

■ Billet du mois

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques

Partie 1 : les anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire secondaire

*“Quel pouvoir indéfinissable que celui de la ressemblance !
Elle correspond aux deux besoins contradictoires de la nature humaine : l’habitude et la nouveauté.”*
~ Georges Rodenbach, in Bruges-la-Morte (1892)



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

En France, le mois de décembre 2020 a été marqué par des autorisations de prescription qui vont conduire les cardiologues à pouvoir utiliser certains traitements alors qu’ils n’en avaient pas une grande habitude, voire aucune habitude, bien que ces traitements soient disponibles et utilisés depuis de nombreuses années, notamment dans d’autres pays. Il s’agit de deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (qui seront désignés comme anti-PCSK9), l’alirocumab et l’évolocumab, en prévention cardiovasculaire secondaire, et d’un inhibiteur de la SGLT2 ou gliflozine, la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 avec ou sans insuffisance cardiaque. En parallèle, la Commission de la Transparence donnait un avis favorable à la prise en charge par la solidarité nationale de deux autres gliflozines, la canagliflozine et l’empagliflozine, faisant envisager que ces molécules pourraient être disponibles à la prescription lors de l’année 2021.

Quelques-uns des aspects relatifs à ces nouvelles possibilités pour les cardiologues feront l’objet de deux billets : celui-ci, consacré aux anti-PCSK9, et le suivant consacré aux gliflozines.

■ Deux études pivots

Les deux anti-PCSK9 remboursables depuis le 10 décembre 2020 en prévention cardiovasculaire (CV) secondaire ont été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés (ECT) de phase III :

- l’étude FOURIER avec l’évolocumab, publiée le 17 mars 2017 ;
- l’étude ODYSSEY Outcomes avec l’alirocumab, publiée le 7 novembre 2018.

Ces deux essais ont été conduits en double aveugle contre placebo.

Ces ECT ont démontré que ces molécules permettent de réduire significativement le risque d’événements CV majeurs constituant le critère primaire de ces études. En parallèle, ces ECT ont apporté plusieurs renseignements importants : il existe un bénéfice clinique CV à diminuer le LDL-cholestérol (qui sera désigné comme LDL) jusqu’à

■ Billet du mois

des niveaux proches de 0,3 g/L, une telle diminution du LDL n'entraîne pas de troubles cognitifs (étude complémentaire EBBINGHAUS faite avec l'évolocumab), les anti-PCSK9 permettent de diminuer de 50 à 60 % le LDL chez des patients majoritairement traités par des statines, les anti-PCSK9 sont très bien tolérés, les seuls effets indésirables notés comme légèrement supérieurs dans les groupes traités par rapport aux groupes contrôles sont une réaction cutanée au site d'injection.

Les limites de ces études sont un suivi moyen relativement court (2,2 ans pour l'étude FOURIER et 2,8 ans pour l'étude ODYSSEY), un bénéfice relatif de faible ampleur (15 % de réduction relative du risque dans chaque étude) et une absence de réduction significative du risque de décès CV ou de la mortalité totale. Dans l'étude ODYSSEY, le résultat enregistré est compatible avec une réduction de la mortalité totale (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,73-0,98) mais doit être considéré comme pouvant être dû au hasard car il a été évalué dans une analyse hiérarchisée dans laquelle le critère précédemment évalué n'avait pas atteint la significativité.

Si ces résultats ont pu paraître décevants pour certains observateurs, ils sont toutefois concordants avec ce qui pouvait être attendu de tels essais, en sachant que le résultat clinique attendu d'un traitement qui diminue le LDL est proportionnel à la baisse absolue du LDL obtenue et à la durée du traitement. Or, si les anti-PCSK9 diminuent en valeur relative de 50 à 60 % le LDL, les patients inclus dans ces deux ECT avaient un LDL initial en moyenne relativement bas (0,92 g/L en moyenne dans chacune de ces deux études, c'est-à-dire 2,38 mmol/L). Dans l'étude ODYSSEY, le traitement devait par ailleurs être diminué si le LDL devenait inférieur à 0,25 g/L et, de ce fait, les diminutions absolues de LDL obtenues dans ces études sont de 1,40 à 1,45 mmol/L. Compte tenu d'un bénéfice de réduction du LDL qui est proportionnel à la durée de cette réduction, un tel résultat faisait envisager une

réduction relative du risque d'événements CV majeurs de 30 % à 4 ou 5 ans, mais inférieure à 20 % en 2 à 3 ans, ce qui a bien été constaté dans les études citées et la significativité a été atteinte du fait du nombre important de patients inclus (27 564 patients dans FOURIER et 19 924 dans ODYSSEY).

