

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans la prise en charge des paramètres lipidiques ?



**F. DIÉVERT**

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Plusieurs données disponibles en 2024 sont susceptibles de modifier la pratique cardiologique quotidienne ou la réflexion en matière de prise en charge des paramètres lipidiques. Nous en avons sélectionné quelques-unes.

La première est dérangeante pour la réflexion puisqu'elle indique qu'il paraît exister une courbe en U dans la relation entre le LDL-cholestérol (LDL-c) et le pronostic, celui-ci pouvant s'aggraver pour des valeurs basses de LDL-c. Ce ne sont que des données d'observation pour lesquelles une causalité inverse ne peut pas être exclue.

La deuxième donnée est qu'il existe maintenant une possibilité de réduire significativement le risque de pancréatites aiguës chez des patients ayant des hypertriglycéridémies majeures grâce à des molécules dirigées contre l'apo-CIII.

La troisième est que l'un des derniers espoirs de faire du HDL-cholestérol un facteur protecteur s'est estompé du fait des résultats d'une étude démontrant qu'en améliorant sa fonctionnalité (c'est-à-dire sa capacité à assurer un efflux du cholestérol hors des plaques d'athérome), on n'améliore pas le pronostic CV. Enfin, si les autorités et le développeur arrivent à convenir d'un prix qui agréé aux deux parties, il est possible que nous puissions disposer à court-moyen terme d'un nouvel anti-PCSK9 ayant une indication en prévention CV primaire qui sera prescrit en une injection tous les 6 mois.

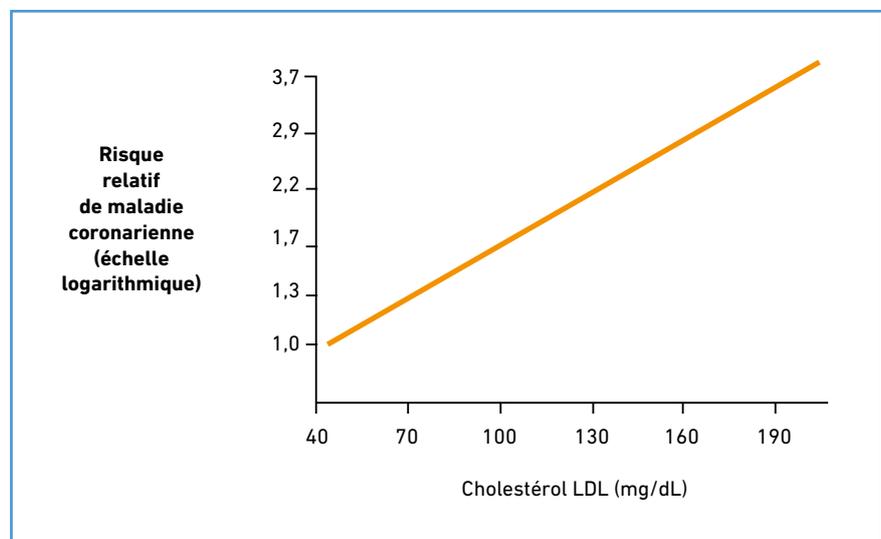
### Relation épidémiologique entre LDL cholestérol et risque : paradoxe

Des études épidémiologiques anciennes ont mis en évidence une relation directe entre les taux plasmatiques de cholestérol total (CT) et le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs : cette relation est log-linéaire et sans seuil, c'est-à-dire qu'à chaque augmentation d'une valeur donnée du CT correspond une augmentation d'une valeur donnée du risque CV [1].

En 2004, dans un article relatif aux recommandations nord-américaines de prise en charge des dyslipidémies, un graphique établissait la même relation log-linéaire entre le LDL-cholestérol (LDL-c) et le risque CV [2] (*fig. 1*). Le problème

toutefois était que ce graphique n'avait pas de références bibliographiques et qu'il n'était pas possible de retrouver les études sur lesquelles il s'appuyait, laissant penser qu'il avait été construit à partir d'un modèle théorique.

