

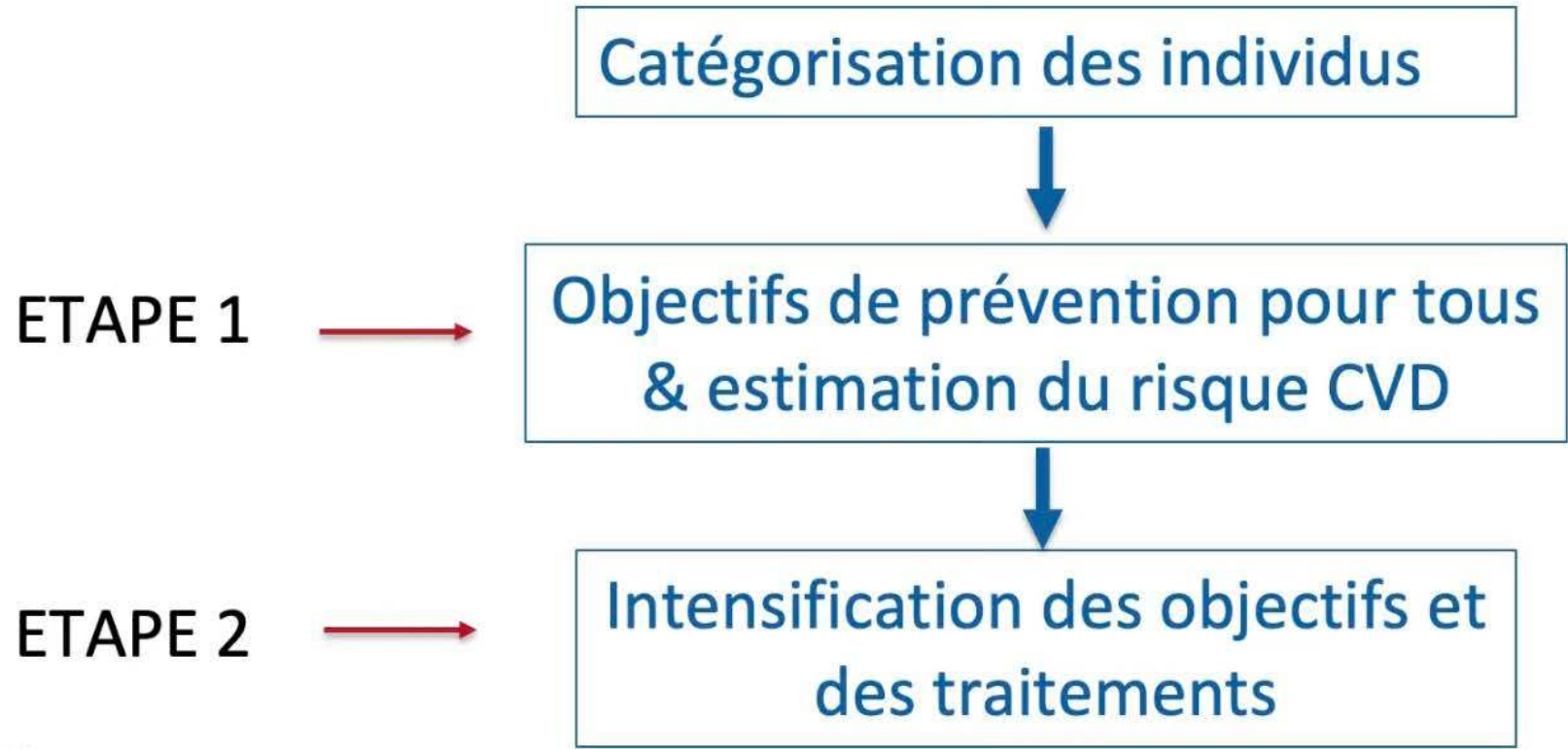
Lipides et risque cardiovasculaire

Pr Ariane Sultan

Equipe Nutrition diabète, CHU Montpellier

a-sultan@chu-montpellier.fr







Evaluation du risque cardiovasculaire



- Evaluer le risque cardio-vasculaire en **prévention primaire** à l'aide de l'outil SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation)
- risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire à 10 ans, en fonction
 - du sexe,
 - de l'âge (de 40 à 65 ans)
 - du statut tabagique
 - de la pression artérielle systolique
- France = groupe des pays à bas risque CV
- Pas adapté pour les patients hypertendus sévères (TA \geq 180/110 mmHg), diabétiques, IRC ou atteints d'hypercholestérolémie familiale
- En cas de maladie cardio-vasculaire documentée, en prévention secondaire, le risque cardio-vasculaire est d'emblée considéré très élevé



Patient category	Subgroups	Risk categories	CVD risk and therapy benefit estimation
Apparently healthy persons			
Persons without established ASCVD, diabetes mellitus, CKD, Familial Hypercholesterolemia	<50 years	Low- to high-risk	10-year CVD risk estimation (SCORE2). Lifetime risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. with the LIFE-CVD lifetime model) to facilitate the communication of CVD risk and treatment benefits.
	50-69 years	Low- to very high-risk	10-year CVD risk estimation (SCORE2). Lifetime benefit estimation of risk factor treatment (e.g. with the LIFE-CVD lifetime model) to facilitate the communication of treatment benefits.
	≥70 years	Low- to very high-risk	10-year CVD risk estimation (SCORE2-OP). Lifetime benefit estimation of risk factor treatment (e.g. with the LIFE-CVD lifetime model) to facilitate the communication of treatment benefits.



Patients with CKD			
CKD without diabetes or ASCVD	Moderate CKD (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ² and ACR <30 or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ² and ACR 30–300 or eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ² and ACR >300)	High-risk	N/A
	Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m ² or eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ² and ACR >30)	Very high-risk	N/A
Familial Hypercholesterolemia			
Associated with markedly elevated cholesterol levels	N/A	High-risk	N/A
Patients with type 2 diabetes mellitus			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD: ^{87, 93-95} <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria • eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) • Proteinuria (ACR >300 mg/g) • Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy) 	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).



