

Document de consensus sur la prise en charge du cholestérol LDL

Mach François^a, Gallino Augusto^b, Haegeli Laurent M.^c, Kobza Richard^d, Koskinas Konstantinos^e, Miserez André^f, Nanchen David^g, Pedrazzini Giovanni^h, Räber Lorenz^e, Sudano Isabellaⁱ, Twerenbold Raphael^j, Noll Georg^k, Amstein Ruth^l, Lüscher Thomas F.^{lm}

- ^a Cardiologie, Hôpital Universitaire de Genève, Switzerland
^b Ospedale Regionale di Bellinzona, Switzerland
^c Kardiologie, Kantonsspital Aarau, Switzerland
^d Kardiologie, Luzerner Kantonsspital, Switzerland
^e Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern, Switzerland
^f diogene Research Institute, Reinach, Switzerland
^g Centre Universitaire de Médecine Générale et Santé Publique, Lausanne, Switzerland
^h Cardiocentro Lugano, Switzerland
ⁱ Universitäres Herzentrum, Universitäts-Spital Zürich, Switzerland
^j Kardiologie, Universitätsspital Basel, Switzerland
^k Herzklinik Hirslanden, Zürich, Switzerland
^l Foundation for Cardiovascular Research – Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
^m Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Switzerland

Résumé

L'hypothèse établissant un lien causal entre le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (c-LDL pour low density lipoprotein en anglais) et les événements cliniques liés à l'athérosclérose, tels l'infarctus aigu du myocarde, l'accident cérébral vasculaire (AVC) ou l'artériopathie des membres inférieurs a abouti à l'un des concepts le mieux documenté scientifiquement et des plus abouti en médecine. Les recommandations émises en 2019 par l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies se basent sur les dernières avancées en recherche ainsi que l'accès à de nouveaux traitements médicamenteux. Elles résumant l'état actuel des évidences scientifiques et émettent de nouvelles recommandations.

- Les taux plasmatiques de c-LDL sont particulièrement élevés chez l'homme adulte, contrairement à la plupart des espèces animales
- L'athérosclérose est typiquement une maladie humaine, et elle est très fréquente
- Les taux de c-LDL sont principalement liés à la qualité et quantité de l'alimentation, ainsi que la sédentarité et la tabagisme
- Les taux de c-LDL sont parfois déterminés génétiquement et augmentent avec l'âge
- Le taux de c-LDL est directement associé au développement des plaques d'athérosclérose
- Les plaques athérosclérose sont responsables de la majorité des infarctus du myocarde et des AVC, et ainsi d'une grande partie des décès cardiovasculaires

- Les mutations génétiques associées à des taux sanguins de c-LDL abaissé protègent contre la survenue d'infarctus du myocarde et de la mort subite, alors que celles associées à des taux élevés de c-LDL peuvent provoquer les pathologies liées à l'athérosclérose déjà mentionnées
- Différentes thérapies médicamenteuses permettent de réduire les taux plasmatiques de c-LDL
- Les principaux médicaments hypolipémiants sont les statines, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la protéine PCSK9
- Ces traitements hypolipémiants réduisent considérablement le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de morts subites
- Plus le taux de c-LDL est bas, plus le risque de crise cardiaque, d'AVC et risque de mort subite est faible (le plus bas, le mieux «*the lower, the better*»)
- Le risque cardiovasculaire de développer un infarctus du myocarde, un AVC ou une mort subite détermine l'utilisation de traitements hypolipémiants ainsi que leurs posologie.
- Les patients qui ont présenté un événement clinique lié à des lésions d'athérosclérose, ou chez qui des lésions d'athérosclérose ont été mises en évidence (principalement par l'imagerie) sont à risque très élevé de récurrence d'événements cardiaques
- Pour les patients à haut et à très haut risque, la valeur cible du c-LDL doit être <1,8 ou <1,4 mmol/L, ainsi qu'un abaissement de 50% des valeurs mesurées sans traitement.

