

UNE DÉCENNIE D'AVANCÉES DANS LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

WALLEMACQ C (1), PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : Au cours des 10 dernières années, les méta-analyses concernant les statines, les essais cliniques randomisés utilisant l'ézétimibe et les anticorps anti-PCSK9 ainsi que les études de randomisation mendélienne ont renforcé le rôle central et causal du cholestérol LDL (LDL-c) dans le développement des maladies cardiovasculaires. Les valeurs cibles de LDL-c ont été abaissées progressivement et, à ce jour, il n'y a pas de valeur seuil de LDL-c en dessous de laquelle le bénéfice de la réduction disparaît. La réduction du risque cardiovasculaire est proportionnelle à la réduction absolue de la concentration du LDL-c, indépendamment du moyen par lequel cette diminution est obtenue. Ces données ont mené à la formulation de nouvelles recommandations dans la prise en charge des dyslipidémies portant, notamment, sur un abaissement de la cible de LDL-c et sur l'utilisation complémentaire, si nécessaire, de l'ézétimibe et des anticorps anti-PCSK9 en sus du traitement par statines.

MOTS-CLÉS : *Dyslipidémies - Athérosclérose - Statines - Anticorps anti-PCSK9 - Ezétimibe - Objectif thérapeutique*

A DECADE OF PROGRESS IN THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA

SUMMARY : Over the past 10 years, meta-analyses of statins, randomized clinical trials using ezetimibe and anti-PCSK9 antibodies, and Mendelian randomization studies have strengthened the central and causal role of LDL-c in the development of cardiovascular disease. The LDL-c target has been gradually lowered and to date there is no LDL-c threshold below which the benefit of the reduction disappears. The decrease in cardiovascular risk is proportional to the absolute reduction in the concentration of LDL-c regardless of the means by which this reduction is obtained. These data led to the formulation of new guidelines for the management of dyslipidemias relating in particular to a lowering of the LDL-c target and to the complementary use of ezetimibe and anti-PCSK9 antibodies after statins.

KEYWORDS : *Dyslipidemia - Atherosclerosis - Statins - PCSK9 inhibitors - Ezetimibe - Treatment target*

INTRODUCTION

Au cours des 10 dernières années, des progrès considérables ont permis d'appréhender la génétique des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) et de découvrir de nouvelles voies biologiques impliquées dans la physiopathologie des MCVA. De nombreux variants génétiques (polymorphismes dans les gènes impliqués dans la production, l'absorption et l'élimination du cholestérol) sont responsables d'une exposition à des concentrations accrues ou réduites de cholestérol LDL («Low Density Lipoprotein», LDL-c) tout au long de la vie. Des études de randomisation mendélienne de ces variants ont permis d'étayer le rôle du LDL-c dans le développement des MCVA. Certains variants ont permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, comme les anticorps monoclonaux anti-Proprotéin Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9). Des essais cliniques randomisés ont montré que l'addition aux statines (inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A - HMG-CoA - réductase) d'un traitement par ézétimibe (inhibiteur de la Niemann-Pick C1-like1, NLPC1) ou par anti-

corps anti-PCSK9 réduit encore le risque cardiovasculaire (CV) de manière directement proportionnelle à la réduction absolue supplémentaire de LDL-c obtenue (1-3).

Les preuves accumulées dans les différents champs d'investigation du domaine de la lipidologie ont, dès lors, débouché sur de nouvelles définitions de la cible à viser pour la concentration de LDL-c en fonction du profil de risque de l'individu et des moyens thérapeutiques pour atteindre ces objectifs. A la lueur de ces nombreuses avancées, de nouvelles recommandations dans la prise en charge des dyslipidémies ont été formulées en 2019 par l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Association of Atherosclerosis (EAS) (4). L'objectif de cet article est de résumer les avancées scientifiques dans la prise en charge clinique des dyslipidémies.

QUELLES SONT LES PARTICULES LIPIDIQUES À CIBLER ?