Au fil du temps, les essais thérapeutiques contrôlés – comme ceux conduits avec les anti-PCSK9 avec notamment dans l'étude FOURIER, l'atteinte d'un LDL-c en moyenne à 0,30 g/L sous traitement [3] – ont démontré que plus le LDL-c est abaissé sous traitement, meilleur est le pronostic CV, avec une rela-



**Fig. 1** : Relation entre LDL-c et risque coronarien telle qu'envisagée en 2004. *JAMA Network Open*, 2024; 7:e2422558.

## L'année cardiologique

tion log-linéaire entre la baisse du LDL-c et celle du risque CV. Toutefois, dans ces études, il n'a pas été enregistré de diminution de la mortalité totale pour les valeurs les plus basses de LDL-c, que ce soit les valeurs atteintes sous traitement ou les valeurs de base à l'inclusion. L'explication raisonnable était que, d'une part, la durée de ces études était trop courte et que, d'autre part, le niveau de risque CV des patients inclus ne permettait pas d'obtenir une baisse de la mortalité CV telle qu'elle puisse engendrer une diminution de la mortalité totale.

### 1. Une étude épidémiologique dérangeante

Au printemps 2024 sont parus les résultats d'une étude épidémiologique d'observation analysant la relation entre LDL-c et risque CV chez 3,78 millions de personnes suivies en Chine, 2,83 millions étant considérées à bas risque CV, 829 000 étant en prévention primaire et 121 000 en prévention CV secondaire [4].

Dans tous ces groupes de personnes, l'étude montre une relation entre le LDL-c et le risque de mortalité toutes causes prenant l'aspect d'une courbe en U ou en J, le risque augmentant par rapport à un nadir à la fois lorsque le LDL-c est plus élevé que lorsqu'il est plus bas (fig. 2). La valeur de ce nadir est différente selon le groupe analysé. Le résultat

est le même en analysant la mortalité CV et la mortalité par cancer, mais aussi les infarctus du myocarde et les AVC.

L'analyse de la bibliographie fournie dans ce travail permet de retrouver plusieurs autres études épidémiologiques récentes ayant des résultats similaires.

### 2. Des résultats concordants

En 2019, les résultats d'une étude épidémiologique prospective concernant 350 000 Sud-Coréens ne prenant pas de statine, et suivis en moyenne 5,64 ans, ont montré une relation en U entre le LDL-c et la mortalité totale [5]. Dans cette étude, les données concernant les événements survenus lors des 3 premières années de suivi ont été exclues.

En 2020, les résultats d'une étude épidémiologique prospective concernant 108 243 Danois suivis en moyenne 9,4 ans, ont montré une relation en U entre le LDL-c et la mortalité toutes causes [6]. Dans cette étude, le nadir de LDL-c a été de 1,40 g/L chez les personnes ne prenant pas de statines et de 0,89 g/L chez celles qui en prenaient.

En 2022, les résultats d'une étude épidémiologique prospective concernant 14,9 millions de Sud-Coréens suivis en moyenne 8,8 ans ont montré une relation en U entre le LDL-c et la mortalité CV et les différentes causes de mortalité CV [7].

Dans cette étude, le nadir de LDL-c était variable selon la cause du décès CV et la relation entre LDL-c et le risque était plus faible chez les sujets de plus de 75 ans.

En 2022, les résultats d'une étude épidémiologique prospective (NHANES) concernant 14 000 Américains (États-Unis) suivis en moyenne 23,4 ans, ont montré une relation en U entre le LDL-c et la mortalité totale et la mortalité CV [8]. Dans cette étude, un LDL-c très élevé était corrélé à la mortalité CV mais pas à la mortalité totale.

