

Cas cliniques en lipidologie

LDL-cholestérol indétectable sous anticorps anti-PCSK9



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut hospitalo-universitaire cardiométabolique, PARIS.

Observation

Un patient de 48 ans présente une hypercholestérolémie familiale en prévention secondaire d'un infarctus inaugural survenu 7 ans plus tôt. Le patient n'était pas fumeur mais n'avait jamais accepté de se traiter avant. Ses antécédents sont surtout marqués par une histoire familiale avec de nombreux antécédents cardiovasculaires précoces. Depuis l'infarctus du myocarde, le patient suit assez rigoureusement les conseils diététiques et il reçoit une bithérapie hypolipémiante associant statine à dose maximale et ézétimibe 10 mg. Le patient n'a pas d'autre facteur de risque (pression artérielle normale, IMC de 24,3 kg/m² et hémoglobine glyquée normale). Sur les deux derniers bilans lipidiques datant respectivement de 2 et 8 mois, il y a un LDL-c à 1,34 et à 1,18 g/L.

Bilan lipidique

Le bilan lipidique est réalisé sous traitement associant statine à dose maximale et ézétimibe depuis l'infarctus :

- cholestérol total : 1,84 g/L ;
- HDL-c : 0,41 g/L ;
- triglycérides : 1,25 g/L ;
- LDL-c calculé : 1,18 g/L ;
- la Lp (a) dosée dans le contexte familial est normale (< 0,10 g/L).

Questions

>>> **Question 1 :** Comment interpréter le bilan par rapport aux objectifs ?

>>> **Question 2 :** Comment optimiser le traitement hypolipémiant ?

Commentaire et interprétation du bilan lipidique

Le patient est en prévention secondaire et n'est donc pas à l'objectif de LDL-c qui est de moins de 0,55 g/L [1]. La non-atteinte des objectifs est habituelle dans ces formes familiales où le LDL-c maximum est élevé (dans ce cas 2,60 g/L). Le patient a donc une excellente réponse thérapeutique mais reste au-dessus de l'objectif. Une demande d'accord préalable est faite pour mise sous anticorps anti-PCSK9 (évolocumab 140 mg en sous-cutané tous les 15 jours puisque le patient est coronarien stable). La demande est remplie en indiquant hypercholestérolémie primaire et non familiale en raison d'une mauvaise conception de l'algorithme. Après accord de la CPAM, le traitement est débuté.

Suite du cas

Après la 4^e injection d'évolocumab, le patient revient avec le bilan suivant :

- cholestérol total : 0,74 g/L ;
- HDL-c : 0,39 g/L ;
- triglycérides : 1,25 g/L ;
- LDL calculé : 0,10 g/L. Il est inquiet "de ne plus avoir de cholestérol".

1. De nouvelles questions se posent

- Y a-t-il un risque associé à cette valeur très basse du LDL-c ?
- Faut-il changer le traitement ?

2. Quels risques pour une valeur très basse ?

L'efficacité des AC anti-PCSK9 est caractérisée par une diminution moyenne du LDL d'environ 55 %. Toutefois, comme avec tous les traitements, il existe une forte hétérogénéité avec des patients hypo- et des patients hyperrépondeurs. Le mécanisme de cette hétérogénéité n'est pas toujours clair.

Un niveau très bas pose potentiellement plusieurs questions :

>>> Un problème d'acceptabilité de la part des patients : il n'y a pas d'étude l'illustrant mais les cliniciens savent que les patients expriment des craintes souvent mixtes sur la lourdeur des traitements, la crainte des effets secondaires, le risque d'avoir des valeurs de cholestérol basses (en dessous des normes indiquées par les laboratoires). Le clinicien est donc souvent dans une stratégie de négociation et de décision sinon partagée du moins discutée.

>>> Une attitude systématique du médecin doit être de vérifier qu'il n'y a pas d'autre cause d'hypocholestérolémie qui, de façon concomitante, contribuerait à la baisse du LDL-c. Dans le contexte de prévention secondaire, avec parfois

traitement par amiodarone, l'hyperthyroïdie doit être éliminée au moindre doute. De même, il faut vérifier l'absence d'autres causes en fonction du contexte clinique : perte importante de poids, dénutrition, atteinte hépatique... Pour revue sur les causes d'hypocholestérolémie acquise, on se reportera à l'article de Soran *et al.* [2].

>>> Le risque du LDL-c très bas n'est pas établi sur de longues durées et dans toutes les populations, en particulier les populations âgées.

>>> La fiabilité du dosage pose problème sur les valeurs extrêmes de LDL-c. Le dosage de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut être utile pour situer plus précisément le niveau de LDL-c.

>>> Le risque potentiel d'un taux très bas de LDL-c souvent cité est la possibilité de troubles cognitifs. Il n'existe à ce jour aucun argument venant des études pour étayer cette crainte. Il est aussi documenté que le taux bas de LDL-c dans les études de randomisation mendélienne n'est pas associé à des perturbations cognitives [3].

3. Des données rassurantes

Les données sont nombreuses pour rassurer sur l'absence de conséquence d'un taux bas, voire très bas de LDL-c

lié au traitement et dans un contexte de très haut risque et sur une durée relativement courte (5 ans). Ces données viennent d'études isolées et de méta-analyses [4-6]. Dans la méta-analyse de Sabatine *et al.* les LDL-c à 21 mg par dL ne sont pas associés à un surrisque d'effet secondaire [4].

■ Conclusion

Le LDL-c bas doit être resitué dans son contexte. Il faut différencier LDL-c bas génétiquement ou acquis et LDL-c bas sous traitement hypolipidémiant. Les conséquences sont très différentes selon le contexte.

Dans une situation de haut risque chez un sujet jeune, le taux bas de LDL-c lié au traitement est possiblement bénéfique et non associé à un risque supplémentaire d'effet secondaire. Dans d'autres contextes – sujets âgés par exemple – on manque clairement de données sur de larges cohortes et sur une longue durée.

BIBLIOGRAPHIE

1. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *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;41:111-188.
2. SORAN H, HO JH, DURRINGTON PN. Acquired low cholesterol: diagnosis and relevance to safety of low LDL therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol*, 2018;29:318-326.
3. BENN M, NORDESTGAARD BG, FRIKKE-SCHMIDT R *et al.* Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ*, 2017;357:j1648.
4. SABATINE MS, WIVIOTT SD, IM K *et al.* Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2018;3:823-828.
5. GIUGLIANO RP, WIVIOTT SD, BLAZING MA *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*, 2017; 2:547-555.
6. WANG N, FULCHER J, ABEYSURIYA N *et al.* Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:36-49.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.