CHOLESTÉROL LDL

La concentration en LDL-c plasmatique est une mesure de la masse de cholestérol transportée par les particules de LDL, qui sont, de loin, les lipoprotéines contenant le plus d'apoprotéine B (ApoB). Les études épidémiologiques, les essais cliniques randomisés avec les statines, l'ézétimibe et les anticorps anti-PCSK9 ainsi que les études de randomisation mendélienne ont démontré une relation linéaire

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

logarithmique entre les variations absolues de LDL-c et le risque de MCVA (5-7). Les données issues de ces études apportent également des preuves de la causalité du LDL-c dans le développement des MCVA et de la relation proportionnelle entre la réduction absolue du LDL-c et la réduction du risque CV. Les études de randomisation mendélienne ont démontré que l'exposition au long cours à des concentrations plus basses de LDL-c est associée à une réduction plus importante du risque CV en comparaison à des réductions plus limitées dans le temps telles que celles observées dans les essais cliniques. Le risque CV lié à l'exposition aux particules de LDL apparaît, dès lors, à la fois causal, mais également cumulatif dans le temps (8).

TRIGLYCÉRIDES ET NON-HDL

L'élévation de triglycérides (TG) plasmatiques est associée à une augmentation du risque CV (9). Les triglycérides circulent soit dans les chylomicrons (particules de grande taille non athérogènes car elles ne traversent pas la barrière endothéliale), surtout présents en période post-prandiale, soit, pour la majeure partie, dans les VLDL («Very Low Density Lipoprotein») et leurs remnants (c'est-à-dire le produit de leur métabolisation). Ces lipoprotéines sont athérogènes. Elles possèdent chacune une ApoB (comme le LDL, l'IDL («Intermediate Density Lipoprotein») et la Lp(a) Lipoprotéine (a)). La relation entre les triglycérides plasmatiques et le risque CV est, en réalité, mieux évaluée après calcul du taux de cholestérol non-HDL («High Density Lipoprotein» : non-HDL-c) ou la mesure de l'ApoB, mais cette dernière est peu réalisée en pratique clinique courante (6). Une étude de randomisation mendélienne a trouvé que toutes les lipoprotéines contenant de l'ApoB ont un effet similaire sur le risque CV (10). Le risque CV semble, dès lors, plus déterminé par la concentration circulante de particules contenant de l'ApoB que par leur contenu en triglycérides. Le bénéfice CV du traitement des TG serait donc plutôt corrélé à la réduction de concentration d'ApoB qu'à la modification de concentration en TG. Le calcul du non-HDL-c et, éventuellement, la mesure de l'ApoB peuvent être considérés comme un objectif secondaire de traitement, après la cible du LDL-c, chez les sujets avec hypertriglycéridémie, en particulier chez les patients diabétiques de type 2 ou avec syndrome métabolique.

CHOLESTÉROL HDL

L'association inverse entre concentration plasmatique de HDL-c et risque CV est démon-

trée dans de nombreuses études épidémiologiques et elle s'avère hautement reproductible. En revanche, les études de randomisation mendélienne n'ont pas apporté de preuve de relation de causalité entre la concentration de HDL-c et le risque CV (11). Dans les essais cliniques récents avec des inhibiteurs de la CETP («Cholesteryl Ester Transfer Protein»), tels que le dalcétrapib, qui certes augmentent le taux de HDL-c plasmatique, mais ne modifient ni le LDL-c ni l'ApoB, on n'observe pas de réduction des événements CV majeurs (12). Il n'y a actuellement ni preuve par la génétique ni par les essais randomisés, qu'augmenter le HDL-c réduise les MCVA. Le HDL-c apparaît, donc, comme un marqueur du risque qui permet d'affiner la détermination du risque du patient plutôt qu'un facteur de risque.

