin 2013 [cité 12 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/816212>
34. Dyslipidémies [Internet]. VIDAL. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <http://apisoap-beta.vidal.fr/data/reco/vidal/com/vidal/data/reco/rc1469.html>
35. Kaitin KI. The Landscape for Pharmaceutical Innovation: Drivers of Cost-Effective Clinical Research. Pharm Outsourcing [Internet]. 2010;2010 May-Jun. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150117/>
36. R. Auer, N. Rodondi, J.-B. Wasserfallen, J. Cornuz, D. Aujesky. Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. Rev Médicale Suisse. 2009;5(227):2402-8.

37. Définitions : Définitions de blockbuster [Internet]. Dictionnaire de français Larousse. [cité 2 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/blockbuster/10910221>
38. BCC Research. Cardiovascular Drugs: Global Markets to 2022 [Internet]. 2018 mars [cité 15 sept 2018]. Report No.: PHM191A. Disponible sur: [https://www.bccresearch.com/pressroom/phm/global-cardiovascular-drug-market-to-reach-\\$1494-billion-by-2022](https://www.bccresearch.com/pressroom/phm/global-cardiovascular-drug-market-to-reach-$1494-billion-by-2022)
39. Cardiovascular disease market set to grow very slowly to \$146.4 billion by 2022, says GBI Research. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(5):293.
40. Sergheraert E. Protection juridique des médicaments. 2016.
41. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
42. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 juin [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
43. Report Buyer. PCSK9 and Other Novel Hypercholesterolemia Drugs Market, 2014 - 2024 [Internet]. 2014 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/pcsk9-and-other-novel-hypercholesterolemia-drugs-market-2014---2024-275166971.html>
44. Smith R. Directive 2008/104/EC of the European Parliament and of the Council of 19 November 2008. In: *Core EU Legislation* [Internet]. London: Macmillan Education UK; 2015 [cité 15 sept 2018]. p. 426-9. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-137-54482-7_45
45. Smith R. Regulation (EC) No 764/2008 of the European Parliament and of the Council. In: *Core EU Legislation* [Internet]. London: Macmillan Education UK; 2015 [cité 15 sept 2018]. p. 183-6. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-137-54482-7_19
46. European Medicines Agency. Marketing authorisation guidance documents [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents>
47. ICH. Mission [Internet]. [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/about/mission.html>
48. ICH. M4: The Common Technical Document [Internet]. [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/ctd.html>
49. Dhanani A. Procédures d'autorisation de mise sur le marché - Master AREIPS - Faculté de Pharmacie de Lille. 2015.
50. Andrieu V. Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe. 2015.

51. LEEM. Chapitre 4 - La réglementation du médicament [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>
52. La revue Prescrire. Les dangers de la procédure d'AMM par reconnaissance mutuelle. août 2002;22(230):542.
53. Dhanani A. Procédure Centralisée - Master AREIPS - Faculté de Pharmacie de Lille. 2015.
54. OMS. L'accès aux médicaments essentiels fait partie intégrante du droit à la santé [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/human_rights/fr/
55. Les Echos. Les obligations de la directive transparence [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/23/02/2005/LesEchos/19357-076-ECH_les-obligations-de-la-directive-transparence.htm
56. Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
57. Perroy A-C. Remboursement et Prix - Master AREIPS - Faculté de Pharmacie de Lille. 2015.
58. LEEM. LES PRIX DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES SONT PARMIS LES DERNIERS PRIX INDUSTRIELS À ÊTRE ENCORE ADMINISTRÉS EN FRANCE [Internet]. 218apr. J.-C. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/prix>
59. The Economist Intelligence Unit. Value-based healthcare in the UK. A system of trial and error. 2016.
60. Patel R, Gohil K. Dyslipidemia: Blockbuster Therapies Are on the Horizon. Pharm Ther. juin 2015;40(6):402-3.
61. European Medicines Agency. Repatha Evolocumab [Internet]. [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
62. Medscape. L'Europe étend l'AMM de l'anti PCSK9 evolocumab aux patients à haut risque CV [Internet]. Medscape. 2018 [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3604034>
63. Hypolipémiants : Les points essentiels [Internet]. PHARMACOMédicale.org Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. 2017 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypolipemiant-les-points-essentiels>
64. Descamps OS. LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS [Internet]. Symposium Satellite; Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-052016-full.pdf>

65. ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable (67037301) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/67037301](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/67037301)
66. Fiche info - ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67037301>
67. ELISOR 10 mg, comprimé sécable (64103340) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/64103340](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/64103340)
68. Fiche info - ELISOR 10 mg, comprimé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64103340>
69. LESCOL 20 mg, gélule (60658234) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60658234](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60658234)
70. Fiche info - LESCOL 20 mg, gélule [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60658234>
71. TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé (67143532) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/67143532](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/67143532)
72. Fiche info - TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67143532>
73. CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé (68479386) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/68479386](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/68479386)
74. Fiche info - CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68479386>
75. Post-authorisation - Referral procedures [Internet]. European Medicines Agency. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures>
76. Referral - Lipitor [Internet]. European Medicines Agency. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/lipitor>
77. Trentman TL, Avey SG, Ramakrishna H. Current and emerging treatments for hypercholesterolemia: A focus on statins and proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 inhibitors for perioperative clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(4):440-5.

