



Article
scientifique

Revue de la
littérature

2018

Published
version

Open
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Etat des connaissances en 2018 sur les anticorps anti-PCSK9

Gencer, Baris; Nanchen, David; Collet, Tinh-Hai; Rodondi, Nicolas; Mach, François

How to cite

GENCER, Baris et al. Etat des connaissances en 2018 sur les anticorps anti-PCSK9. In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 596, p. 482–486. doi: 10.53738/REVMED.2018.14.596.0482

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:165078>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2018.14.596.0482](https://doi.org/10.53738/REVMED.2018.14.596.0482)

Etat des connaissances en 2018 sur les anticorps anti-PCSK9

Drs BARIS GENCER^a, DAVID NANCHEN^b, TINH-HAI COLLET^c, Prs NICOLAS RODONDI^{d,e} et FRANÇOIS MACH^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 482-6

Les anticorps anti-PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) sont une nouvelle classe de molécules qui permettent d'abaisser efficacement les taux sanguins de LDL-cholestérol. Une récente étude a montré leur efficacité en ajout aux statines pour réduire les événements cardiovasculaires chez les patients à très haut risque. L'alirocumab et l'évolocumab sont disponibles sur le marché en Suisse avec des limitations spécifiques pour le remboursement. L'utilisation des anticorps anti-PCSK9 peut être considérée chez les patients avec une maladie cardiovasculaire clinique ou les patients avec hypercholestérolémie familiale qui ont un taux de LDL-cholestérol élevé malgré un traitement de statines à la dose maximale tolérée en association ou non avec l'ézétimibe.

Current update on PCSK9 inhibitors

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9) monoclonal antibodies (mAb) are new therapeutic agents to lower efficiently LDL-cholesterol levels. New data from large clinical trials suggest that the addition of PCSK9 mAb to statins can reduce the incidence of major adverse cardiovascular events in very high risk patients. Alirocumab and evolocumab are two agents available in Switzerland with specific limitations for reimbursement. PCSK9 mAb should be considered in patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), as well as in patients with familial hypercholesterolemia without ASCVD who have substantially high LDL-cholesterol levels despite the use of statin at maximally tolerated dose with or without ezetimibe, or intolerance to appropriate doses of several statins.

INTRODUCTION

Nous avons abordé précédemment les mécanismes et l'effet des anticorps anti-proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) dans le traitement de l'hypercholestérolémie.^{1,2} De nombreuses études ont montré que les anticorps anti-PCSK9 diminuent les taux de LDL-cholestérol de 50-60% en plus de la baisse déjà obtenue avec un traitement de statines.³ Actuellement, une nouvelle étude a démontré les bénéfices d'un anticorps anti-PCSK9 pour réduire les événements

^aService de cardiologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bConsultation de prévention cardiovasculaire - cholestérol et style de vie, PMU, 1011 Lausanne, ^cConsultation spécialisée des lipides, Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne, ^dConsultation des lipides, Policlinique de médecine et Clinique universitaire de médecine interne générale, Hôpital de l'île, Université de Berne, 3010 Berne, ^eBerner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Université de Berne, 3010 Berne
baris.gencer@hcuge.ch | david.nanchen@chuv.ch | tinh-hai.collet@chuv.ch
nicolas.rodondi@insel.ch | francois.mach@hcuge.ch

TABLEAU 1	Remboursement des inhibiteurs de la PCSK9 en Suisse
-----------	---

Indications reconnues pour le remboursement des inhibiteurs de la PCSK9 en Suisse (OFSP 2017).

CV: cardiovasculaire; HF: hypercholestérolémie familiale; Lp(a): lipoprotéine(a); PCSK9: proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

* Traitement hypolipémiant per os maximal: > 3 mois de traitement de statines à dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe; ou > 3 mois de traitement d'ézétimibe en cas d'intolérance complète à au moins 2 statines.