LIPOPROTÉINE (A)

La Lp(a) est une particule de LDL dans laquelle l'apoprotéine(a) est liée de façon covalente à l'ApoB. De petite taille, cette lipoprotéine passe librement la barrière endothéliale. Elle a des propriétés athérogènes, pro-coagulantes et pro-inflammatoires. Sa concentration est déterminée génétiquement à 90 %. Des études épidémiologiques ont objectivé l'association de taux élevés de Lp(a) à un risque accru de MCVA (13). Des études de randomisation mendélienne ont démontré que l'exposition au long cours à un taux élevé de Lp(a) est, fortement et causalement, associée à un risque accru de MCVA (14). Une étude récente d'association à l'échelle du génome (GWAS, «Genome Wide Association Stud») a identifié des variants dans le gène de la Lp(a) comme les plus puissants prédicteurs du risque résiduel chez les patients traités par statines (15). Les dernières recommandations de l'EAS/ESC proposent un dosage au moins une fois de Lp(a) chez l'adulte avec, pour objectif, actuellement, de préciser le risque CV individuel (4). Des thérapeutiques visant une réduction efficace de la concentration de Lp(a) sont actuellement en cours d'investigation pour démontrer un bénéfice CV potentiel (16).

QUELS SONT LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DISPONIBLES ?

LA PLACE ESSENTIELLE DES STATINES

Les médicaments de la classe des statines, introduits il y a maintenant plus de 30 ans en Belgique, ont révolutionné le traitement des dyslipidémies et, au-delà de cela, ont aussi profondément modifié la prise en charge des patients avec MCVA. Lors de la mise sur le

marché de ces produits, l'objectif principal était de réduire le niveau de cholestérol considéré, à juste titre, comme un facteur de risque majeur de ces pathologies. En 1994, l'étude 4S, conduite chez des patients avec une maladie coronarienne avérée, a permis de démontrer, pour la première fois, qu'un traitement par simvastatine durant 5,5 ans aboutissait à une réduction significative d'environ 30 % de la mortalité CV (17). Par la suite, de nombreuses études ont permis de confirmer ces résultats, démontrant le rôle des statines dans la prise en charge des MCVA. Les dix dernières années ont été importantes afin de préciser, par le biais de méta-analyses, le positionnement exact des statines dans la prise en charge de la MCVA et la sécurité sur le long terme de ces médicaments. Ces études démontrent que plus le niveau de LDL-c observé suite au traitement est bas, plus la protection conférée est importante. Cependant, le bénéfice obtenu est plus important chez les patients en prévention secondaire (18), même s'il est bien réel également en prévention primaire (mais avec un nombre de sujets à traiter pour éviter un événement CV plus élevé qu'en prévention secondaire) (19). Le bénéfice d'un traitement par statine apparaît comparable quel que soit le niveau de LDL-c de départ, ce qui a conduit les sociétés scientifiques à proposer un traitement par statine indépendamment du niveau de cholestérol plasmatique de départ chez les patients en prévention secondaire (voir ci-dessous). Le bénéfice d'un traitement par statine est comparable chez les hommes et les femmes, et il n'existe pas d'augmentation du risque de mortalité non cardiovasculaire, en particulier par cancer, suite à un traitement prolongé (20). Enfin, une méta-analyse récente confirme l'intérêt d'un traitement par statine chez les personnes âgées, même si, au-delà de 75 ans, le bénéfice apparaît moins net (21). Il est également important de signaler que l'ensemble des statines commercialisées en Belgique est à présent disponible sous forme de médicaments génériques, ce qui a permis de réduire substantiellement le coût de leur utilisation, même si, globalement, celui-ci demeure élevé compte tenu du nombre de patients concernés.

L'INTÉRÊT DE L'AJOUT DE L'ÉZÉTİMIBE

L'ézétimibe, introduit en Belgique dans les années 2000, constitue une autre classe d'agent hypolipémiant qui agit en réduisant l'absorption du cholestérol alimentaire. Seul, ce traitement diminue de façon modeste le taux de cholestérol plasmatique. En revanche, combiné un médicament de la classe des statines, il est alors plus efficace pour réduire le niveau de LDL-c que la