Keywords: c-LDL, athérosclérose, cholestérol, agents hypolipémiants

Correspondence:
Professeur François Mach,
Service de Cardiologie, Hôpital Universitaire de Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1203 Genève, France.
Francois.Mach[at]hcuge.ch

Cholestérol et athérosclérose

Tout a commencé avec l'autopsie pratiquée par Edward Jenner sur son collègue John Hunter, décédé subitement le 13 octobre 1793: «Je n'ai trouvé aucune maladie matérielle du cœur, si ce n'est que les artères coronaires étaient épaissies» [1]. Rudolf Virchow a ensuite déclaré: "L'athérosclérose est une inflammation chronique causée par le cholestérol". Au début du XXe siècle, Nikolai Nikolayevich Anichkov a confirmé cette hypothèse chez le lapin [2]. Depuis lors, des milliers d'expériences ont été réalisées sur des rongeurs [3, 4], des porcs [5], des primates [6] et des cellules humaines [7], qui ont toutes confirmé la relation entre cholestérol, dysfonctionnement endothélial et athérosclérose, et caractérisé les voies métaboliques cellulaires et moléculaires des plaques d'athérosclérose qui sont responsables des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux [8].

Athérosclérose et événements cardiovasculaires cliniques

L'étude Framingham a démontré que le taux sanguin de cholestérol, en particulier le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (c-LDL), est prédicteur d'événements cardiovasculaires tels l'infarctus du myocarde, l'AVC ou la mort subite [9], comme le confirment de nouvelles études épidémiologiques (figure 1) [10]. Le consortium d'études prospectives *Emerging Risk Factor Collaboration* (ERFC) a démontré que chez 302'430 personnes en bonne santé le c-LDL prédit la survenue de l'infarctus du myocarde et de la mort subite [11]. La *Prospective Studies Collaboration* a rapporté des résultats similaires chez 892'337 sujets [12].

Génétique et métabolisme du cholestérol

De nombreuses mutations génétiques présentes dès la naissance sont associées à des modifications de concentration sanguine de c-LDL. Des études de randomisation mendélienne ont démontré un effet de causalité entre le c-LDL et la survenue d'événements cardiovasculaires liés à l'athéromatose (figure 2). Ainsi, plus d'une cinquantaine de mutations associées à des taux de c-LDL bas sont également associées à des taux réduits d'infarctus du myocarde et de mort subite [14]. De la même manière, les mutations avec perte de fonction (*loss-of-function*) de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)

protègent pratiquement complètement de l'athérosclérose et de ses complications cliniques [15], alors que des mutations avec gain de fonction (*gain-of-function*) augmentent le risque d'événements cardiovasculaires [16]. L'hypercholestérolémie familiale est associée un risque précoce de morbi-mortalité cardiovasculaire et est liée à des mutations de type perte de fonction des récepteurs LDL [17].

Baisse du cholestérol et réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire

L'aphérèse des lipides, qui réduit considérablement le c-LDL, améliore la fonction endothéliale et plaquettaire, précurseurs de l'artériosclérose, et réduit les événements cardiovasculaires non mortels dans l'hypercholestérolémie familiale [18]. Le développement de la première statine par Akira Endo [19] a permis de prouver l'hypothèse du cholestérol. Dans l'étude 4S, la simvastatine a été comparée au placebo chez 4 444 patients atteints de coronaropathie sur une période de 5,4 ans. La simvastatine a réduit la mortalité totale de 30%, la mortalité coronaire de 42% et les événements coronaires non fatals de 34% [20]. Depuis lors, de nombreuses études randomisées sur plus de 2 millions de patients ont confirmé la relation de cause à effet entre le c-LDL et les événements cardiaques [21]. Des études comparant de faibles doses de statine à des doses élevées ont, de plus, démontré que plus l'inhibition de la coenzyme HMG A réductase est forte, plus importante est la réduction supplémentaire d'événement coronariens liés à l'athérosclérose (figure 3) [22].