** liste disponible à: www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel/Referenzdokumente-zur-Spezialtaetenliste.html

1. Adultes atteints de maladie CV athéromateuse clinique sous traitement hypolipémiant PO maximal*

LDL-cholestérol > 3,5 mmol/l en prévention secondaire

LDL-cholestérol > 2,6 mmol/l en prévention secondaire et maladie progressive: récurrence de syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ou autre revascularisation coronarienne non prévue dans les 5 ans

2. Adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sous traitement hypolipémiant PO maximal*

LDL-cholestérol > 5 mmol/l en prévention primaire

LDL-cholestérol > 4,5 mmol/l en prévention primaire et en présence de diabète, de Lp(a) > 50 mg/dl, hypertension marquée, maladie CV précoce dans la famille (hommes < 55 ans et femmes < 60 ans)

3. Patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote dès 12 ans sous traitement hypolipémiant PO maximal* (évolocumab seulement)

LDL-cholestérol > 5 mmol/l en prévention primaire

LDL-cholestérol > 3,5 mmol/l en prévention secondaire

Conditions préalables au remboursement par les caisses maladie

- Amélioration du style de vie discutée de manière appropriée: alimentation équilibrée, abstinence au tabac, activité physique
- Tension artérielle et diabète bien contrôlés
- Prescription et suivi initial par un spécialiste de la prévention cardiovasculaire ou des lipides**, ou médecin spécialiste FMH en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie ou neurologie

cardiovasculaires.^{4,5} L'alirocumab et l'évolocumab sont deux anticorps anti-PCSK9 disponibles sur le marché en Suisse avec des indications bien spécifiques pour le remboursement, au vu de leurs prix très élevés (tableau 1). Identifier les patients qui devraient bénéficier le plus d'un traitement par anticorps anti-PCSK9 est dans ce contexte particulièrement important.⁶ Dans cet article, nous allons passer en revue les concepts importants pour discuter des indications de prescription des anticorps anti-PCSK9.

ÉTUDES SUR LES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES

L'étude FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) a inclus

27564 patients avec une maladie cardiovasculaire athéromateuse préexistante et a démontré l'effet bénéfique de la baisse du LDL-cholestérol de 59% (2,4 mmol vs 0,78 mmol/l) par l'évolocumab sur la réduction des événements cardiovasculaires et ceci sur une durée de traitement de 2,2 années, avec 2% de réduction du risque absolu (9,3 vs 11,3%) et 15% de réduction du risque relatif, en plus d'un traitement de fond par statines.⁴ A noter que l'ézétimibe n'était donné que chez 5% des participants de l'étude FOURIER. Cette étude n'a pas montré d'effet sur la mortalité, mais une réduction des taux d'infarctus du myocarde et de revascularisation coronarienne. L'impact du traitement par evolocumab était plus marqué au fil du temps et la durée de l'étude plus courte que prévue (26 mois vs 43 mois initialement) en raison d'un taux d'événements cliniques important (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).⁴ Des données à long terme seront nécessaires pour évaluer l'impact sur la mortalité, car actuellement la durée du traitement n'était pas suffisante pour observer un tel effet.

Le bénéfice clinique dépendait principalement du risque absolu du patient, de l'importance de la baisse du LDL-cholestérol et de la valeur de départ du LDL-cholestérol. Ces concepts sont importants pour définir le seuil du LDL-cholestérol au-dessus duquel un traitement par des anticorps anti-PCSK9 devrait être envisagé. Ces nouvelles données suggèrent également que baisser le LDL-cholestérol en dessous des cibles actuelles (< 1,8 mmol/l en prévention secondaire) pourrait apporter un bénéfice supplémentaire, particulièrement chez les patients à très haut risque.^{4,7}

L'étude SPIRE, qui a testé un autre anticorps ciblant le PCSK9 (le bococizumab), a été stoppée prématurément à cause de réactions immunologiques spécifiques à cette molécule et l'atténuation de l'effet sur la baisse du LDL-cholestérol dans 10-15% des cas en raison du développement d'anticorps dirigés contre le médicament.⁵ Néanmoins, les patients répondeurs avaient une réduction absolue du nombre d'événements (3,32 vs 4,19%), et une réduction du risque relatif de 21% (p = 0,02).⁵

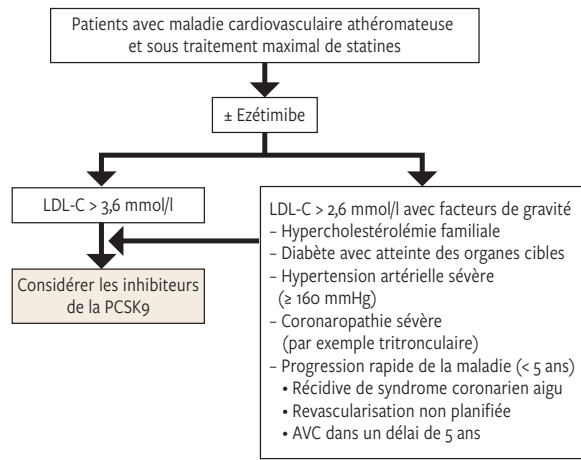
PATIENTS ÉLIGIBLES SELON LES DIRECTIVES EUROPÉENNES

Les recommandations européennes 2017 considèrent que les groupes de patients suivants peuvent bénéficier d'un traitement d'anticorps anti-PCSK9:⁷