Patients with established ASCVD

Documented ASCVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical ASCVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes plaque on coronary angiography or carotid ultrasound or on CTA. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima–media thickness of the carotid artery.

N/A

**Very
high-risk**

Residual CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. 10-year risk with the SMART risk score for patients with established CVD or 1- or 2-year risk with EUROASPIRE risk score for patients with CHD). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. SMART-REACH model; or DIAL model if diabetes).



B Treatment goal for LDL-C

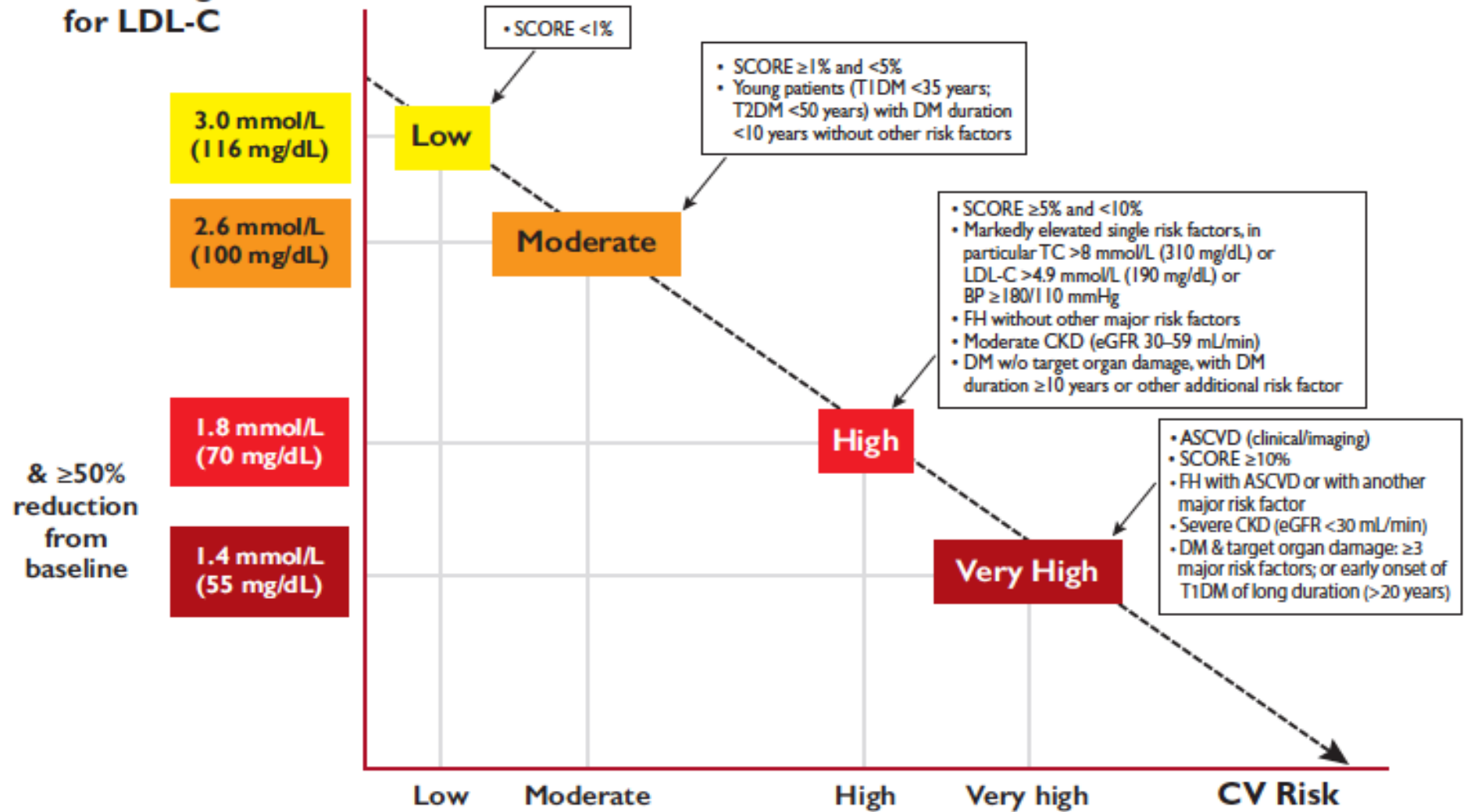


Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC 2019



Alimentation méditerranéenne

- Consommation importante d'huile d'olive, de légumes, de fruits, de légumineuses, de produits céréaliers complets, et de fruits à coques.
- Consommation régulière mais plus modérée de poissons, volailles, vin (rouge).
- Faibles apports en viandes rouges, produits transformés et/ou produits sucrés.
- Utilisation de diverses épices et aromates/-sel.
- Produits saisonniers (alimentation durable)
- Convivialité, lien social, frugalité



Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14(12A):2274-2284



PREDIMED

Randomisée multicentrique

- Prévention CV primaire
- 7447 participants à haut risque CV
- suivi 4,8 ans
- Environ 50 % DT2
- 3 groupes
 - Alimentation méditerranéenne + fruits à coque (30g/jour)
 - Alimentation méditerranéenne + huile d'olive extra-vierge (50g/jour)
 - Contrôle « pauvre » en lipides

Groupe alimentation méditerranéenne	
Huile d'olive	Principal apport lipidique culinaire.
Huile d'olive	≥ 4 cuillères à soupe (cs) par jour
Légumes	≥ 2 portions par jour
Fruits frais	≥ 3 portions par jour
Fruits à coque	≥ 3 portions par semaine
Beurre, margarine, crème	Moins de 1 portion par jour
Boissons sucrées type sodas	Moins de 1 par jour
Vin (optionnel)	≥ 7/ verres par semaine
Légumineuses	≥ 3 portions par semaine
Poissons et fruits de mer	≥ 3 portions par semaine
Bonbons et pâtisseries	Moins de 3 fois par semaine
Viandes rouges ou transformées	Moins de 1 portion par jour
Consommation préférentielle de poulet, dinde, lapin plutôt que veau, porc, hamburgers ou saucisses.	
Sofrito (Sauce réalisée à base tomate, d'oignons, d'huile d'olive, de poireau)	≥ 2 portions par semaine en accompagnement