### 3. Quelles explications ?

Ces données épidémiologiques sont donc en discordance majeure avec les données obtenues dans les essais thérapeutiques contrôlés ou études d'intervention qui ont montré que plus le LDL-c est bas, meilleur est le pronostic et ce, sans qu'il n'apparaisse de seuil en deçà duquel le bénéfice de la baisse du LDL-c s'annulerait.

Quelles synthèses et hypothèses peut-on aujourd'hui proposer pour ces études épidémiologiques d'observation prospective ? Tentons l'analyse :

– bien qu'elles utilisent des méthodes parfois différentes (populations enrôlées, événements étudiés, durée du suivi, modes de calcul...), ces diverses études, toutes prospectives, ont des **résultats concordants** pour indiquer l'existence

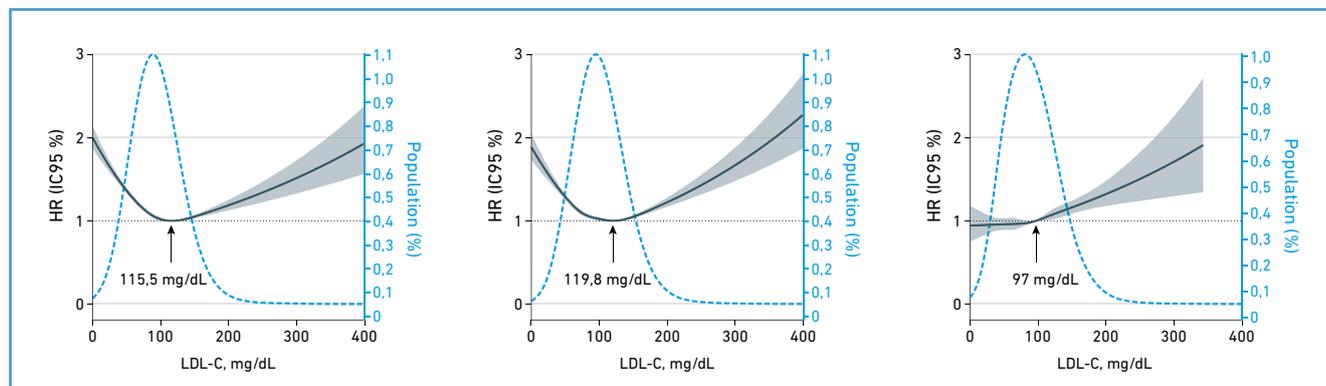


Fig. 2 : Relation épidémiologique entre le LDL-c et la mortalité totale chez des personnes à bas risque cardiovasculaire (à gauche), chez des personnes en prévention primaire (au centre) et chez des personnes en prévention secondaire (à droite). JAMA Network Open, 2024;7:e2422558.

## L'année cardiologique

d'une courbe en J dans la relation obtenue en épidémiologie d'observation, entre le LDL-c et le pronostic ;

– ces études ont toutes un **même biais** : le LDL-c a le plus souvent été calculé à l'inclusion dans l'étude et sert ensuite de référence quelle que soit la durée du suivi (sauf dans l'étude du NHANES), et divers éléments du statut clinique tant à l'inclusion que lors du suivi ne sont pas connus (comme par exemple l'IMC, l'existence d'une sarcopénie...), sauf dans l'étude du NHANES (mais c'est aussi l'étude ayant la plus faible population suivie) ;

– dans ces études, comme le résultat paraît relativement paradoxal, les **chapitres "discussion" sont très développés**, mais de fait, peu éclairants en matière d'hypothèses explicatives ;

– il est impossible, du fait des méthodes utilisées, d'exclure un résultat dû à une **causalité inverse**. C'est-à-dire qu'il se pourrait qu'un état morbide préexisterait à l'inclusion dans l'étude et qu'il expliquerait à la fois un taux de LDL-c bas chez les personnes les plus fragiles et leur mauvais pronostic, et ce, même en tenant compte des études qui ont exclu de leurs analyses les patients malades (cancers ou autres à l'inclusion) ou ont exclu les décès des 1 à 3 premières années de suivi ;