1. Les patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse, par définition à très haut risque, ayant des taux de LDL-cholestérol significativement au-dessus des cibles (> 3,6 mmol/l) malgré un traitement de statines à haute intensité avec ou sans ézétimibe.
2. Les patients avec maladie cardiovasculaire à très haut risque qui présentent une intolérance aux statines après un essai de trois types de statines à des doses appropriées et avec des taux élevés de LDL-cholestérol (> 3,6 mmol/l)
3. Les patients avec hypercholestérolémie familiale sans maladie cardiovasculaire athéromateuse à haut ou très haut risque cardiovasculaire, ayant des taux de LDL-cholestérol significativement au-dessus des cibles (> 4,5 mmol/l) malgré un traitement de statines à haute intensité, avec ou sans ézétimibe.

FIG 1 Utilisation des inhibiteurs de la PCSK9

Arbre décisionnel pour l'utilisation des inhibiteurs de la PCSK9 chez les patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse. AVC: accident vasculaire cérébral; LDL-C: Low Density Lipoprotein-cholestérol; PCSK9: proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.



(Adaptée de réf⁶).

Patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse clinique

Les patients avec maladie athéromateuse cardiovasculaire clinique (maladie coronarienne, cérébrovasculaire ou artériopathie périphérique) sont à très haut risque cardiovasculaire, avec un risque annuel absolu d'événements cardiovasculaires de plus de 3% comme illustré par l'étude FOURIER.⁴ Les recommandations suggèrent d'instaurer un traitement de statines à haute intensité en association ou non avec l'ézétimibe pour viser une cible de LDL-cholestérol < 1,8 mmol/l.⁷ L'ajout de l'ézétimibe permet une diminution supplémentaire du LDL-cholestérol de 19-23% en plus des statines.⁸ Pour les patients avec un LDL-cholestérol > 3,6 mmol/l sous doses maximales de statines avec ou sans ézétimibe, les recommandations suggèrent de considérer les anticorps anti-PCSK9.⁷ L'ajout d'un anticorps anti-PCSK9, dont le mécanisme est complémentaire à ceux des statines et de l'ézétimibe, permet très souvent d'atteindre les cibles de < 1,8 mmol/l.⁴ Pour les patients avec des facteurs de risque de sévérité, comme une maladie athéromateuse cardiovasculaire clinique progressive et récidivante, notamment en cas de maladie coronarienne sévère et complexe ou d'un diabète, les anticorps anti-PCSK9 devraient être envisagés pour des valeurs de LDL-cholestérol > 2,6 mmol/l (figure 1).⁷ La présence d'une hypercholestérolémie familiale lors d'un infarctus du myocarde est associée avec un risque 2 fois supérieur de récurrence cardiovasculaire,⁹ mais le risque absolu dépend de l'âge et des autres facteurs de risque.

Patients avec hypercholestérolémie familiale sans maladie cardiovasculaire athéromateuse clinique

Les patients avec hypercholestérolémie familiale sont typiquement identifiés par l'utilisation de score clinique, comme le «Dutch Lipid Clinic Network» incluant les taux de LDL-cholestérol avant traitement, l'anamnèse familiale ou personnelle de maladie cardiovasculaire précoce (< 55 ans pour les hommes et < 60 pour les femmes), la présence de xanthome

TABLEAU 2

Marqueurs de gravité basés sur l'imagerie cardiovasculaire (scanner coronaire injecté)

- Maladie du tronc commun
- Maladie proximale de l'artère interventriculaire antérieure
- Maladie coronarienne des trois vaisseaux
- Présence d'une plaque sténosante (> 50% de la lumière)
- Composition de la plaque (mixte ou non calcifiée = instable)

(Adapté de réf. 7).