Ainsi, ces deux molécules procurent un bénéfice clinique compatible avec l'hypothèse lipidique et sont bien tolérées. Elles sont même mieux tolérées que les statines et pourraient donc justifier d'une prescription large, mais il existe des freins potentiels à leur prescription : – une durée relativement limitée de leurs essais thérapeutiques pivots même si des études de long terme, mais de moindre puissance et qualité, indiquent une efficacité et une tolérance maintenues avec au moins 5 ans de recul ;

– une utilisation par voie injectable sous-cutanée, bien qu'avec le recul et peut-être du fait d'un conditionnement adapté, l'acceptabilité de l'injection soit bonne tant pour les patients que pour les médecins ;

– et leur prix, actuellement compris entre 400 et 420 € par mois. C'est-à-dire, à titre de mise en perspective, l'équivalent d'un tiers d'une pension de retraite moyenne en France après prélèvements sociaux, celle-ci s'élevant à 1 382 €.

■ La réglementation française

C'est par deux arrêtés parus au *Journal Officiel* (JO) le 10 décembre 2020 qu'ont été précisées les modalités de prescription des anti-PCSK9 en France dans le cadre de la prévention CV secondaire.

Ces deux textes ont des similitudes et quelques différences :

● **Les principales similitudes** sont que ces molécules ne peuvent être prescrites que par des médecins spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne et ce, tant pour l'instauration que pour le

renouvellement du traitement et dans le cadre d'une demande d'entente préalable (DAP). La prescription est valable pour un an (avec formulaires de renouvellement) et une nouvelle DAP doit être faite à l'issue de chaque année de prescription et toujours par le spécialiste autorisé.

Pour remplir cette DAP, le médecin doit avoir une connexion personnelle avec le site de l'Assurance Maladie (Ameli Pro) et il peut soit remplir un formulaire en ligne au terme duquel la prescription sera autorisée (feu vert), refusée (feu rouge) ou soumise à l'avis d'un médecin conseil, soit demander sur ce même site des formulaires papier à remplir et adresser au médecin conseil pour avis, l'absence de réponse dans les 15 jours valant approbation. Le patient doit garder un formulaire pour justifier de la DAP et permettre les renouvellements.

La prescription suit une démarche par étape fournie dans un logigramme contenu dans les arrêtés publiés au JO et appelé logigramme décisionnel DAP. Les principales étapes de ce logigramme sont que la prescription de chaque molécule : – doit être conforme à l'indication validée et qui correspond aux critères d'inclusion des ECT pivots. Pour l'évolocumab, il s'agit d'une stabilité clinique en prévention CV secondaire, qu'elle soit due à une maladie coronaire, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique. La population cible a été estimée à 262 000 patients en France selon l'avis de la Commission de la Transparence (CT) du 5 septembre 2018. Pour l'alirocumab, il s'agit d'un syndrome coronaire aigu (SCA) qualifié de récent. La population cible a été estimée à 52 530 patients en France selon l'avis de la CT du 17 juillet 2019. Le terme "récent" figure dans l'indication de l'alirocumab et l'on comprend, à la lecture du paragraphe relatif à la population cible de l'avis de la CT, qu'il s'agit d'un SCA de moins d'un an. Cela veut dire que l'instauration d'une prescription d'alirocumab ne peut être faite que dans l'année qui suit un SCA mais pas au-delà, toutefois, si cette

condition a été respectée, la prescription peut être renouvelée sans limite au-delà de cette première année ;