statine seule, même à haute dose, et cela avec moins d'effets indésirables (22). De plus, l'étude IMPROVE-IT a démontré qu'un traitement combinant la simvastatine et l'ézétimibe, comparé à la simvastatine seule, a permis de réduire de manière significative un critère composite de morbi-mortalité CV (1). Ces résultats ont permis de positionner clairement cette combinaison thérapeutique chez les patients pour lesquels on souhaite abaisser fortement le niveau de LDL-c, comme c'est le cas en prévention secondaire. Comme pour les statines, l'ézétimibe est, à présent, disponible sous forme générique en Belgique et existe également sous association fixe avec certaines statines, ce qui permet d'améliorer l'observance thérapeutique des patients en réduisant le nombre de comprimés journaliers.

L'AVANCÉE DES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-PCSK9

La protéine PCSK9 a été découverte en 2003 chez des patients avec un phénotype d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante (23) et ne présentant pas de mutations dans les gènes du récepteur au LDL (LDL-R) et de l'ApoB. La présence de PCSK9 réduit le recyclage des LDL-R, aboutissant à une diminution de leur nombre à la surface de l'hépatocyte, responsable d'une diminution de la captation du LDL-c par le foie. Le développement rapide d'anticorps monoclonaux inhibant le PCSK9 a apporté une nouvelle arme thérapeutique extrêmement puissante pour réduire le LDL-c. Les études de phase 3 portant sur l'efficacité de l'alirocumab et de l'évolocumab ont montré une réduction de l'ordre de 60 % des taux de LDL-c chez des patients déjà traités par statines (24, 25). Ces molécules sont aussi efficaces, en monothérapie, chez les patients intolérants aux statines, avec une réduction de LDL-c de l'ordre de 50 % (26, 27). Contrairement aux statines, les anticorps anti-PCSK9 réduisent également les concentrations de Lp(a) de l'ordre de 20 à 30 %. Ils ont un effet plus anecdotique sur les triglycérides et le HDL-c. De plus, les études FOURIER (évolocumab) et ODYSSEY OUTCOMES (alirocumab) ont, toutes deux, démontré une réduction significative d'un critère composite de morbi-mortalité CV dans des populations déjà traitées par statines en prévention secondaire (2, 3).

Ces études n'ont pas démontré de différences quant à la tolérance et à la sécurité d'emploi de l'évolocumab et de l'alirocumab par rapport au placebo, en dehors de réactions cutanées légères au point d'injection, un peu plus fréquentes dans le groupe traité. Ces anticorps n'ont pas d'effet neutralisant et ne sont pas res-

ponsables de phénomènes connus d'hypersensibilité. Dans les études jusqu'à ce jour, il n'y a aucun signal concernant des effets négatifs sur le plan neurocognitif, malgré la réduction très importante des taux de cholestérol (28).

Ces médicaments, particulièrement prometteurs, sont très onéreux et leur rapport coût-efficacité reste discuté. En Belgique, leur remboursement est uniquement autorisé pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale monogénique. Les dernières recommandations de prise en charge des dyslipidémies de l'EAS/ESC proposent leur prescription chez les patients à très haut risque CV en prévention secondaire lorsque la cible de LDL n'est pas atteinte sous doses maximales tolérées de statines en association à l'ézétimibe (4).

QUELLES SONT LES PRINCIPALES MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT ?

L'acide bempédoïque est une molécule administrée *per os*, qui inhibe au niveau hépatique l'ATP citrate lyase, enzyme intervenant en amont de l'HMG-CoA réductase dans la voie de synthèse intracellulaire du cholestérol (29). Ce traitement semble induire moins de myalgies et pourrait, dès lors, constituer une alternative aux statines chez les patients intolérants (30).

L'inclisiran est un ARN double brin de petite taille qui neutralise l'ARN messager de la PCSK9, empêchant sa traduction protéique (31). Son administration sous-cutanée, tous les 6 mois, a montré une réduction prolongée et importante du LDL-c (de l'ordre de 50 % par rapport au placebo).