L'ézétimibe inhibe le transporteur NPC1L1 dans l'intestin, induisant une réduction modeste des taux de c-LDL. Dans l'étude récente IMPROVE-IT, l'ajout de l'ézétimibe à une statine a tout de même induit une réduction supplémentaire de 6.4% du risque de d'événements cliniques [23].

Les anticorps anti-PCSK9 tels que l'alirocumab et l'evolocumab augmentent le nombre de récepteurs du LDL dans le foie en se liant au PCSK9, provoquant une réduction supplémentaire c-LDL jusqu'à atteindre des valeurs cibles de 0,2 mmol/L lorsqu'ils sont combinés à une statine et l'ézétimibe. Dans l'étude FOURIER, l'evolocumab ajouté à une statine a induit une réduction supplémentaire de 20% du taux de c-LDL, ainsi que des effets combinés du décès, de l'infarctus du myocarde et de l'AVC [24]. Au cours de la période d'observation disponible, les effets secondaires étaient faibles et aucun changement neurocognitif n'a été détecté [25]. Les études stoppées prématurément SPIRE 1 et 2 avec bococizumab [26] ainsi que l'étude FOURIER ont néanmoins pu confirmer un lien étroit entre la baisse du cholestérol et les événements cardiovasculaires dans des analyses basées sur la durée de traitement [27]. Enfin, dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, l'alirocumab a été associé à une réduction de 15% tant du nombre de décès, de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux que de la mortalité en l'espace de 2,8 ans [28] (figures 3 et 4). Ces résultats soutiennent l'adage «le plus bas, le mieux» (*The lower, the better*).

Figure 1: Valeurs de cholestérol et risque relatif d'un événement cardiovasculaire (de: Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–61 [31], reproduction avec permission d'Elsevier).

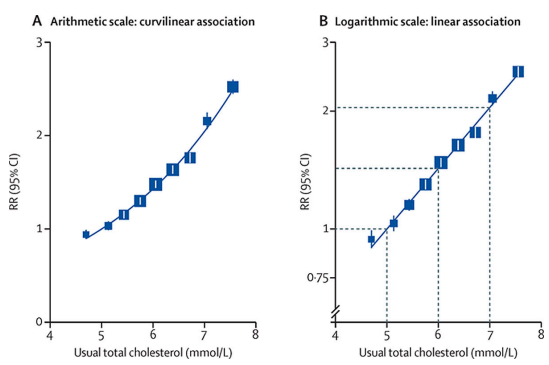
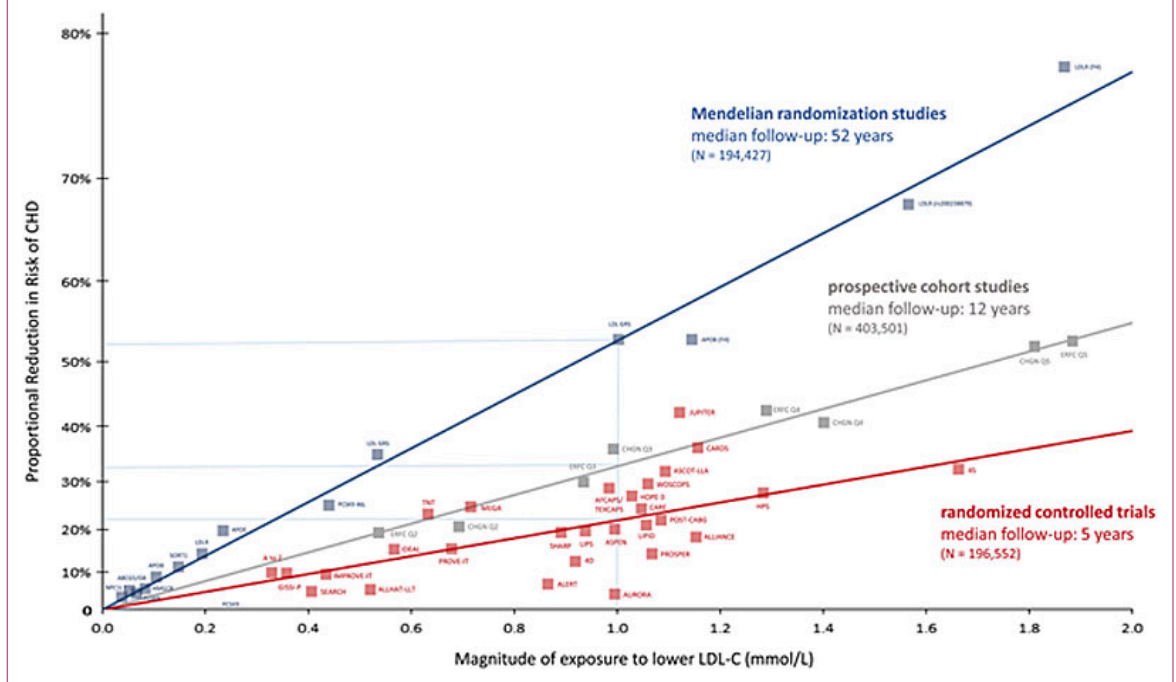