– ne peut être envisagée que si le LDL n'est pas à la cible qui est fixée à moins de 0,70 g/L dans les indications des deux molécules. Pour mémoire, dans les recommandations de 2019 de la Société européenne de cardiologie, la cible de LDL est de moins de 0,55 g/L en prévention CV secondaire et même de moins de 0,40 g/L en cas de survenue de deux événements athérotrombotiques (pas nécessairement dans le même système vasculaire en matière d'organe cible) en moins de 2 ans ;

– ne peut être envisagée que si le patient reçoit déjà une statine à la dose maximale tolérée et de l'ézétimibe en sus. On comprend que la prescription peut être faite uniquement s'il y a une statine, mais peu importe la statine et peu importe sa dose dès lors qu'il est admis qu'il s'agit de la dose maximale tolérée, il peut donc tout aussi bien s'agir de 80 mg d'atorvastatine ou de 20 mg de rosuvastatine que de 20 mg de fluvastatine ou 10 mg de pravastatine pour prendre les extrêmes ;

– et pour l'alirocumab, que si le patient ne relève pas d'une LDL aphasée. Cette condition n'est pas requise pour l'évolocumab.

● **Les principales différences** entre les molécules sont donc :

– l'intitulé de leur indication : post-SCA pour l'alirocumab, prévention CV secondaire stable pour l'évolocumab ;

– la non-possibilité de prescription de l'alirocumab chez un patient relevant d'une LDL aphasée ;

– et les doses utilisables pour ces deux molécules. Pour l'évolocumab, il s'agit d'une dose fixe tous les 15 jours de 140 mg et pour l'alirocumab, il y a deux doses possibles, 75 ou 150 mg tous les 15 jours avec même une possibilité d'une dose de 2 fois 150 mg, une fois par mois. Une dose de 300 mg mensuelle pourrait potentiellement être disponible pour cette molécule courant 2021. Ainsi, si un patient a un LDL à 0,80 g/L sous statine à dose maximale tolérée et ézétimibe, la prescription

d'évolocumab abaissera le LDL autour de 0,30 à 0,40 g/L et le traitement sera à maintenir même si le LDL est inférieur à 0,30 g/L. Dans le cas de l'alirocumab, le médecin qui ne serait pas persuadé du rapport bénéfice/risque d'un abaissement du LDL en dessous de 0,30 g/L pourra alors diminuer la dose de la molécule, la faisant passer de 150 à 75 mg tous les 15 jours. S'il a débuté le traitement par de l'évolocumab, il ne pourrait passer à l'alirocumab que dans le cadre du respect de son indication validée.

Dans les versions originales du logigramme décisionnel DAP, deux étapes de restriction de la prescription pouvaient être particulièrement discutées. La première était que la prescription d'un anti-PCSK9 en prévention CV secondaire n'était pas autorisée chez les patients de plus de 75 ans, mais ce critère paraissant surprenant n'existait plus dans le logigramme inclus dans les arrêtés parus au JO du 10 décembre 2020. Cela est heureux notamment au moment où deux articles du *Lancet* de novembre 2020 (**voir encadrés 1 et 2**) démontrent que le LDL reste un marqueur du risque CV dans le grand âge et que l'abaissement du LDL dans le grand âge est cliniquement bénéfique quelle que soit la classe thérapeutique utilisée. L'autre point discutable, et qui persiste, est la non-possibilité de prescription d'un anti-PCSK9 en prévention CV secondaire chez les patients ne recevant pas de statine comme l'indique la case du logigramme constituant une étape de la prescription qui fait que le traitement n'est pas remboursé en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines. À noter que cette restriction est aussi valable pour les indications autorisées des anti-PCSK9 en dehors du cadre de la prévention CV secondaire.

Le problème de l'intolérance aux statines

Le fait que, chez un patient en prévention CV secondaire, un anti-PCSK9 ne puisse pas être prescrit si ce patient ne reçoit pas

déjà une statine, notamment parce qu'il y est intolérant ou en a une contre-indication, paraît surprenant car cela conduit à le priver d'un bénéfice clinique lié à la diminution du LDL, telle que celle-ci est démontrée par plusieurs études, méta-analyses et méta-régressions et ce, alors que ce patient est à risque CV élevé.