Un oligonucléotide antisens dirigé contre la Lp(a) a montré une efficacité dose-dépendante sur la réduction des taux de Lp(a) chez des sujets en prévention secondaire avec valeurs basales élevées de Lp(a) (16).

Toutes ces thérapeutiques doivent encore faire l'objet d'études de prévention CV et étofferont probablement l'arsenal thérapeutique dans les années à venir.

QUELS SONT LES OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES ?

Plusieurs méta-analyses portant sur les traitements par statine ont montré que la réduction des événements CV est proportionnelle à la réduction absolue du LDL-c (20, 32). Les bénéfices liés à la réduction du LDL-c ne sont pas spécifiques aux statines. Cette relation entre risque CV et diminution absolue du LDL-c est

retrouvée dans les essais cliniques randomisés plus récents sur l'ézétimibe, l'évolocumab et l'alirocumab (1-3). Dans ces études, le LDL-c moyen atteint sous traitement est de plus en plus bas : 53 mg/dl dans l'étude IMPROVE-IT (1), 30 mg/dl dans l'étude FOURIER (2) et environ 48 mg/dl dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES (3). A ce jour, il n'y a pas de seuil de LDL-c en dessous duquel le bénéfice CV disparaît. La relation entre événements CV et LDL-c reste linéaire jusqu'à des valeurs de LDL-c inférieures à 10 mg/dl dans l'étude FOURIER (33). De plus, il n'y a pas eu d'événements péjoratifs chez ces patients avec LDL-c très bas pendant la durée de l'essai de 2,2 ans.

Les études génétiques de randomisation mendélienne suggèrent également que le bénéfice clinique de l'exposition à un LDL-c plus bas est déterminé par la réduction absolue du LDL-c, indépendamment du mécanisme par lequel le taux est réduit (34). Contrairement à la plupart des paramètres biologiques pour lesquels la valeur moyenne de la population est la valeur idéale, la concentration idéale de cholestérol est bien plus basse que la concentration moyenne de la population.

L'accumulation progressive de ces données a amené l'ESC et l'EAS à formuler des recommandations à plusieurs reprises au cours de la dernière décennie (4). Les cibles de LDL-c ont été abaissées lors de chaque nouvelle édition, en particulier chez les patients en prévention secondaire. Ces sociétés scientifiques européennes recommandent un objectif de LDL-c inférieur à 55 mg/dl et une réduction de plus de 50 % du LDL-c par rapport à sa valeur initiale chez les sujets à très haut risque CV. Pour les patients qui présentent un deuxième événement CV endéans les deux ans sous statines, une cible de LDL-c inférieure à 40 mg/dl est même proposée. Les objectifs en termes de LDL-c deviennent 70 mg/dl chez les sujets à haut risque CV, 100 mg/dl chez les individus à risque moyen et 115 mg/dl chez les personnes à faible risque (Tableau I).

Des objectifs secondaires pour le non-HDL-c et l'ApoB ont été définis par inférence. Le niveau de recommandation est modéré car ces cibles thérapeutiques n'ont pas été suffisamment étudiées dans les essais cliniques. Pour le non-HDL-c, la cible est 30 mg/dl au-dessus de l'objectif de LDL-c. La cible d'ApoB est inférieure à 65 mg/dl, 80 mg/dl et 100 mg/dl, respectivement, chez les sujets à très haut risque CV, haut risque CV et risque CV modéré.

Il n'y a pas de cible définie pour les taux de HDL-c ou de triglycérides.

Tableau I. Niveaux de risque et cibles de LDL-c selon les recommandations ESC/EAS 2019