78. QUESTRAN 4 G, poudre orale en sachet (65691327) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65691327](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65691327)
79. Fiche info - QUESTRAN 4 G, poudre orale en sachet [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=65691327>
80. ézetimibe [Internet]. VIDAL. [cité 14 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22496/ezetimibe/>
81. EZETROL 10 mg, comprimé (60981789) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60981789](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60981789)
82. Fiche info - EZETROL 10 mg, comprimé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=60981789>
83. INEGY 10 mg/20 mg, comprimé (60371679) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60371679](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60371679)
84. Fiche info - INEGY 10 mg/20 mg, comprimé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=60371679>
85. LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé (67931689) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/67931689](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/67931689)
86. Fiche info - LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=67931689>
87. BEFIZAL 200 mg, comprimé pelliculé (65558259) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65558259](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65558259)
88. Fiche info - BEFIZAL 200 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=65558259>
89. LIPUR 450 mg, comprimé pelliculé (68696386) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/68696386](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/68696386)
90. Fiche info - LIPUR 450 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=68696386>
91. LIPANor 100 mg, gélule (66475325) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/66475325](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/66475325)

92. Fiche info - LIPANOR 100 mg, gélule [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66475325>
93. LIPANTHYL 200 micronisé, gélule (65569444) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65569444](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65569444)
94. Fiche info - LIPANTHYL 200 micronisé, gélule [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65569444>
95. Referral - Fibrates [Internet]. European Medicines Agency. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/fibrates>
96. Catherine Ducruet. Cholestérol : de nouveaux médicaments arrivent en France. Les Echos [Internet]. 13 févr 2018 [cité 12 sept 2018]; Disponible sur: https://www.lesechos.fr/13/02/2018/lesechos.fr/0301292459464_cholesterol---de-nouveaux-medicaments-arrivent-en-france.htm
97. Commission Européenne. REPATHA - ANNEXE I - RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140818/anx_140818_fr.pdf
98. Fiche info - REPATHA 140 mg, solution injectable en stylo prérempli [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60966449#>
99. Praluent Alirocumab [Internet]. European Medicines Agency. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent>
100. Commission Européenne. PRALUENT - ANNEXE I - RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136342/anx_136342_fr.pdf
101. Fiche info - PRALUENT 75 mg, solution injectable en stylo prérempli [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60570108>
102. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation) Repatha evolocumab [Internet]. 2018 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003766/WC500246329.pdf
103. Arrêté du 8 février 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Legifrance. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/2/8/SSAS1801874A/jo/texte/fr>

104. REPATHA - Avis de la CT du 05 septembre 2018 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2869374
105. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJF, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 7 avr 2018;39(14):1131-43.
106. Takata K, Psaltis PJ, Nicholls SJ. Investigating the long-term legacy of statin therapy. *J Thorac Dis*. avr 2017;9(4):936-9.
107. Durlach V. Statines : études d'intervention, faits et perspectives. /data/revues/00034266/00620001/133/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 2 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/75143>
108. Statines et myopathie nécrosante immuno-médiée : renforcement des informations de sécurité - Point d'information [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2015. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-myopathie-necrosante-immuno-mediee-renforcement-des-informations-de-securite-Point-d-information>

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : Bricaud - Manon Michelle Aline

Titre de la thèse : État des lieux des traitements hypolipémiants bénéficiant d'une AMM en Europe en 2018

Résumé de la thèse :

En 2018, les maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses sont une cause majeure de décès, dont les décès prématurés, en Europe. De plus, si ces maladies sont multifactorielles, nous pouvons noter que l'hypercholestérolémie est un facteur de risque cardio-vasculaire clé qui participe activement au développement de l'athérosclérose et de ses complications. Or, derrière le terme hypercholestérolémie se cache en réalité différents troubles, aux origines variées, selon lesquels résultent des groupes de patients présentant des niveaux de risque cardio-vasculaires et des besoins différents. C'est pourquoi, si les statines sont les leaders dans le schéma de prise en charge actuel du patient hypercholestérolémique en Europe, nous pouvons préciser qu'elles ne répondent pas de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients. Dans ce sens, l'arrivée récente des médicaments anti-PCSK9 semble apporter un nouveau souffle dans le marché des hypolipémiants et une évolution des stratégies thérapeutiques semble se dessiner.

MOTS CLÉS

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES – HYPERCHOLESTÉROLÉMIES –
HYPOLIPÉMIANTS – STATINE – ANTI-PCSK9

JURY

PRÉSIDENT : M. Jean-Marie BARD,
Professeur de Biochimie générale et clinique,
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Jean-Michel ROBERT,
Professeur de Chimie thérapeutique,
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Christophe LEPAGE,
Pharmacien titulaire,
Pharmacie Lepage à Carquefou
M. Éric SERGHERAERT,
Professeur de Droit et Économie de la santé,
Faculté de Pharmacie de Lille 2

Adresse de l'auteur : 11 rue Antoine de Saint-Exupéry - 44470 Carquefou