Cette restriction est justifiée dans les avis des CT qui stipulent : *“La CT souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour REPATHA (évolocumab) et pour PRALUENT (alirocumab). Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées... les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée. La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA et PRALUENT lors de ses prochaines évaluations.”* Cette restriction est donc liée à une crainte de mésusage. À ce chapitre, il semble donc utile de proposer une mise en perspective de 5 éléments de ce contexte et ainsi :

– le premier est qu'une analyse sommaire des études pivots faites avec des anti-PCSK9 peut conduire à penser qu'elles ont été conduites uniquement chez des patients recevant tous des statines, et que donc l'effet clinique d'un anti-PCSK9 ne serait pas connu chez les patients ne recevant pas de statine ;

– le deuxième découle du premier : est-on certain que, chez les patients ne prenant pas de statine, un bénéfice clinique puisse aussi être observé avec un anti-PCSK9 ?

– le troisième est la difficulté à définir ce qu'est l'intolérance aux statines ;

– le quatrième découle du précédent : en l'absence de définition établie et consensuelle de l'intolérance aux statines, il pourrait être possible d'observer un mésusage conduisant à une prescription trop précoce des anti-PCSK9, voire en monothérapie alors que ce traitement est cher et moins validé que les statines ;

Billet du mois

Encadré 1 : Relation entre LDL-cholestérol et risque cardiovasculaire chez les sujets âgés.

Une première étude permet de disposer des données actualisées sur le risque associé à une élévation du LDL en fonction de l'âge. Cette étude de cohorte a inclus 91 131 patients âgés de 20 à 100 ans, suivis en moyenne 7,7 ans, en période actuelle (fin du suivi en décembre 2018). Durant ce suivi, 1 515 patients ont eu un premier infarctus du myocarde (IDM) et 3 389 ont eu un diagnostic de maladie athérombotique.

Cette étude démontre (**fig. 1**) que, pour toute différence absolue de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL, l'augmentation relative du risque d'IDM est la plus forte chez les personnes âgées de 20 à 49 ans (augmentation relative du risque d'IDM en valeur ajustée de 68 %) et qu'au-delà de cet âge, toute augmentation d'une mmol/L du LDL est associée à une augmentation relative du risque d'IDM de 25 à 30 %, indépendamment de la classe d'âge (stratifiée par décennie), et ce jusqu'à la décennie 80-100 ans.

Plus encore, cette étude rend compte que l'incidence de l'IDM est plus élevée au-delà de 70 ans qu'en deçà, atteignant 5,2 pour 1 000 patients-années entre 70 et 79 ans et 8,5 pour 1 000 patients-années entre 80 et 100 ans, mais 0,8 pour 1 000 patients-années entre 20 et 40 ans. Cela permet de faire un calcul simple : un abaissement moyen du LDL au-delà de 70 ans doit permettre d'éviter un IDM ou un événement athérombotique tous les 5 patients traités.