Groupe contrôle	
Produits laitiers pauvres en matières grasses	≥ 3 par jour
Pain, pâte, pomme de terre, riz	≥ 3 par jour
Fruits	≥ 3 par jour
Légumes	≥ 2 par jour
Poissons maigres et fruits de mer	≥ 3 par semaine
Huiles végétales (dont huile d'olive)	≤ 2 cs par jour
Bonbons ou pâtisseries	≤ 1 par semaine
Noix et fritures	≤ 1 par semaine
Viandes rouges ou transformées	≤ 1 par semaine

AUCUNE RESTRICTION CALORIQUE

AUCUNE PROMOTION DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

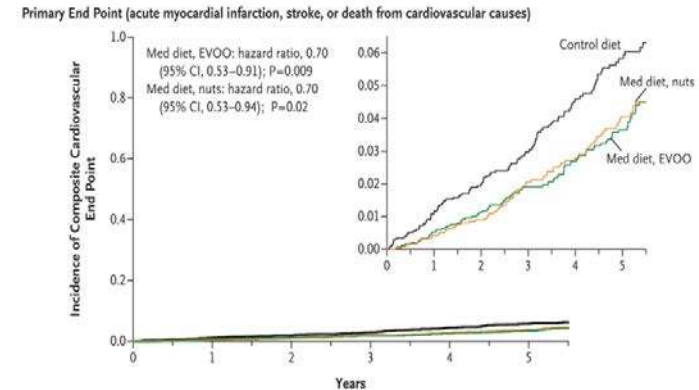
AUCUNE VÉRITABLE INTERDICTION (mais plusieurs groupes alimentaires à limiter)



PREDIMED

- Réduction :
 - DT2: - 29 % MACE (AVC + Mortalité CV + IDM)
 - - 39 % AVC
 - - 30% du risque de développer un DT2
 - Effet pondéral neutre

Díaz-López A, Babío N, Martínez-González MA, et al. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care* 2015;38(11):2134–2141.



Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279–1290.



MODIFICATIONS THÉRAPEUTIQUES DU MODE DE VIE

- Prévention primaire : 1^{er} temps de la prise en charge thérapeutique
 - Efficacité sur TG : 20 à 50 % > sur LDL-C : 10 à 15 %
- Alimentation de référence = régime méditerranéen
 - céréales complètes, fruits, légumes, épices et aromates.
 - Peu d'AGS et produits laitiers et produits sucrés
 - Consommation quotidienne noix/graines
 - Consommation de poissons plusieurs fois/ semaine
 - Consommation très limitée viandes rouges
 - Consommation faible ou modérée de vin rouge pdt repas
 - Apport calorique de 1800 à 2500 kcal / jour
- Prévention secondaire : toujours associées au traitement médicamenteux



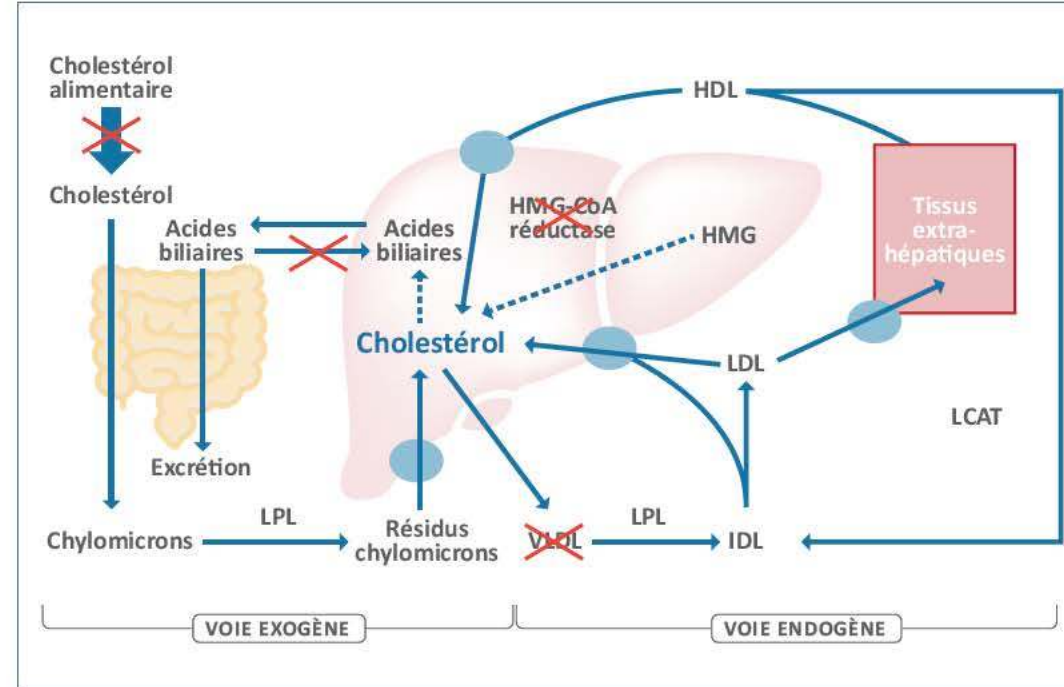
Les différentes classes d'hypolipémiantes

Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol

- Inhibition sélective de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés.

Résine chélatrice d'acides biliaires

- Fixation des acides biliaires synthétisés dans le foie (complexe insoluble),
- Inhibition du cycle entérohépatique,
- Augmentation de l'élimination fécale des acides biliaires et diminution du LDLc circulant.