tendineux ou d'arcs cornéens (gérontoxons) précoces (< 45 ans), parfois associés à des tests génétiques.⁷ Ce score peut être calculé sur le site internet du GSLA (www.gsla.ch), ce qui donne un degré de suspicion de cette maladie. Dans la pratique clinique en Suisse, il est actuellement rare que l'on effectue un test génétique, vu les coûts élevés (CHF 900-3200.-/analyse) et l'absence de remboursement par les assurances maladie pour ces tests. Il est important de rappeler que les patients avec hypercholestérolémie familiale sont à haut ou très haut risque cardiovasculaire et les scores PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) ou SCORE de l'European Society of Cardiology (ESC) ne doivent pas être utilisés dans ce cas. L'utilisation de statines chez des patients avec hypercholestérolémie familiale est associée à un meilleur pronostic, mais le risque cardiovasculaire résiduel persiste, particulièrement en cas de facteurs de risque additionnels, comme l'hypertension, le tabagisme ou des taux de Lp(a) > 50 mg/dl (ou 75 nmol/l). Certains marqueurs de mauvais pronostic documentés à l'imagerie peuvent aider à identifier les patients à très haut risque (tableau 2).⁷

Les recommandations européennes 2017 suggèrent de considérer les anticorps anti-PCSK9 pour les patients avec un LDL-cholestérol > 4,5 mmol/l sous doses maximales de statines avec ou sans ézétimibe, voire pour des valeurs > 3,6 mmol/l en cas de marqueurs de gravité.⁷ Par contre, les cibles reconnues en Suisse pour le remboursement sont plus strictes, soit en prévention primaire un LDL-cholestérol > 5 mmol/l ou > 4,5 mmol/l s'il existe des facteurs de risque comme l'élévation de la lipoprotéine (a) (tableau 1). A noter qu'en Suisse, seul l'évolocumab est reconnu dans les indications pour le traitement des enfants (dès 12 ans) avec hypercholestérolémie familiale homozygote (tableau 1).

IMPORTANCE DU SUIVI DU LDL-CHOLESTÉROL

Ce n'est qu'après une période d'adaptation d'un traitement maximal de minimum 6 semaines et la persistance de taux de LDL-cholestérol significativement au-dessus des cibles que les anticorps anti-PCSK9 ont leur place dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Avant d'envisager un traitement par anticorps anti-PCSK9, il convient de rechercher les causes pouvant expliquer un succès limité de la baisse du LDL-cholestérol avec les statines, comme une cause secondaire de dyslipidémie, une mauvaise adhérence médicamenteuse ou une résistance à l'action des statines (par exemple, génétique).¹⁰ Il est fortement conseillé de considérer l'ézétimibe en plus des doses maximales de statines lorsque les cibles de LDL-cholestérol ne sont pas atteintes chez les patients à très haut risque cardiovasculaire. Il existe maintenant des combinaisons médicamenteuses associant une statine de haute intensité et l'ézétimibe (atorvastatine + ézétimibe) en un seul

comprimé, ce qui simplifie la prise médicamenteuse et pourrait améliorer l'adhérence thérapeutique.

Après une injection sous-cutanée d'anticorps anti-PCSK9, la baisse du LDL-cholestérol commence déjà après 3-4 jours, avec un effet maximal entre 11 et 15 jours. La cinétique de cette baisse est similaire pour l'alirocumab (75/150 mg toutes les deux semaines) ou l'évolocumab (140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois). Pour le bococizumab, qui n'a pas été commercialisé, cette baisse était moins marquée en raison de phénomènes immunologiques avec la neutralisation de l'effet par des auto-anticorps.⁵ La firme a par conséquent stoppé le développement de cette molécule en raison d'une mauvaise efficacité pour maintenir la baisse de LDL-cholestérol au long cours. Cette résistance n'a pas été observée pour l'alirocumab ou l'évolocumab, mais un suivi du LDL-cholestérol est recommandé entre deux semaines et 3 mois après la première injection. Un contrôle à 6 mois montrant une baisse de 40% et une valeur LDL-cholestérol < 1,8 mmol/l est également requis pour justifier la poursuite du traitement auprès des assurances.