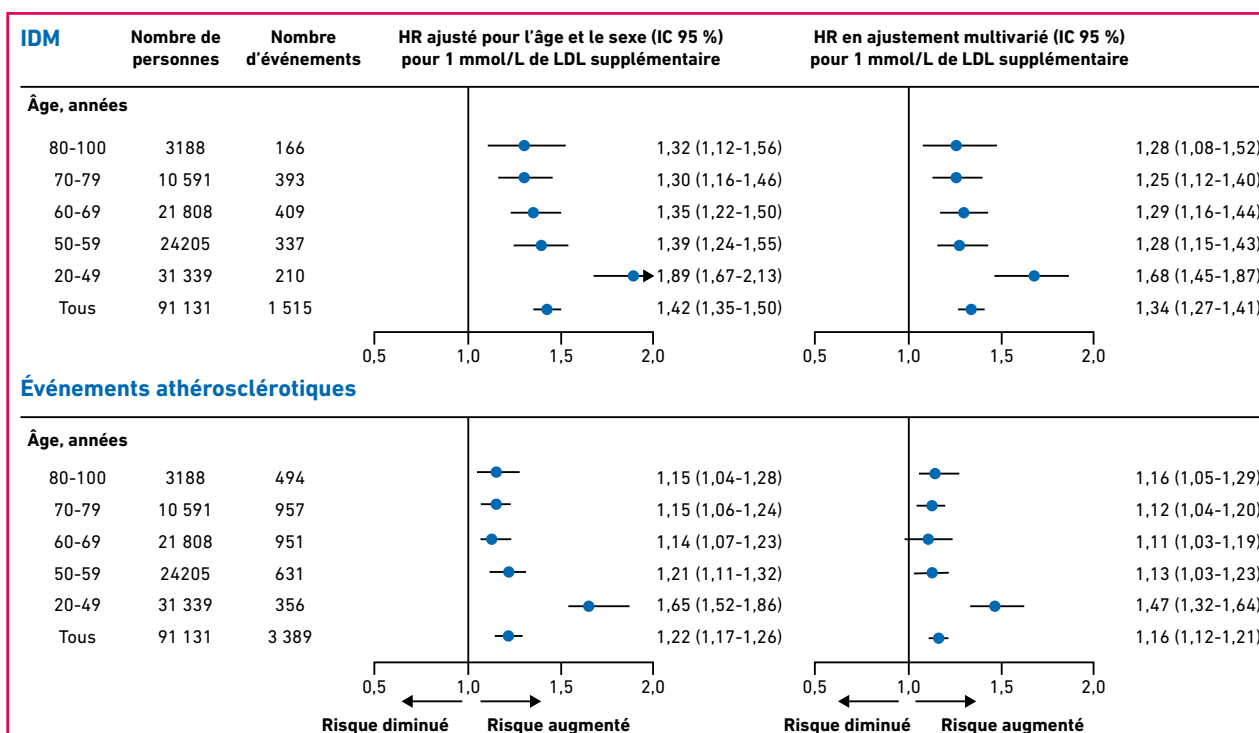


Fig. 1 : Augmentation relative du risque d'IDM ou d'événement athérosclérotique pour toute élévation de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL-cholestérol.

– le cinquième est : est-ce qu'un méso-sage a été constaté dans les pays où les anti-PCSK9 sont accessibles de longue date à la prescription ? Les données fournies pour cette partie proviennent de Jean Ferrières (CHU de Toulouse), avec lequel nous avons mené une réflexion sur ce point et que je remercie de m'autoriser à partager ces données.

Ces cinq facteurs sont-ils fondés au point de justifier une telle restriction ?

>>> Les études pivots faites avec des anti-PCSK9 ont-elles été conduites chez des patients recevant tous des statines ? Oui, pour l'étude FOURIER, non, pour l'étude ODYSSEY Outcomes

- Dans l'étude FOURIER ayant évalué l'évolocumab, parmi les critères d'inclusion figuraient : les patients ayant un LDL au moins égal à 0,70 g/L sous un traitement hypolipémiant optimisé défini par, de préférence, une statine à

forte dose, sinon par au moins 20 mg par jour d'atorvastatine ou son équivalent avec ou sans ézétimibe. Chez ces patients, en moyenne et à l'inclusion, une statine à forte dose était prescrite chez 69,3 %, une statine à dose intermédiaire chez 30,5 % et de l'ézétimibe chez 5,2 %.

- Dans l'étude ODYSSEY Outcomes ayant évalué l'alirocumab contre placebo, parmi les critères d'inclusion

Encadré 2 : Bénéfice de la diminution du LDL chez les sujets âgés.

La deuxième publication est une méta-analyse qui démontre qu'il y a un bénéfice clinique à diminuer le LDL chez les patients âgés de plus de 75 ans.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'effet clinique de la diminution du LDL à l'époque actuelle, chez les patients âgés d'au moins 75 ans. Les essais inclus dans ce travail devaient avoir duré au moins 2 ans, avoir été publiés après mars 2015 et comporter des données analysables chez les patients âgés d'au moins 75 ans à l'inclusion. Ces patients ne devaient pas avoir d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale traitée par dialyse.