Statines

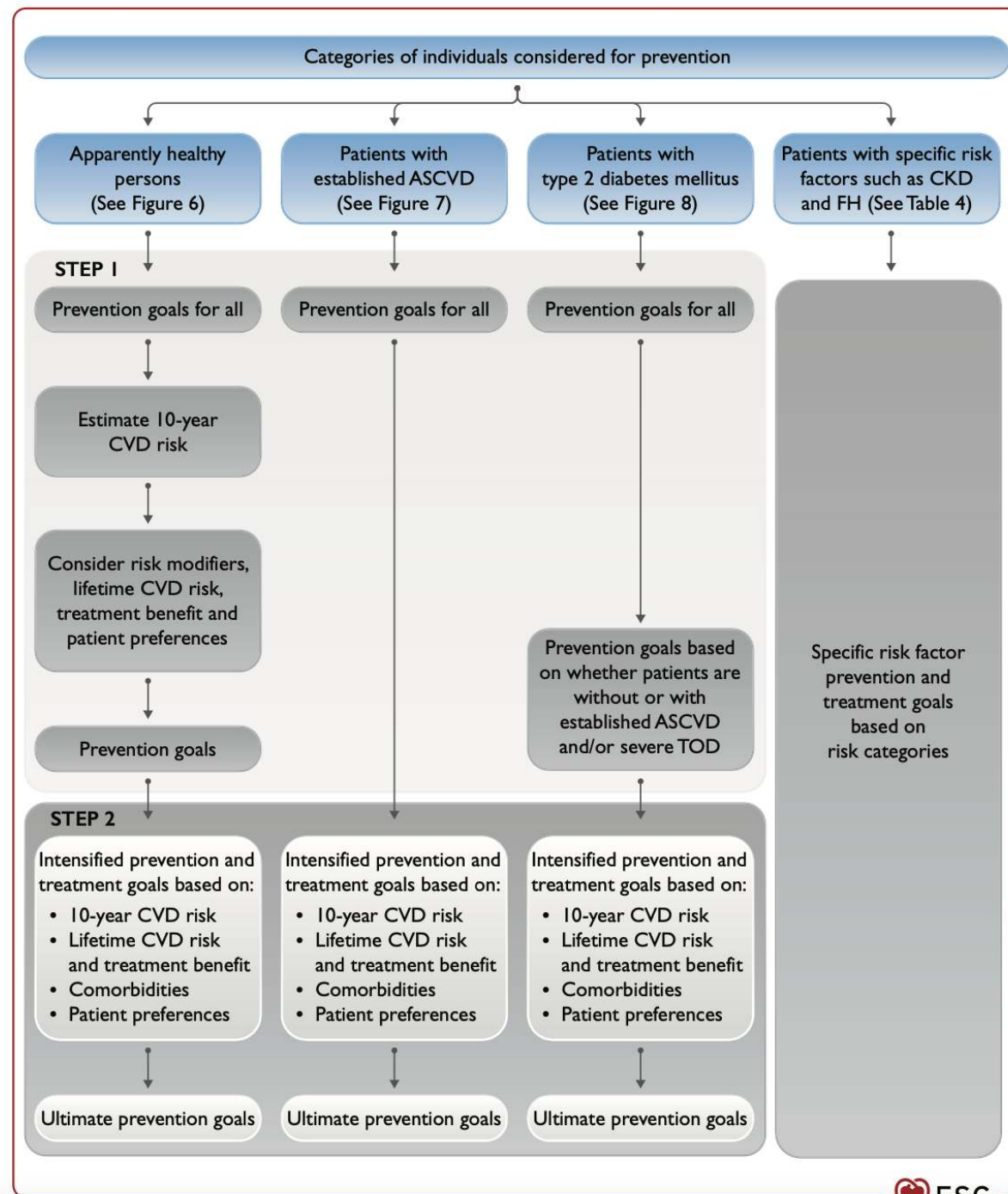
- Inhibition de l'HMG-CoA réductase (enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol).
- Stimulation secondaire de l'expression des récepteurs aux LDL, facilitant leur entrée dans la cellule cible.

Anti-PCSK9

- Inhibition de la protéine PCSK9 régulant l'activité des LDL-récepteurs.

Fibrate

- Activation de récepteurs intranucléaires hormonaux PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptors alpha),
- Régulation de la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme hépatique des lipoprotéines.



WOSCOP – 20 ans : Méthode

1989 – 1995

- 6595 men (45-64y) randomised to pravastatin 40mg/d or placebo.
- Comprehensive followup with clinic visits.
- Adjudication of endpoints by central committee.
- Stop randomised treatment.

1996 - 2000

- Review of GP records by study nurse – statin usage equal in both original treatment arms (31%)

1989 – 2011

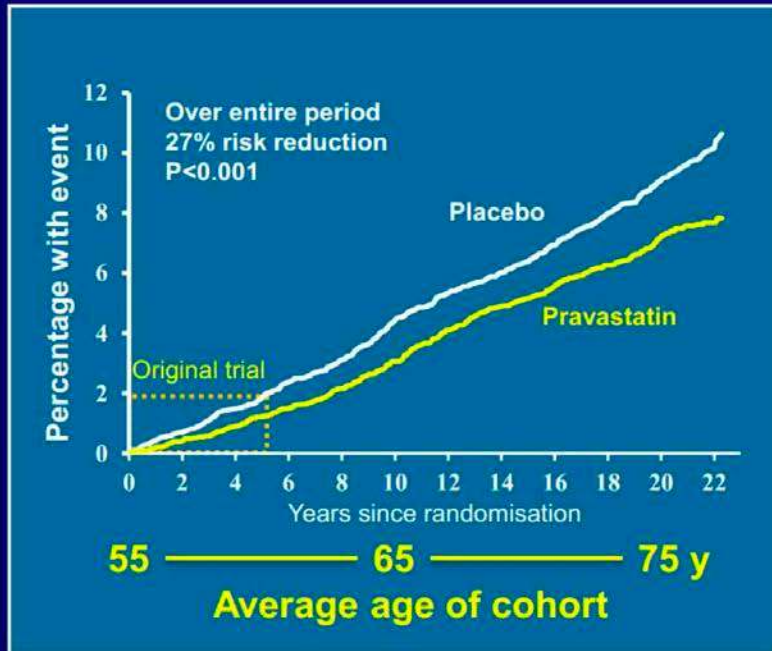
- 20 year follow up of events by record linkage with
 - Death registers (Scotland, UK)
 - Cancer registries
 - All hospitalisation from NHS Information Services Division data sets.