Figure 2: Relation entre la réduction de l'exposition au cholestérol et la réduction des événements cardiovasculaires (d'après Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459–72 [32], reproduction avec permission d'Oxford University Press).



Qu'est-ce qu'un taux de LDL-cholestérol normal?

Presque tous les animaux, des souris aux primates, ont des taux de c-LDL massivement inférieurs à ceux des humains et, comme les personnes présentant une mutation faux-sens PCSK9 et un faible c-LDL, ils ne développent pas de maladie coronarienne ni d'autres manifestations de l'athérosclérose. Tout être humain présente à sa naissance un taux sanguin de c-LDL entre 1,2 et 1,4 mmol/L, permettant un développement normal du corps et des organes. Par la suite, et principalement lié à une hygiène de vie délétère, ces taux de c-LDL augmentent avec l'âge pour atteindre en moyenne chez un adulte de 40–50 ans des valeurs entre 3 et 4 mmol/L [29]. Il est intéressant de constater que des lé-

sions d'athérosclérose ont été détectées chez des momies d'humains décédés il y a 4000 ans. [30] L'athérosclérose est donc une maladie humaine typique - nous sommes tous, à l'âge adulte, potentiellement hypercholestérolémiques. En outre, il n'est pas rare de diagnostiquer des valeurs de c-LDL abaissées chez des patients souffrant de maladies oncologiques. Dans ces situations, c'est bien la maladie oncologique (turnover cellulaire augmentée, apport nutritionnel diminué) qui abaisse les taux sanguins de c-LDL, et non un taux abaissé de c-LDL qui induit un cancer.

Traitements hypolipémiants

Le c-LDL peut être diminué (1) en inhibant l'absorption de lipides dans l'intestin, (2) en inhibant sa synthèse dans le foie, ou (3) en favorisant son élimination via les récepteurs LDL dans le foie. L'ézétimibe inhibe le transporteur NPC1L1 dans l'intestin. Les statines inhibent la coenzyme réductase HMG dans le foie et, par conséquent, la synthèse du cholestérol, et les inhibiteurs de PCSK9 empêchent la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL et, par conséquent, l'élimination de ces derniers dans les liposomes; ainsi, un nombre plus élevé de récepteurs LDL conduit à une diminution du c-LDL. L'effet de ces agents hypolipémiants est donc additif. L'ézétimibe ne provoque qu'une faible réduction du taux sanguin de c-LDL (environ 15%), tandis que les statines les plus efficaces (l'atorvastatine et la rosuvastatine) réduisent le c-LDL d'environ 50% à la dose la plus élevée. Les inhibiteurs de la PCSK9 abaissent le c-LDL seuls ou en combinaison avec une statine et de l'ézétimibe d'environ 50 à 60%. L'utilisation d'un seul ou des trois hypolipémiants et de leur posologie est utilisée en fonction du risque cardiovasculaire des patients.