Ce travail a pris en compte les données de 29 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 21 492 patients âgés d'au moins 75 ans, parmi lesquels 11 750 (54,7 %)

avaient été inclus dans des essais ayant évalué une statine, 6 209 (28,9 %) avaient été inclus dans des essais ayant évalué l'ezetimibe et 3 533 (16,4 %) avaient été inclus dans des essais ayant évalué des anti-PCSK9. Le suivi médian a été compris entre 2,2 et 6,0 ans.

Le résultat (**fig. 2**) démontre que pour toute diminution de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL chez des patients âgés d'au moins 75 ans, il y a une réduction relative significative de 26 % des événements CV majeurs (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,61-0,89) :

- sans différence significative par rapport à ce qui est observé dans ces essais chez les sujets âgés de moins de 75 ans (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,78-0,92 ; p pour l'interaction : 0,37) ;
- sans différence significative, que le traitement évalué ait été une statine (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,73-0,91) ou non (RR : 0,67 ; IC 95 % : 0,47-0,95 ; p pour l'interaction : 0,64).

Chez les patients de plus de 75 ans, la diminution du risque a été significative pour chaque événement CV majeur considéré séparément :

- décès CV : réduction relative du risque de 15 % (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,98) ;
- IDM : réduction relative du risque de 20 % (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,71-0,90) ;
- AVC : réduction relative du risque de 27 % (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,61-0,87) ;
- revascularisation coronaire : réduction relative du risque de 20 % (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,66-0,96).

Cette méta-analyse démontre que le bénéfice clinique de l'abaissement du LDL est indépendant de l'âge et notamment, s'exprime significativement au-delà de 75 ans, et qu'il est indépendant de la classe thérapeutique utilisée parmi les statines, l'ezetimibe ou les anti-PCSK9. Ce résultat est concordant avec la somme des données scientifiques disponibles sur le sujet.

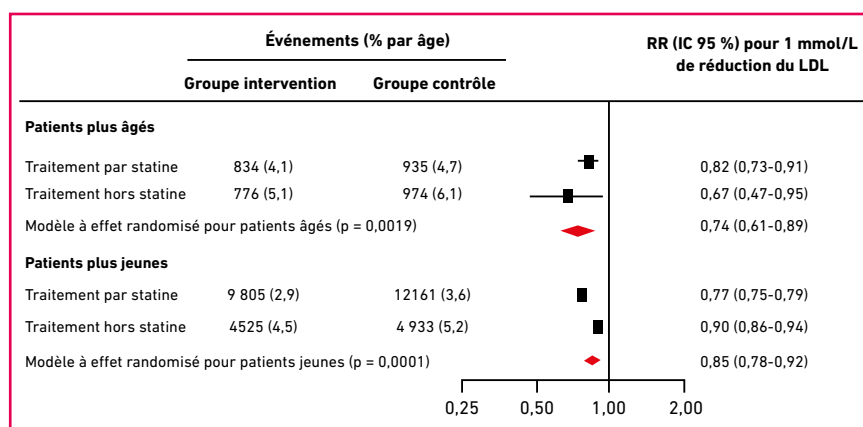


Fig. 2 : Réduction annuelle du risque d'événement CV majeurs pour toute réduction de 1 mmol/L de LDL chez les patients d'au moins 75 ans et chez ceux de moins de 75 ans, selon que le traitement utilisé est une statine ou n'est pas une statine.

figuraient : avoir un LDL au moins égal à 0,70 g/L, mesuré après un minimum de 2 mois sous traitement stable par atorvastatine à la dose de 40 à 80 mg par jour, rosuvastatine à la dose de 20 à 40 mg par jour, ou à la dose maximale tolérée de statine, et éventuellement sans statine dans le cas d'effets indésirables majeurs documentés. Chez ces patients, en moyenne et à l'inclusion, 88,8 % des patients recevaient une statine à forte dose, 8,5 % recevaient une statine à dose intermédiaire ou faible, 2,9 % recevaient de l'ezetimibe. Surtout, 2,5 % des patients ne recevaient pas de statine ce qui, compte tenu de la taille importante

de la population incluse, représentait 460 patients.