Outcome differences attributable to 5-year trial treatment allocation

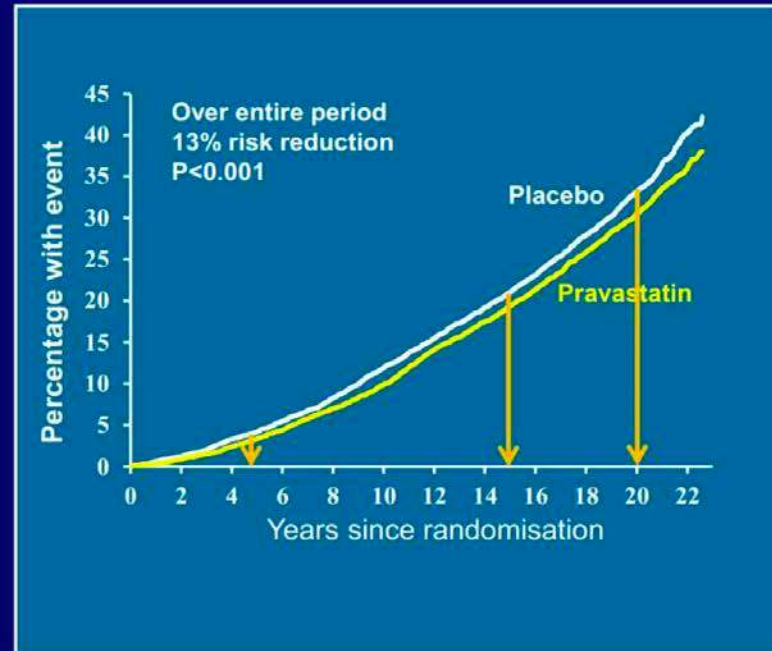


WOSCOP – 20 ans : Résultats

CHD mortality



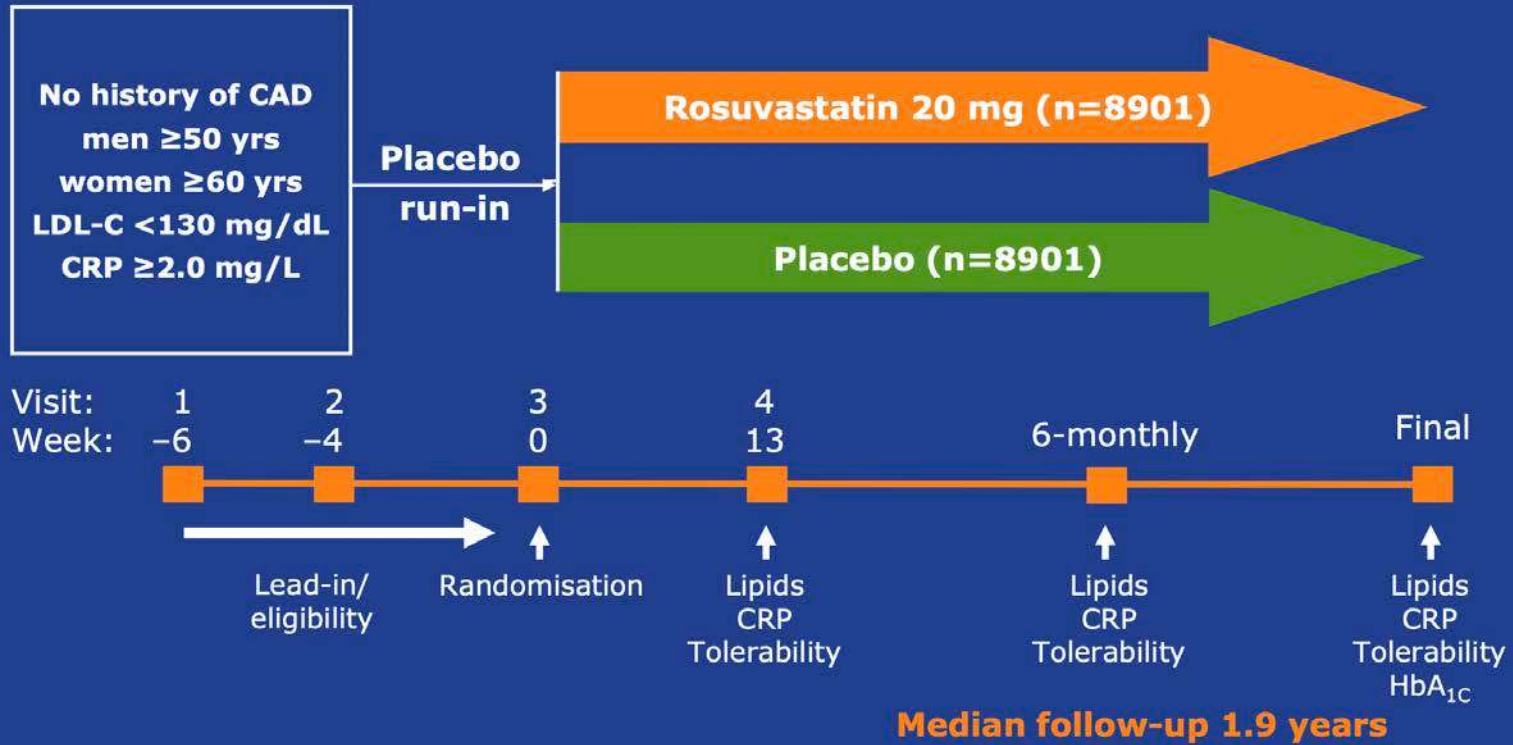
All-cause mortality



McConnachie et al. Eur Heart J 2013



JUPITER – study design



CAD=coronary artery disease; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; CRP=C-reactive protein; HbA_{1c}=glycated haemoglobin