Figure 3: Résultats principaux de l'étude ODYSSEY-OUTCOMES (de: Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097–107 [28], reproduction avec permission de la Massachusetts Medical Society).

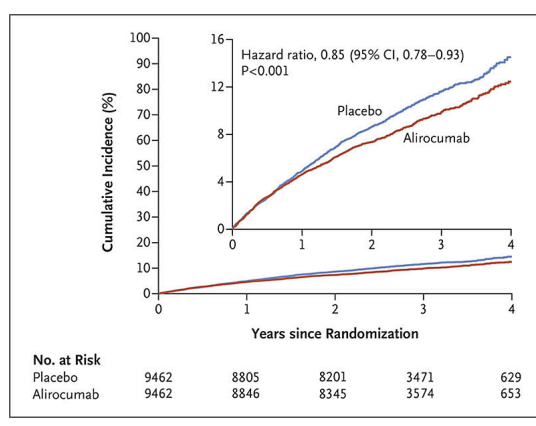
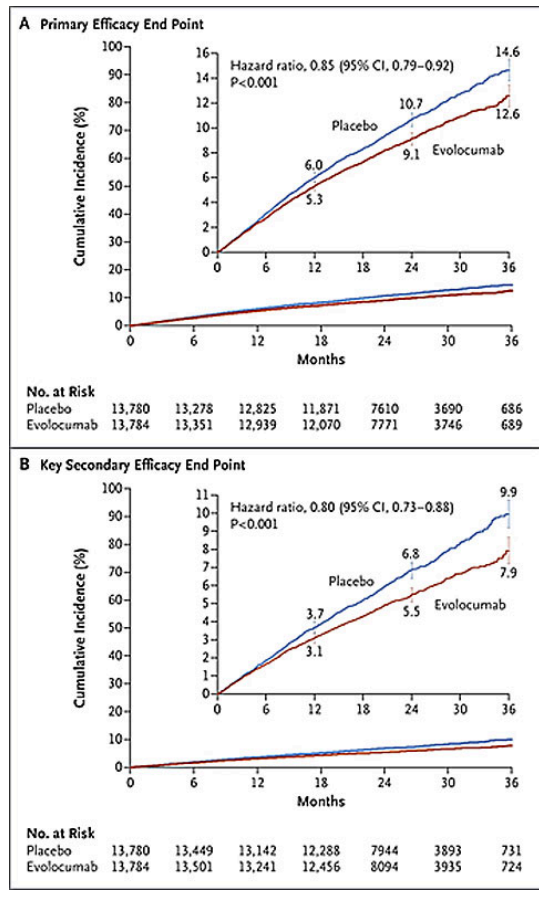


Figure 4: Résultats principaux de l'étude FOURIER (de: Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–22 [33], reproduction avec permission de Massachusetts Medical Society).



Evaluation du risque cardiovasculaire

L'évaluation du risque cardiovasculaire doit prendre en compte tous les facteurs importants tels que les antécédents familiaux, l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle, les taux sanguins du c-LDL, du c-HDL et des triglycérides, tels que fournis par le score ESC ou le score AGLA (risque global). Les recommandations émises en 2019 par l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies distinguent 4 catégories de risque en fonction de divers paramètres cliniques et de laboratoire (figure 5).

Valeurs cibles des lipides plasmatiques

Avant d'instaurer tout traitement hypolipémiant, la valeur cible du c-LDL à atteindre doit être définie selon le profil de risque du patient. Les valeurs cibles, telles que définies dans les recommandations 2019 de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies, sont indiquées dans la figure 6.

Directives de l'Office fédéral de la santé publique

Le 1er octobre 2019, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a émis les restrictions suivantes concernant l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9: après accord préalable de prise en charge par l'assureur-maladie et consultation préalable du médecin-conseil, les inhibiteurs de PCSK9 sont remboursés pour les critères suivants en complément d'un régime alimentaire et d'une thérapie intensive à la dose maximale tolérée (statine et/ou ezetimibe) visant à réduire le c-LDL.