>>> Est-on certain que, chez les patients ne prenant pas de statine, un bénéfice clinique puisse aussi être observé avec les anti-PCSK9 ?

Seule l'étude ODYSSEY Outcomes permet de répondre à la question puisqu'elle seule incluait des patients ne recevant pas de statine (460 patients). L'analyse en sous-groupe, selon que les patients ont reçu une forte dose de statine, une dose intermédiaire de statine ou pas de statine, est fournie dans l'appendice de

la publication de l'étude ODYSSEY de novembre 2018.

Comme le montre la **figure 3**, la valeur de p pour l'interaction dans ces trois sous-groupes est de 0,14, ce qui veut dire que l'effet de l'alirocumab n'est pas hétérogène, que les patients reçoivent une forte dose de statine, une dose intermédiaire de statine ou pas de statine. Il est même significatif chez les patients ne recevant pas de statine.

La **figure 3** apporte par ailleurs un enseignement important : le risque cardiovasculaire des patients n'ayant pas

Billet du mois

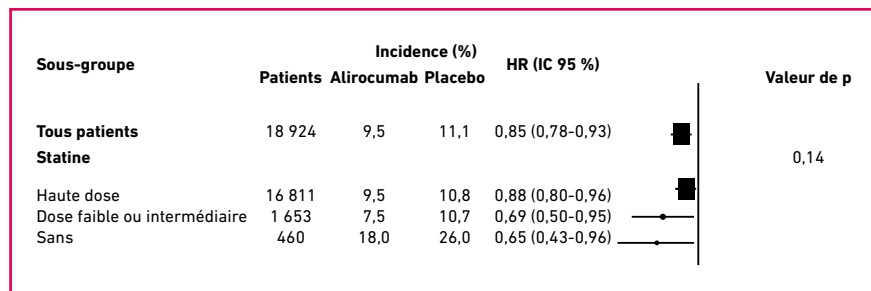


Fig. 3 : Étude ODYSSEY Outcomes : étude en sous-groupe selon le traitement par statine reçu : forte dose, dose intermédiaire, pas de statine.

reçu de statine, pour intolérance selon le protocole, est 2,5 fois plus élevé que celui des patients ayant reçu une statine. Ainsi, si on établit le bénéfice relatif moyen du traitement à 15 % (HR: 0,85), il faut traiter 100 patients pendant 2,8 ans pour éviter un événement CV majeur du critère primaire (différence absolue du risque dans ce sous-groupe : 1 point) chez les patients recevant une statine quelle que soit la dose, mais il ne faut traiter que 25,6 patients ne recevant pas de statine pendant 2,8 ans pour éviter un événement CV majeur du critère primaire (différence absolue du risque dans ce sous-groupe : 3,9 points).

De ce fait, ne pas pouvoir prescrire d'anti-PCSK9 en cas d'intolérance aux statines peut apparaître à la fois comme une perte de chance et un non-sens médico-économique.

>>> Difficulté à définir ce qu'est l'intolérance aux statines

Un des problèmes posés est que l'intolérance aux statines est souvent associée à un net effet nocebo, ce qui est un euphémisme pour dire qu'elle est souvent due à un effet nocebo potentiellement consécutif aux campagnes de dénigrement médiatique dont a fait l'objet cette classe thérapeutique. De ce fait, comment être certain qu'il y a bien intolérance aux statines et non un problème psychologique ? Est-on prêt à proposer un traitement à une personne dont le LDL pourrait être à la cible en prenant un traitement 20 fois moins

cher, c'est-à-dire une statine plutôt qu'un anti-PCSK9 ?