– la valeur "**optimale**" de LDL est **différente selon les situations cliniques** (et donc selon les études) : plus basse en prévention secondaire que primaire (notamment dans l'étude chinoise), plus basse en cas de diabète qu'en son absence (notamment dans l'étude danoise). Par exemple, concernant la mortalité CV dans l'ensemble de leurs populations, les nadirs de LDL-c sont en g/L de 1,17 dans l'étude chinoise (2024), de 0,90 à 1,49 dans l'étude coréenne (2022), de 1,20 à 1,39 dans l'autre étude coréenne (2019), de 1,32 dans l'étude danoise (2020) et de 1 à 1,30 dans l'étude nord-américaine (2022) ;

– lorsqu'il n'y a pas d'autres facteurs de risque CV majeurs, comme un diabète par exemple, la relation entre LDL-c et risque paraît relativement plate et le lien avec le risque apparaît pour des

valeurs élevées de LDL-c : pour des valeurs élevées, le LDL-c apparaît donc bien comme un marqueur de risque CV majeur. Lorsqu'il existe plusieurs autres facteurs de risque CV, et notamment un diabète, la relation entre LDL-c et risque CV est plus directe, l'augmentation du risque apparaît dès les faibles élévations du LDL-c : dans ce cas, le LDL-c apparaît plus comme un cofacteur du risque, le majorant rapidement. Si cet élément renforce l'esprit des recommandations proposant de baisser le LDL-c en prenant en compte le risque CV des patients, il n'explique pas pour autant la courbe en J ou en U.

Tout en sachant qu'il n'est donc pas possible de conclure quant à l'existence d'une causalité inverse, que conclure de façon temporaire ? Voici quelques éléments qui sont d'ailleurs tous conformes avec les recommandations mais n'incitent potentiellement plus, comme il y a quelques années, à prôner d'obtenir des valeurs extrêmement basses de LDL-c :

– le **LDL-c semble principalement causal lorsqu'il est très élevé** : notamment au-dessus de 1,90 g/L et il reste utile de le diminuer amplement et précocement ;

– la **relation entre LDL-c et risque dépend de la situation clinique et des comorbidités** : incitant à diminuer le LDL en fonction du risque absolu, lorsqu'il est < 1,90 g/L ;

– les **preuves du bénéfice en prévention secondaire sont fortes** : en matière de prévention des récidives pour traiter avec des cibles basses au moins < 0,55 g/L, mais il n'y pas de preuve de réduction de la mortalité totale lorsque le LDL-c atteint ou le LDL-c de départ est bas.

### Réduire le risque de pancréatite en diminuant la triglycéridémie : succès

De longue date, il est admis qu'une triglycéridémie élevée est associée à un risque élevé de pancréatite. Cependant, il n'y avait, jusqu'en 2024, aucune

preuve directe que la diminution des triglycérides plasmatiques (TG) ou qu'un traitement permettant de diminuer les TG diminue aussi le risque de pancréatite. Une méta-analyse de 2012 [9] avait même montré que les fibrates qui diminuent la triglycéridémie, augmentent significativement le risque de pancréatite aiguë et en moyenne de 39 % alors que les statines diminuent le risque de pancréatite et en moyenne de 21 %. Plusieurs hypothèses avaient été évoquées, notamment le fait qu'il pouvait exister un facteur confondant dans les données d'observation : la consommation alcoolisée notamment, car elle augmente à la fois les TG et le risque de pancréatite, les TG ne seraient alors pas la bonne cible de la prise en charge.

En 2024, plusieurs données modifient les réponses à apporter à ce problème et ce, parce qu'il existe dorénavant des traitements pouvant diminuer de façon très ample les TG et qui sont tous des traitements agissant contre l'apo-CIII.