NIVEAU DE RISQUE	PATIENTS AVEC UNE DES CONDITIONS SUIVANTES	CIBLE DE LDL-c
Très haut risque	<ul style="list-style-type: none"> - MCV documentée soit cliniquement, soit radiologiquement - Diabète avec atteinte d'organe - Diabète avec ≥ 3 FDR - Diabète de type 1 avec durée de diabète > 20 ans - Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73m²) - Risque SCORE ≥ 10 % - HF avec MCV ou ≥ 1 FDR 	LDL-c < 55 mg/dl et une réduction de ≥ 50 % de la valeur basale
Haut risque	<ul style="list-style-type: none"> - 1 FDR extrêmement élevé (CT > 310 mg/dl, LDL-c > 190 mg/dl, PA $\geq 180/100$ mmHg) - HF sans autre FDR - Diabète sans atteinte d'organe, de durée ≥ 10 ans ou avec ≥ 1 FDR - Insuffisance rénale modérée (DFG 30-59 ml/min/1,73m²) - Risque SCORE ≥ 5 % et ≤ 10 % 	LDL-c < 70 mg/dl et une réduction de ≥ 50 % de la valeur basale
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète type 1 < 35 ans et diabète type 2 < 50 ans, avec durée diabète < 10 ans et sans autre FDR - Risque SCORE ≥ 1 % et < 5 % 	LDL-c < 100 mg/dl
Faible risque	Risque SCORE < 1 %	LDL-c < 116 mg/dl

CT = cholestérol total; DFG : débit de filtration glomérulaire; FDR= facteur de risque; HF= hypercholestérolémie familiale; LDL-c = cholestérol LDL; MCV = maladie cardio-vasculaire; PA = pression artérielle

CONCLUSION

Au cours des dix dernières années, les résultats des méta-analyses, d'essais contrôlés *versus* placebo et d'études génétiques de randomisation mendélienne ont apporté des preuves irréfutables sur le rôle causal du LDL-c dans le développement des MCV. Le non-HDL-c et l'ApoB ont également une corrélation importante avec les maladies CV, mais leur utilisation comme cible thérapeutique doit encore faire l'objet d'études dans des essais cliniques contrôlés. La cible thérapeutique reste actuellement prioritairement le LDL-c et les dernières recommandations de l'EAS et de l'ESC considèrent une cible de LDL inférieure à 55 mg/dl chez les patients à très haut risque CV.

Les statines restent le traitement de première ligne, mais le bénéfice CV de la réduction absolue du LDL-c est identique quels que soient les moyens d'obtenir cette réduction. L'ézétimibe et les anticorps-anti PCSK9 sont indiqués, en deuxième et troisième lignes, après les statines, lorsque l'objectif de LDL-c n'est pas atteint. Il est probable que dans les 10 années à venir, plusieurs nouvelles molécules actuellement en cours de développement viendront encore renforcer l'arsenal thérapeutique dans le domaine des dyslipidémies.

BIBLIOGRAPHIE

- Cannon PC, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-22.
- Schwartz GG, Steg G, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097-107.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : lipid modification to reduce cardiovascular risk : the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670-81.
- Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;**307**:2499-506.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:1289-97.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;**348**:626-35.

10. Ference BA, Kastelein J, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;**321**:364-73.
11. Voight PF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction : a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;**380**:572-80.
12. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapid in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**367**:2089-999.
13. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;**302**:412-23.
14. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;**301**:2331-9.
15. Wei WQ, Li X, Feng Q, et al. Lp(a) variants are associated with residual cardiovascular risk in patients receiving statins. *Circulation* 2018;**138**:1839-49.
16. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold J, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:244-55.
17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian simvastatin survival study. *Lancet* 1994;**344**:1383-9.
18. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:1289-97.
19. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019;**210**:1-28.
20. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women : meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397-405.
21. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people : a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;**393**:407-15.
22. Yu M, Liang C, Kong Q, et al. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins *versus* a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis* 2020;**19**:1182-5.
23. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154-6.
24. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;**370**:1809-19.
25. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-99.
26. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance : the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2541-8.
27. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm : The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758-69.
28. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;**377**:633-43.
29. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol inpatients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1780-8.
30. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011662.
31. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;**376**:1430-40.
32. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease : meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;**380**:581-90.
33. Gugliano RP, Pedersen TR, Park IG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab : a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;**390**:1962-71.
34. Ference BA. Mendelian randomization studies : using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol* 2015;**26**:566-71.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : Nicolas.Paquot@chuliege.be