Ridker P et al. *N Eng J Med* 2008;**359**: 2195-2207



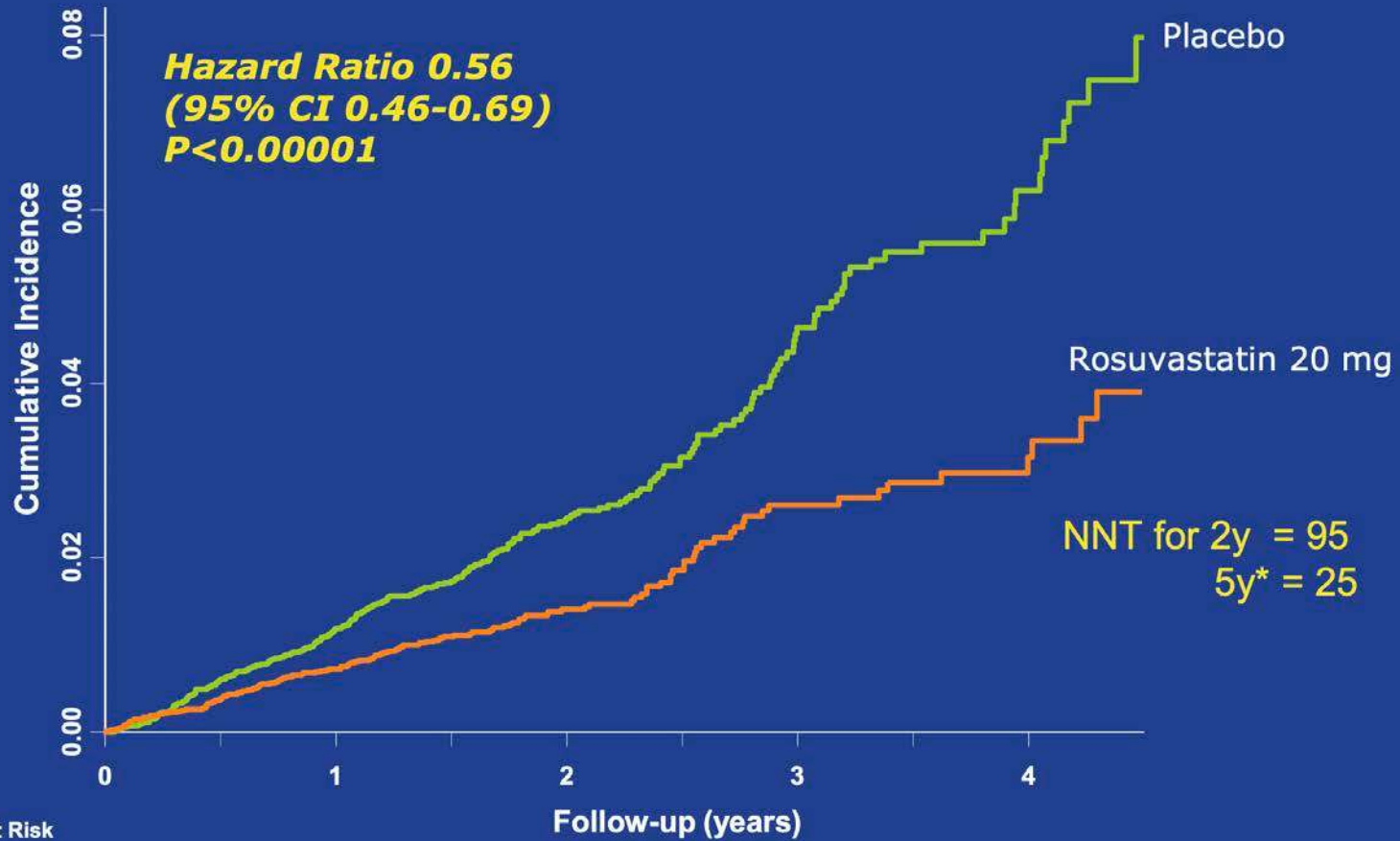
JUPITER - Major inclusion criteria

- Men aged ≥ 50 years; women aged ≥ 60 years
- Fasting LDL-C levels < 130 mg/dL (3.4 mmol/L) , CRP levels ≥ 2.0 mg/L and TG levels < 500 mg/dL (5.7 mmol/L) on initial screening



JUPITER - Primary Endpoint

Time to first occurrence of a CV death, non-fatal stroke, non-fatal MI, unstable angina or arterial revascularization



Number at Risk

Rosuvastatin	8,901	8,631	8,412	6,540	3,893	1,958	1,353	983	544	157
Placebo	8,901	8,621	8,353	6,508	3,872	1,963	1,333	955	534	174

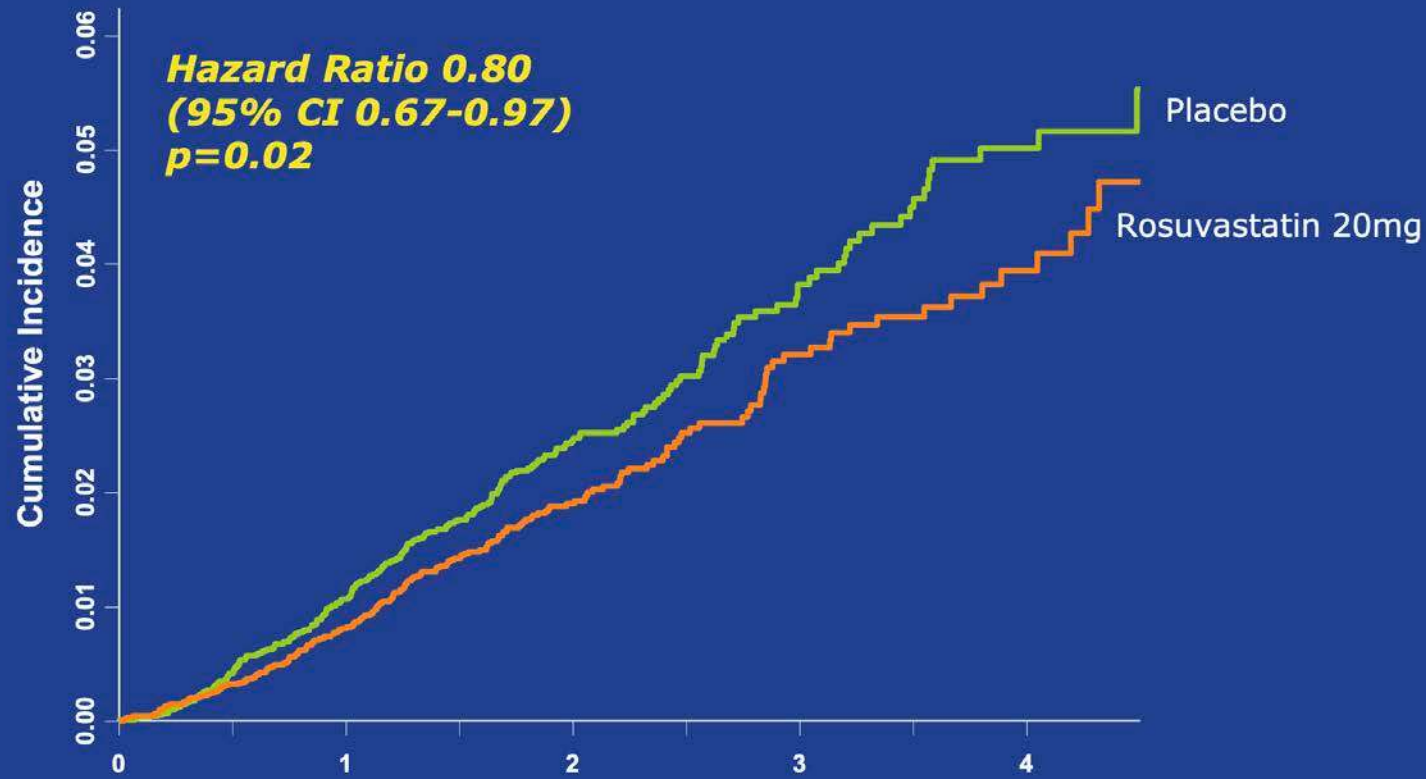
*Extrapolated figure based on Altman and Andersen method