SÉCURITÉ

Bien que l'étude FOURIER ait montré une efficacité de l'évolocumab pour diminuer le risque cardiovasculaire, dans l'attente des résultats de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (alirocumab) en mars 2018, il reste quelques points d'interrogation. La sécurité d'emploi à long terme n'est pas encore définitive, notamment pour l'incidence possiblement augmentée de diabète. Des analyses de sous-groupes chez les patients diabétiques montrent un bénéfice des anticorps anti-PCSK9 sur les événements cliniques.¹¹

Concernant les effets sur les fonctions neurocognitives, les analyses de l'étude FOURIER ne montrent pas d'événements indésirables accrus, notamment en cas de LDL-cholestérol très bas (< 0,5 mmol/l).¹² Ceci a également été confirmé dans l'étude EBBINGHAUS, une sous-étude de l'étude FOURIER avec 1204 patients ayant participé à des tests de fonction cognitive (CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Assessments).¹³ Aucun effet négatif n'a été démontré chez les patients avec un taux bas de LDL-cholestérol (< 0,65 mmol/l). Il est important de souligner que des données à plus long terme sont nécessaires pour une population plus âgée, notamment > 75 ans, avant d'affirmer l'innocuité cognitive d'un LDL-cholestérol très bas.

Les autres points qui nécessitent des investigations supplémentaires sont par exemple la variabilité interindividuelle de la baisse du LDL-cholestérol, l'impact d'un début précoce du traitement (< 1 mois après l'événement clinique), l'impact sur les vitamines liposolubles, sur la cataracte, l'effet chez les patients dialysés ou avec une atteinte hépatique, l'effet à long terme, particulièrement avec des valeurs très basses de LDL-cholestérol, l'impact de la baisse de Lp(a) et les aspects de coût-efficacité.^{7,14}

ASPECTS ASSÉCUROLOGIQUES

Les nouveaux agents thérapeutiques mis sur le marché pour le traitement des maladies chroniques ont un coût important

TABLEAU 3 Perspectives des inhibiteurs de la PCSK9

LP(a) : lipoprotéine(a); PCSK9: proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> Administration 1-2 x/mois Cibles de LDL-cholestérol atteintes Moins d'effets secondaires 	<ul style="list-style-type: none"> Coûts très élevés (CHF 558.- pour deux injections par mois) Données à long terme sur le pronostic non disponibles
Opportunités	Challenges
<ul style="list-style-type: none"> Effets bénéfiques sur la Lp(a) Effets bénéfiques sur le HDL-cholestérol Possibles alternatives aux statines 	<ul style="list-style-type: none"> Effets secondaires à long terme non connus

pour le système de santé (tableau 3). Sélectionner les patients à très haut risque est la priorité dans le choix d'une prescription appropriée. Il est estimé qu'environ 3-10% de patients après un syndrome coronarien aigu peuvent être éligibles à un traitement d'anticorps anti-PCSK9.¹⁵ Aux Etats-Unis, des analyses de coût-efficacité sur la base des résultats de l'étude FOURIER montrent un rapport coût-efficacité largement au-dessus des seuils acceptés (> 300000 dollars par QALY gagné), suggérant qu'une réduction des coûts du traitement est nécessaire.¹⁶ A ce stade, des données supplémentaires, notamment pour la Suisse, devraient être analysées pour clarifier ces estimations discordantes.

Dans cette attente, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a édicté des limitations de remboursement pour ces molécules qui sont plus restrictives que les recommandations européennes 2017 et qui prennent en compte le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires (tableau 1).⁶ Il faut aussi adresser le patient à un spécialiste de la prévention cardiovasculaire ou des lipides (liste de l'OFSP, www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel/Referenzdokumente-zur-Spezialitaetenliste.html), ou à un médecin spécialiste FMH en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie ou neurologie pour initier un anticorps anti-PCSK9, afin que le traitement soit pris en charge. Dans tous les cas, il faut attendre l'approbation écrite de l'assurance maladie du patient avant de débiter un anticorps anti-PCSK9. Il convient ainsi de réfléchir sur le risque absolu d'événements, la réduction attendue avec la baisse du LDL-cholestérol, et par conséquent le nombre de patients requis pour éviter un événement exprimé par le «number needed to treat (NNT)», qui était de 67 pour éviter un événement CV sur le suivi médian de 26 mois dans l'étude FOURIER.⁷ Il est utile de rappeler que les interventions sur les autres facteurs de risque comme le tabac, l'hypertension, l'obésité et l'activité physique ont un effet additionnel bénéfique sur la réduction des événements cardiovasculaires.