L'autre problème posé est qu'il y a plusieurs définitions possibles de l'intolérance aux statines et une définition simple et consensuelle paraît difficile à établir pour plusieurs raisons : effet nocebo notable et démontré, sensibilité interindividuelle très différente aux symptômes, effets indésirables divers (musculaires, digestifs, cliniques, biologiques...) et seuils biologiques les définissant divers, parfois différents entre les recommandations et les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Une définition simple, et parfois adoptée dans les essais cliniques, pourrait toutefois être la suivante : impossibilité de maintenir le traitement par statine du fait d'effets indésirables persistants et récidivants après trois tentatives loyales, dont une comprenant une statine faiblement dosée comme, par exemple, la fluvastatine à 20 mg par jour ou la pravastatine à 10 mg par jour.

>>> En l'absence de définition établie et consensuelle, il pourrait être possible d'observer une dérive des prescriptions des anti-PCSK9, qui pourraient être trop précoces alors que ce traitement est cher et moins bien validé que les statines

On ne peut nier qu'une telle dérive soit possible, mais :

– il revient aux médecins conseils des CPAM et aux services de gestion des risques des CPAM de veiller à contrôler

ce type de dérive. Pour cela il faut disposer, adopter et proposer une définition consensuelle et simple de l'intolérance aux statines ;

– s'en tenir à une telle restriction pourrait exposer à une prescription de statine "fictive" en parallèle au traitement par anti-PCSK9, c'est-à-dire la prescription d'une statine que le patient pourrait retirer en pharmacie (la statine étant remboursée) mais sans la consommer, éventuellement incité dans cette attitude par son médecin. Ainsi, il y aurait une trace administrative de la prescription d'une statine et un retrait du traitement (sans sa consommation), ce qui permettrait la prescription de l'anti-PCSK9 et augmenterait inutilement le coût de la prescription de l'anti-PCSK9.

>>> Y a-t-il un mésusage des anti-PCSK9 dans les pays où ces molécules sont disponibles ?

Dans tous les pays où la commercialisation des anti-PCSK9 est plus ancienne qu'en France, leur prescription est encadrée, faisant qu'elle est réservée aux patients les plus à risque comme dans l'indication remboursée par l'Assurance Maladie en France. Plusieurs études ont été publiées, rapportant l'utilisation des anti-PCSK9 dans la "vraie vie" et sur de grands échantillons de sujets. Dans ces séries, la part des patients qui n'ont pas de statine, alors qu'ils ont un remboursement d'anti-PCSK9, est importante : en Grèce, 25 % des patients sous anti-PCSK9 n'ont pas de statine, en Allemagne, dans 3 séries différentes d'équipes expérimentées, ces taux sont de 45 à 60 % des patients et aux États-Unis, ils sont de 39 % à 72 % des patients.

Deux interprétations peuvent être faites de ces taux : un besoin médical important ou un mésusage. Or, dans ces pays dans lesquels la commercialisation et le remboursement des anti-PCSK9 sont nettement antérieurs à ceux de la France, les dossiers médicaux sont soumis à une expertise médicale, ce qui garantit la jus-

tification médicale d'une prescription d'anti-PCSK9 sans statine.

■ En synthèse

En France, depuis décembre 2020, la prescription des anti-PCSK9 est prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre de la prévention CV secondaire. Cette possibilité est bienvenue car ces traitements sont efficaces à diminuer le risque d'événements CV majeurs à proportion de la baisse du LDL qu'ils procurent et ils sont très bien tolérés.

Cette prescription doit suivre un protocole codifié dans lequel le méde-

cin généraliste n'a pas autorisation à prescription ou à renouvellement, la prescription étant dévolue à certains spécialistes. Elle ne peut être faite que par une démarche médico-administrative dont différents points peuvent prêter à critique. Pour la partie administrative, il s'agit notamment du temps consommé et de l'accessibilité aux formulaires de prescription, qu'ils soient électroniques ou papier, ce qui peut constituer un frein à la prescription et va en tout cas conduire à modifier les pratiques. Sur le plan médical, il s'agit surtout du fait que la prescription d'anti-PCSK9 n'est pas autorisée aux patients intolérants ou ayant une contre-indication aux statines. Enfin, nul doute que pour un traitement

prescrit à long terme, sinon définitivement une fois débuté, le prix d'un peu plus de 400 € par mois peut constituer un sujet de réflexion tout à la fois sociétal et médico-économique.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.