Ridker P et al. *N Eng J Med* 2008;**359**: 2195-2207



JUPITER - Total Mortality

Death from any cause

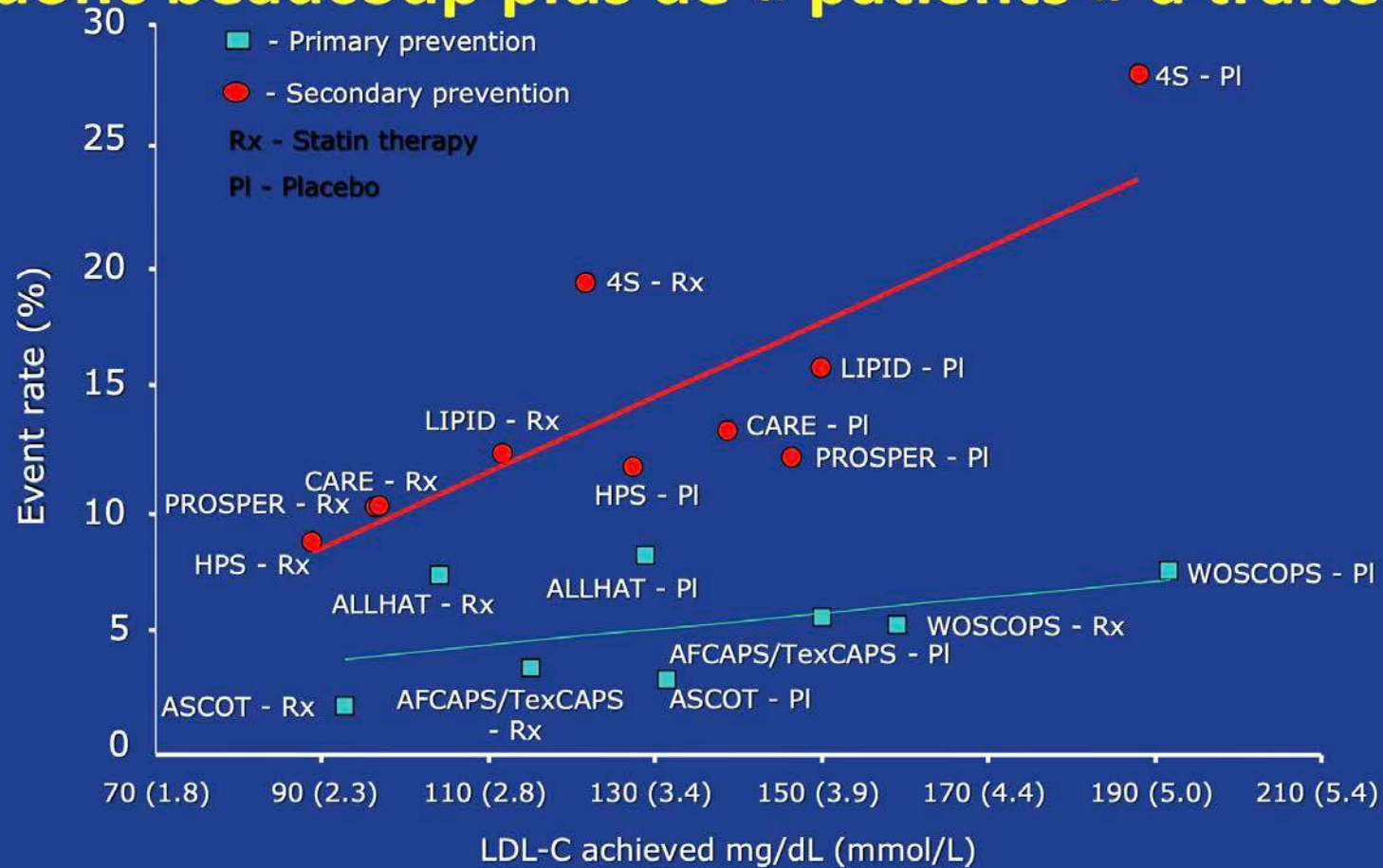


Number at Risk	0	1	2	3	4	4.5				
Rosuvastatin	8,901	8,847	8,787	6,999	4,312	2,268	1,602	1,192	683	227
Placebo	8,901	8,852	8,775	6,987	4,319	2,295	1,614	1,196	684	246