C'est ainsi le cas d'un oligonucléotide antisens, l'**olezarsen** dirigé contre l'apo-CIII. Il a été évalué dans un essai thérapeutique de phase III, l'étude BALANCE [10], conduit en double aveugle contre placebo, à deux doses différentes (80 ou 50 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines) pendant 49 semaines et chez 66 patients ayant une hyperchylomicronémie familiale avec une triglycéridémie à l'inclusion en moyenne à 26 g/L. Les 3/4 de ces patients, âgés en moyenne de 45 ans, avaient au moins un antécédent de pancréatite aiguë lors des 10 années précédentes.

Comparativement au placebo, les taux de TG à 6 mois ont diminué en moyenne de 43,5 % sous 80 mg d'olazarsen, sans diminution significative sous 50 mg (diminution de 22,4 % ; IC95 % : -47,2 à 2,5). Surtout, au terme du suivi de 53 semaines, il y a eu onze épisodes de pancréatites aiguës dans le groupe sous placebo et un seul épisode dans chaque

groupe ayant reçu l'olezarsen (RR : 0,12 ; IC95 % : 0,02-0,66).

Les résultats de l'évaluation d'un autre traitement dirigé contre l'apoCIII, un petit interférent avec l'ARN, **le plozasiran**, arrivent aux mêmes conclusions. Il s'agit de l'étude PALISADE [11] dans laquelle l'injection sous-cutanée de la molécule tous les 3 mois pendant 12 mois, chez 123 patients âgés en moyenne de 45 ans et ayant une hyperchylomicronémie persistante (TG de base à 20,4 g/L avec un antécédent de pancréatite chez 90 % d'entre eux) permet, par rapport au placebo, une réduction de plus de 60 % des TG et une diminution ample du risque de pancréatite aiguë (OR : 0,17 ; IC95 % : 0,03-0,94).

Et en début d'année 2024, une méta-analyse de trois essais thérapeutiques ayant évalué un autre oligonucléotide antisens dirigé contre l'apo-CIII, **le volanersorsen**, était arrivée à la même conclusion en montrant une réduction très ample du risque de pancréatite aiguë chez des patients ayant une hyperchylomicronémie avec des triglycéridémies à l'inclusion comprises entre 15 et 20 g/L [12].

Deux conclusions sont donc possibles : la diminution des TG diminue le risque de pancréatite ou bien une action dirigée contre l'apo-CIII diminue le risque de pancréatite chez les patients ayant une hypertriglycéridémie majeure et des antécédents de pancréatite.

Quoi qu'il en soit, le résultat de l'évaluation de ces trois molécules est concordant pour démontrer qu'un traitement agissant contre l'apo-CIII et réduisant la triglycéridémie permet de réduire significativement et amplement le risque de pancréatite aiguë. Ce résultat ne doit être conçu qu'avec ce groupe de molécules et chez des patients ayant des valeurs très élevées de triglycéridémie, entrant dans le cadre d'une hyperchylomicronémie familiale. En l'état des connaissances,

### Les anti-apoCIII disponibles en France

Nos recherches n'ont pas permis de trouver des documents fiables indiquant que l'olezarsen et le plozasiran sont disponibles à la prescription et au remboursement en France, alors que le volanersorsen peut être dispensé par des médecins spécialisés.

#### Le volanersorsen

Il est disponible de façon restreinte en France.

Il ne peut être débuté et sa poursuite supervisée que par un médecin expérimenté dans le traitement du syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF). Pour la Haute Autorité de santé (HAS) (avis du 19 février 2020), la décision d'instaurer le traitement doit être prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein du centre de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis) ou à défaut au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire émanant de la Nouvelle société francophone d'athérosclérose (NSFA).

En France, le volanersorsen a eu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dès avril 2019 (ATU nominative, puis de cohorte). Une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne et conditionnelle a été octroyée à ce médicament en mai 2019.