En *prévention secondaire*, après un événement cardiovasculaire ischémique cliniquement manifeste d'origine athérosclérotique et avec une valeur de c-LDL >2.6 mmol/l chez:

- les patients adultes avec hypercholestérolémie,

Figure 6: Valeurs c-LDL cibles à atteindre selon les catégories de risque énoncées dans les Recommandations 2019 de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies. (De: Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88 [34], reproduction avec permission d'Oxford University Press).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of ≥50% from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended.	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of ≥50% from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended.	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of ≥50% from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered.	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of ≥50% from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) are recommended.	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) should be considered.	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<116 mg/dL) may be considered.	IIb	A

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cFor definitions see Table 4.

^dThe term 'baseline' refers to the LDL-C level in a person not taking any LDL-C-lowering medication. In people who are taking LDL-C-lowering medication(s), the projected baseline (untreated) LDL-C levels should be estimated, based on the average LDL-C-lowering efficacy of the given medication or combination of medications.

Figure 5: Catégories de risque selon les Recommandations 2019 de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies. (De: Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88 [34], reproduction avec permission d'Oxford University Press).

Very-high-risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.</p> <p>DM with target organ damage,² or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).</p> <p>Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</p> <p>FH with ASCVD or with another major risk factor.</p>
High-risk	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,² with DM duration ≥10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Moderate-risk	<p>Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Low-risk	<p>Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
<p>ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ACS = acute coronary syndrome; BP = blood pressure; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CKD = chronic kidney disease; CT = computed tomography; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = type 1 DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol; TIA = transient ischaemic attack.</p> <p>²Target organ damage is defined as microalbuminuria, retinopathy, or neuropathy.</p>	

- les patients adultes avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote,
- les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote.

En *prévention primaire*, uniquement chez les patients à haut risque:

- patients adultes avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère présentant une valeur de c-LDL >5.0 mmol/l,
- patients adultes et adolescents à partir de 12 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote présentant une valeur de c-LDL >5.0 mmol/l,
- patients adultes avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère présentant une valeur de c-LDL >4.5 mmol/l et au moins l'un des facteurs de risque ad-

ditionnels suivants: diabète sucré, valeur de lipoprotéine (a) >50 mg/dl (respectivement 120 nmol/L), hypertension artérielle fortement élevée.

Les PCSK9 sont uniquement remboursés lorsqu'une réduction supplémentaire du c-LDL est médicalement indiquée en raison d'un risque cardiovasculaire très élevé, à savoir:

- lorsqu'à l'issue d'une thérapie intensive d'au moins 3 mois à la dose maximale tolérée visant à réduire le c-LDL et comportant au moins deux statines différentes avec ou sans ézétimibe (ou ézétimibe avec ou sans autre médicament hypolipémiant en cas d'intolérance aux statines) les valeurs de c-LDL ci-dessus n'ont pu être atteintes et
- lorsque la pression artérielle est contrôlée et lorsque le contrôle de la glycémie avec un taux d'HbA1c inférieur à 8% et une abstinence à la nicotine sont recherchés.

Une intolérance aux statines est attestée quand:

- une tentative de traitement avec plusieurs statines a conduit à des myalgies, ou
- à une augmentation de la créatine kinase d'au moins 5 fois la valeur normale supérieure, ou
- une hépatopathie sévère est survenue sous traitement avec une statine.

Le diagnostic, la prescription initiale et les contrôles réguliers doivent être effectués par des médecins spécialistes FMH en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie, neurologie ou par des experts reconnus dans le domaine de l'hypercholestérolémie. La liste de ces experts est disponible à l'adresse suivante: <http://www.bag.admin.ch/lr-ref>

La thérapie ne peut être poursuivie que lorsqu'un contrôle dans les 6 mois après le début du traitement a montré une réduction d'au moins 40% du c-LDL par rapport à la valeur initiale sous traitement hypolipémiant intensif maximal ou qu'une valeur de c-LDL inférieure à 1.8 mmol/l a été atteinte (hypercholestérolémie familiale homozygote exclue).