CONCLUSIONS

Avec les premières données montrant un bénéfice des traitements anti-PCSK9 sur les événements cardiovasculaires, l'utilisation des anticorps anti-PCSK9 peut être considérée chez les patients avec une maladie cardiovasculaire athéromateuse, ou ceux avec hypercholestérolémie familiale, et dont le taux de LDL-cholestérol reste élevé malgré un traitement maximal de statines, ou en cas d'intolérance complète aux statines après plusieurs essais. L'utilisation ciblée des anticorps anti-PCSK9 chez les patients à très haut risque cardiovasculaire a sa place pour réduire la morbidité associée aux événements cardiovasculaires, sans signe d'augmentation des effets secondaires. Il faut toutefois considérer le rapport coût-efficacité de ces molécules utilisées pour la prévention et la prescription ne doit se faire qu'après approbation de l'assurance maladie du patient.

Conflits d'intérêts: Le Dr Baris Gencer déclare avoir participé à des congrès scientifiques de sociétés savantes comme employé du Service de cardiologie des Hôpitaux universitaires de Genève, dont les frais ont été couverts en partie par Amgen et Sanofi. Le Dr David Nanchen déclare être investigateur pour des études cliniques sur les inhibiteurs du PCSK9 dont les sponsors sont Amgen et Pfizer. Le Dr David Nanchen déclare n'avoir reçu aucune rémunération personnelle en argent ou en nature de ces industries pharmaceutiques. Le Dr Tinh-Hai Collet et le Pr Nicolas Rodondi n'ont pas de conflit d'intérêts à déclarer. Le Pr François Mach a reçu des honoraires pour des advisory board ou des conférences scientifiques de la part des sociétés pharmaceutiques Amgen, AstraZeneca, MSD, Pfizer et Sanofi.

IMPLICATIONS CLINIQUES

- Un traitement par anticorps anti-PCSK9 peut être considéré chez les patients avec une maladie cardiovasculaire athéromateuse qui ont un taux de LDL-cholestérol restant élevé malgré un traitement de statines aux doses maximales tolérées avec ou sans ézetimibe
- D'autres indications potentielles pour un traitement par anticorps anti-PCSK9 sont destinées aux patients avec hypercholestérolémie familiale qui ont un taux de LDL-cholestérol restant élevé malgré un traitement de statines aux doses maximales tolérées avec ou sans ézetimibe
- Le seuil du LDL-cholestérol pour introduire un traitement d'anticorps anti-PCSK9 peut être plus bas en cas de facteurs de gravité, par exemple une maladie vasculaire sévère, une récurrence précoce d'événement, ou la présence d'une hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire athéromateuse
- Les données actuelles suggèrent une bonne sécurité des anticorps anti-PCSK9 pendant 2 ans, en particulier chez les patients avec des taux très bas de LDL-cholestérol
- Le rapport coût-efficacité des anticorps anti-PCSK9 reste sujet à controverse et leur prescription initiale ne peut se faire qu'après approbation de l'assurance maladie et par un spécialiste de la prévention cardiovasculaire ou des lipides pour initier un anticorps anti-PCSK9

1 *Gencer B, Rodondi N, Mach F. Inhibiteurs de la PCSK9: un nouveau traitement pour l'hypercholestérolémie. Rev Med Suisse 2016;12:440-4.

2 *Gencer B, Rodondi N, Mach F. Inhibiteurs de PCSK9: futur traitement pour baisser le cholestérol? Rev Med Suisse 2014;10:539-44.

3 Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163:40-51.

4 Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in patients with

cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:787-8.

5 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1527-39.

6 *Nanchen D. Inhibiteurs de pcsk9: privilégier la société ou l'individu? Forum

Med Suisse 2017;17:971-2.

7 **Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 update of esc/eas task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. Eur

Heart J 2017; epub ahead of print.

8 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

9 Nanchen D, Gencer B, Muller O, et al. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation* 2016;134:698-709.

10 Aubert CE, Gencer B, Rodondi N. Recommandations de prise en charge des dyslipidémies en 2016 en Suisse. *Rev Med*

Suisse 2016;12:430-4.

11 Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-50.

12 Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, 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.

13 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633-43.

14 Christina L, Aubert CE, Gencer B, Rodondi N, Collet TH. Inhibiteurs de PCSK9. *Swiss Med Forum* 2017;17:979-86.

15 Gencer B, Koskinas KC, Raber L, et al. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC)

and european society of cardiology/european atherosclerosis society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2017;6. 16 Arrieta A, Hong JC, Khera R, et al. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1369-74.

* à lire

** à lire **absolument**