Il peut être dispensé en pharmacie de ville. Le pharmacien doit commander le médicament directement au laboratoire.

Son indication donnant droit à remboursement est : patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial (SHCF) génétiquement confirmé, **avec un antécédent de pancréatite aiguë** pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.

#### Encadré I.

ces résultats ne sont pas extrapolables à d'autres groupes pharmacologiques et à d'autres types de patients, ce qui veut dire qu'ils ne justifient pas de proposer un traitement diminuant la triglycéridémie (et notamment pas un fibraté) à des patients ayant une élévation modérée de la triglycéridémie, c'est-à-dire comprise entre 1,5 et 5 g/L.

Pour la pratique, le cardiologue doit donc adresser à un centre de référence pour une prise en charge adaptée et pour pouvoir potentiellement avoir un traitement bénéfique, un patient ayant une hypertriglycéridémie supérieure et de façon nette, à 5 g/L (**encadré I**).

### Rendre le HDL plus fonctionnel : échec

Les essais thérapeutiques ayant comme objectif d'évaluer la relation entre augmentation pharmacologique des taux de HDL-cholestérol (HDL-c) et diminution

du risque CV ont été des échecs : il n'a pas été possible d'établir une relation entre ces deux éléments. Il a alors été supposé, notamment du fait de résultats favorables d'études de faible ampleur, que l'amélioration de la fonctionnalité du HDL-c pouvait être une solution thérapeutique, car plusieurs éléments indiquent que le HDL-c joue un rôle favorable de protection contre les événements CV majeurs. C'est cette hypothèse qui a été évaluée dans l'étude AEGIS-II.

Pour mémoire, un effet favorable sur l'évolution de la plaque d'athérome avait été enregistré dans des études évaluant la perfusion d'apoA1 Milano, et, dans des études chez l'animal et chez l'homme, il a été montré qu'une apoA1 humaine ou recombinante (CSL112) augmente l'efflux de cholestérol *via* les HDL-c et permet une diminution de la taille des plaques d'athérome. Le CSL112 est donc la molécule qui a été évaluée dans un essai clinique de phase III de grande échelle, l'étude AEGIS-II [13].

## L'année cardiologique

### 1. L'étude

L'étude AEGIS-II a été un essai thérapeutique contrôlé, multicentrique, international, conduit en double aveugle contre placebo. Le traitement évalué était le CSL112 en injection intraveineuse prolongée de 6 grammes avec une surveillance hospitalière concomitante d'au moins 2 heures (d'où le recours en France aux structures d'hôpital de jour) : quatre injections espacées chacune d'une semaine dans le premier mois suivant un infarctus du myocarde (IDM), la première injection devant être faite dans les 5 premiers jours.

Les critères d'inclusion étaient un IDM récent, une maladie coronaire multitonculaire et des facteurs de risque additionnel. Le critère primaire évalué était composé des IDM, AVC et décès de cause CV, survenus entre la randomisation et 90 jours de suivi.

Un total de 18 219 patients âgés en moyenne de 65 ans ont été inclus dans l'essai et 88 % ont eu une angioplastie coronaire. À l'inclusion et en moyenne, le HDL-c était à 0,39 g/L et le LDL-c à 0,84 g/L.

Au terme des 90 jours de suivi moyen prévus, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes dans l'incidence des événements du critère primaire (4,8 % dans le groupe traité vs 5,2 % dans le groupe contrôle; HR : 0,93; IC95 % : 0,81-1,05; p = 0,24). Il en a été de même au terme du suivi de 180 jours (HR : 0,91; IC95 % : 0,81-1,01) et de 365 jours (HR : 0,93; IC95 % : 0,85-1,02).

La tolérance a été bonne avec une incidence similaire des événements indésirables dans les deux groupes.

Il n'y a pas eu de différence dans l'incidence des principaux événements CV évalués, quelle que soit la durée du suivi considérée à l'exception d'un signal pour moins de récurrence d'IDM à 180 jours (HR : 0,87; IC95 % : 0,77-0,99), non présent à 90 jours ou à 365 jours.