Ceci est une version actualisée de l'article déjà publié en allemand (« Modernes Lipid-Management »; Cardiovasc Med. 2020;23:w02102)

Disclosure statement

AG: Subside pour congrès von Amgen und Sanofi; AM: honoraires d'Amgen, de Sanofi und Daiichi Sankyo; DN: support pour la recherche d'Amgen, de Pfizer, Daiichi Sankyo und Novartis; FM: des moyens pour la recherche de Sanofi; GP: honoraires d'AstraZeneca; IS: honoraires et bourses de voyage d'Amgen, de Daiichi, Sankyo, Menarini, MSD, Recordati, Servier und Sanofi; KK: moyens pour la recherche d'Amgen; LR: moyens pour la recherche à l'université d'Abbott, de Biotronik, Boston Scientific, Heartflow, Regeneron et honoraires d'Abbott, Amgen, AstraZeneca, de Canon, Sanofi, Vifor; RT: moyens pour la recherche et honoraires d'Amgen; TFL: moyens pour la recherche et honoraires d'Amgen et de Sanofi. LMH, RK, GN et RA n'ont aucun conflit d'intérêt.

Références

- 1 Osler W. *Lectures on angina pectoris and allied states*: New York: D. Appleton; 1897.
- 2 Anitschkow NN. A history of experimentation on arterial atherosclerosis in animals. Cowdry's arteriosclerosis: a survey of the problem Springfield, IL: Charles C Thomas 1967:21-44.

- 3 Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, Camici GG, Shi Y, Doerries C, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2839–48. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz532>. PubMed.
- 4 Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092–104. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.009>. PubMed.
- 5 Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1991;83(6):2012–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.83.6.2012>. PubMed.
- 6 Gresham GA, Howard AN, McQueen J, Bowyer DE. ATHEROSCLEROSIS IN PRIMATES. *Br J Exp Pathol*. 1965;46:94–103. PubMed.
- 7 Boulanger CM, Tanner FC, Béa ML, Hahn AW, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res*. 1992;70(6):1191–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.70.6.1191>. PubMed.
- 8 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353>. PubMed.
- 9 Tsao CW, Preis SR, Peloso GM, Hwang SJ, Kathiresan S, Fox CS, et al. Relations of long-term and contemporary lipid levels and lipid genetic risk scores with coronary artery calcium in the framingham heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2364–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.007>. PubMed.
- 10 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0302.102575>. PubMed.
- 11 Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499–506. PubMed.
- 12 Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–39. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4). PubMed.
- 13 Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.3513311>. PubMed.
- 14 Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, et al.; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45(11):1274–83. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2797>. PubMed.
- 15 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>. PubMed.
- 16 Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):823–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001129>. PubMed.
- 17 Hobbs HH, Brown MS, Russell DW, Davignon J, Goldstein JL. Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1987;317(12):734–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198709173171204>. PubMed.
- 18 Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al.; Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):1489–95. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00692-4). PubMed.
- 19 Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med*. 2008;14(10):1050–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1008-1050>. PubMed.
- 20 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–9. PubMed.
- 21 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5). PubMed.
- 22 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050461>. PubMed.
- 23 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>. PubMed.
- 24 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>. PubMed.
- 25 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al.; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>. PubMed.
- 26 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al.; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527–39. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>. PubMed.
- 27 Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2540–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx450>. PubMed.
- 28 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>. PubMed.
- 29 Donegá S, Oba J, Maranhão RC. [Concentration of serum lipids and apolipoprotein B in newborns]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(6):419–24. PubMed.
- 30 Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013;381(9873):1211–22. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60598-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60598-X). PubMed.
- 31 Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5). PubMed.
- 32 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>. PubMed.
- 33 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>. PubMed.
- 34 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. PubMed.