### 2. Perspectives

En ne démontrant pas que l'augmentation de la fonctionnalité du HDL-c permet de diminuer le risque CV, l'étude AEGIS-II semble être l'aboutissement d'une histoire en trois actes faisant que le HDL-c ne peut plus et ne doit pas être considéré comme "le bon cholestérol". Le premier acte a été l'échec des essais thérapeutiques ayant comme objectif d'augmenter les taux de HDL-c, le deuxième, la mise en évidence d'une relation en U entre les valeurs plasmatiques de HDL-c et le risque d'événements CV majeurs et la mortalité totale (le risque étant le plus élevé lorsque le HDL-c est bas mais aussi lorsqu'il est élevé) et le troisième acte est donc l'étude AEGIS-II, marquant l'échec clinique d'une amélioration de la fonction du HDL-c.

Quoi qu'il en soit aujourd'hui, il est nécessaire pour ne pas dire impératif, de ne plus parler de "bon cholestérol" lorsque l'on parle du HDL-c devant un bilan lipidique.

#### Anti-PCSK9 : un nouveau venu, l'inclisiran

Le 28 août 2024, un nouvel anti-PCSK9, petit interférent avec l'ARN, l'inclisiran

a eu un avis favorable de la Commission de transparence (CT) pour une commercialisation (**encadré II**).

Le dossier a cependant quelques originalités. La première est que l'indication retenue n'est pas celle qu'avait demandée le développeur de la molécule. La deuxième est que la seule indication demandée par le développeur n'a pas été retenue. Les membres de la CT se justifiaient par cette phrase : "Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM".

Le développeur sollicitait en effet l'indication suivante en prévention CV secondaire : "Chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et ayant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'AVC ischémique, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique et/ou de revascularisation carotidienne ou coronarienne (prévention secondaire), et non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé, en complément d'un régime alimentaire, en association avec une statine à dose maximale tolérée ou,

#### Place de l'inclisiran dans son périmètre de remboursement selon la Commission de transparence

**En prévention primaire**, chez les patients adultes ayant une **hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe)** insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, LEQVIO (inclisiran) constitue un traitement de **3<sup>e</sup> intention** en complément des mesures diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe.

En cas de contre-indication (CI) ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, LEQVIO (inclisiran) peut être utilisé en association à un traitement hypolipémiant optimisé **ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe**.

Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe;
- ézétimibe seul en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

Encadré II.

seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes pour les patients intolérants aux statines, ou pour qui les statines sont contre-indiquées".

Cette indication en prévention CV secondaire a été rejetée par la CT au motif suivant : "En prévention secondaire, compte tenu du manque de données à ce jour sur la réduction de la survenue d'événements CV (dans l'attente des données de morbidité des études ORION-4 et VICTORION-2P), l'inclisiran n'a pas sa place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes avec une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte ayant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie. En d'autres termes, l'avis de la CT pourra donc être modifié lorsque seront disponibles les résultats des deux études citées.

Et la CT a donc donné comme indication : "Traitement des patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée, ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées."

En d'autres termes, l'indication demandée portait sur la prévention CV secondaire (comme pour les autres anti-PCSK9, anticorps monoclonaux ceux-là) mais celle obtenue porte sur la prévention primaire: elle est donc complémentaire et permet désormais de couvrir avec des antiPCSK9 le spectre de l'hypercholestérolémie à risque CV élevé. Il est à noter que les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 disponibles, l'alirocumab et l'évolocumab, ont aussi une indication en prévention CV primaire mais res-

treinte aux cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote uniquement chez les patients à très haut risque CV insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérese.

Pour l'inclisiran, dans son indication actuelle, la population cible a été estimée à 215 000 patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Le médicament aura le statut de médicament d'exception et sa prescription initiale annuelle sera réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie. Le renouvellement ne sera pas restreint.

La posologie est de 284 mg d'inclisiran administrée en une seule injection sous-cutanée: une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois et ce, par un personnel médical ou para-médical.

Enfin, une troisième originalité de ce dossier est que le développeur de la molécule avait, pour soutenir sa demande d'autorisation en prévention CV secondaire, déposé les résultats d'une étude dite *in silico*, reposant sur un outil statistique complexe aidé par intelligence artificielle et permettant de modéliser le résultat clinique espéré avec le traitement dans diverses situations cliniques de prévention secondaire. En d'autres termes, ce qui était aussi évalué dans la demande d'autorisation était l'avis des autorités d'enregistrement sur un développement reposant sur un modèle statistique. Et voici la réponse de la CT : "Les résultats de cette simulation *in silico* SIRIUS sont considérés de nature exploratoire puisqu'ils reposent sur des données simulées selon une construction hypothétique de la réalité qui modélise les connaissances disponibles et jugées pertinentes sur le mécanisme de la maladie. La traduction mathématique de cette construction, reposant sur de nombreuses

hypothèses, vise à illustrer la dynamique de la maladie et ainsi permettre la prédiction sur des données simulées d'événements cliniques à 5 ans avec une incertitude sous réserve d'hypothèses valides. La crédibilité de ces prédictions repose sur les résultats de calibration, validation et robustesse du modèle, non vérifiables en l'absence de données observées. Le modèle (utilisant un modèle mathématique fondé sur des hypothèses déterministes et un modèle statistique de prédiction du risque à 20 mois utilisé pour une extrapolation à 5 ans) ne permet pas de prédire les effets non connus ou délétères du traitement. Dans l'attente des résultats des essais cliniques comparatifs sur des critères de morbi-mortalité (ORION-4 et VICTORION-2P), ces données représentent une prédiction non vérifiable de l'efficacité de l'inclisiran obtenue par simulation. Elles sont donc considérées comme des données exploratoires et ne seront, par conséquent, pas décrites dans cet avis".

Les outils d'intelligence artificielle ne sont donc pas encore reconnus comme des critères de substitution au développement clinique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. STAMLER J, WENTWORTH D, NEATON JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, 1986;256:2823-2828.
2. GRUNDY J, CLEEMAN JI, BAIREY MERZ CN *et al*. A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24:1329-1330.
3. GABA P, O'DONOGHUE ML, PARK JG *et al*. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*, 2023;147:1192-1203.

## L'année cardiologique

4. CHEN L, CEN S, BAI X *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular disease risk, and mortality in China. *JAMA Netw Open*, 2024;7:e2422558.
5. SUNG KC, HUH JH, RYU S *et al.* Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and mortality outcomes in non-statin users. *J Clin Med*, 2019; 8:1571.
6. JOHANNESSEN CDL, LANGSTED A, MORTENSEN MB *et al.* Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study. *BMJ*, 2020 8:371:m4266.
7. YI SW, AN SJ, PARK HB *et al.* Association between low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in statin non-users: a prospective cohort study in 14.9 million Korean adults. *Int J Epidemiol*, 2022;51:1178-1189.
8. RONG S, LI B, CHEN L *et al.* Association of low-density lipoprotein cholesterol levels with more than 20-year risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population. *J Am Heart Assoc*, 2022;11:e023690.
9. PREISS D. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*, 2012;308:804-811.
10. STROES ESG, ALEXANDER VJ, ARCA M *et al.* Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*, 2024;390:1781-1792.
11. WATTS GF, ROSENSON RS, HEGELE RA *et al.* Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med*, 2024.
12. ALEXANDER VJ, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, GEARY RS *et al.* Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2024;390:476-477.
13. GIBSON CM, DUFFY D, KORJIAN S *et al.* Apolipoprotein A1 infusions and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2024;390:1560-1571.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.