Ridker P et al. *N Eng J Med* 2008;**359**: 2195-2207



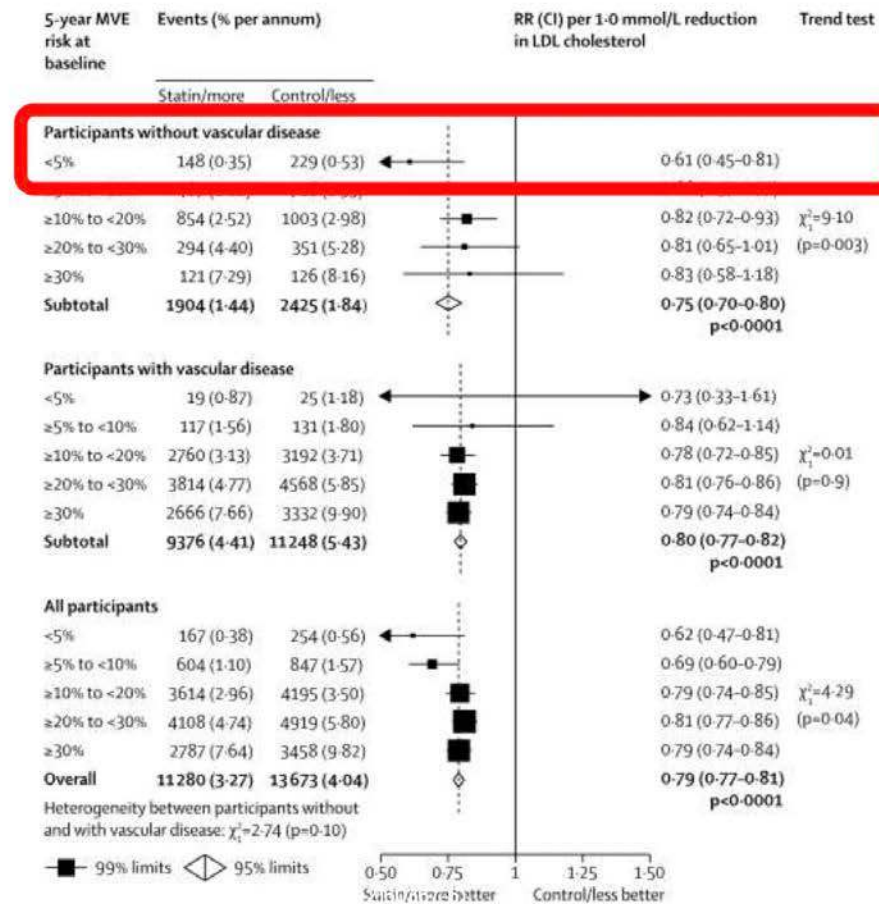
Une amplitude de l'effet beaucoup plus faible donc beaucoup plus de « patients » à traiter!



Adapted from Ballantyne CM *et al. Am J Cardiol* 1998;82:3Q-12Q.



The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials

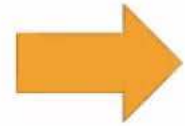


Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Jun 30;338:b2376.



Les nouvelles cibles des recommandations Européennes: quel niveau de preuve?

Mach, *European Heart Journal*, 2019



Cible LDL-C < 0,55 g/L en prévention secondaire: très bon niveau de preuve (I, A)
3 études des MACE avec statines + ezetimibe ou PCSK9 inhibiteur

Essai	Patients (n)	Critères d'inclusion	LDL-C moyen de départ	LDL-C moyen dans le groupe traité	RR
IMPROVE-IT (ezetimibe)	18 000	Post SCA	0,94 g/L	0,54 g/L (vs 0,69 g/L gpe ctl)	- 7%
FOURIER (evolocumab)	27 500	Prévention secondaire	0,92 g/L	0,30 g/L	- 15%
ODYSSEY-OUTCOMES (alirocumab)	19 000	Post SCA < 12 mois		0,53 g/L	- 15%

= 64 500 patients



Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S., Jennifer A. White, M.S., Pierre Theroux, M.D., Harald Darius, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Paul De Lucca, Ph.D., KyungAh Im, Ph.D., Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Craig Reist, Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Andrew M. Tershakovec, M.D., M.P.H., Thomas A. Musliner, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Robert M. Califf, M.D., for the IMPROVE-IT Investigators*

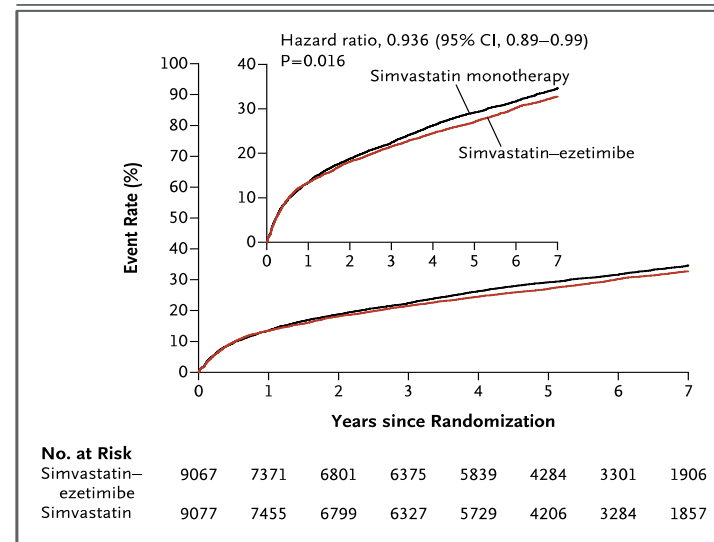


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Efficacy End Point.

Shown are the cumulative event rates for the primary composite end point of death from cardiovascular disease, a major coronary event (nonfatal myocardial infarction, documented unstable angina requiring hospital admission, or coronary revascularization occurring at least 30 days after randomization), or nonfatal stroke in the intention-to-treat population during the overall study period (i.e., beginning from the time of randomization to the day of the first occurrence of a primary end-point event, the day of the last office or phone visit, or the day of death during follow-up). The inset shows the same data on an enlarged y axis.



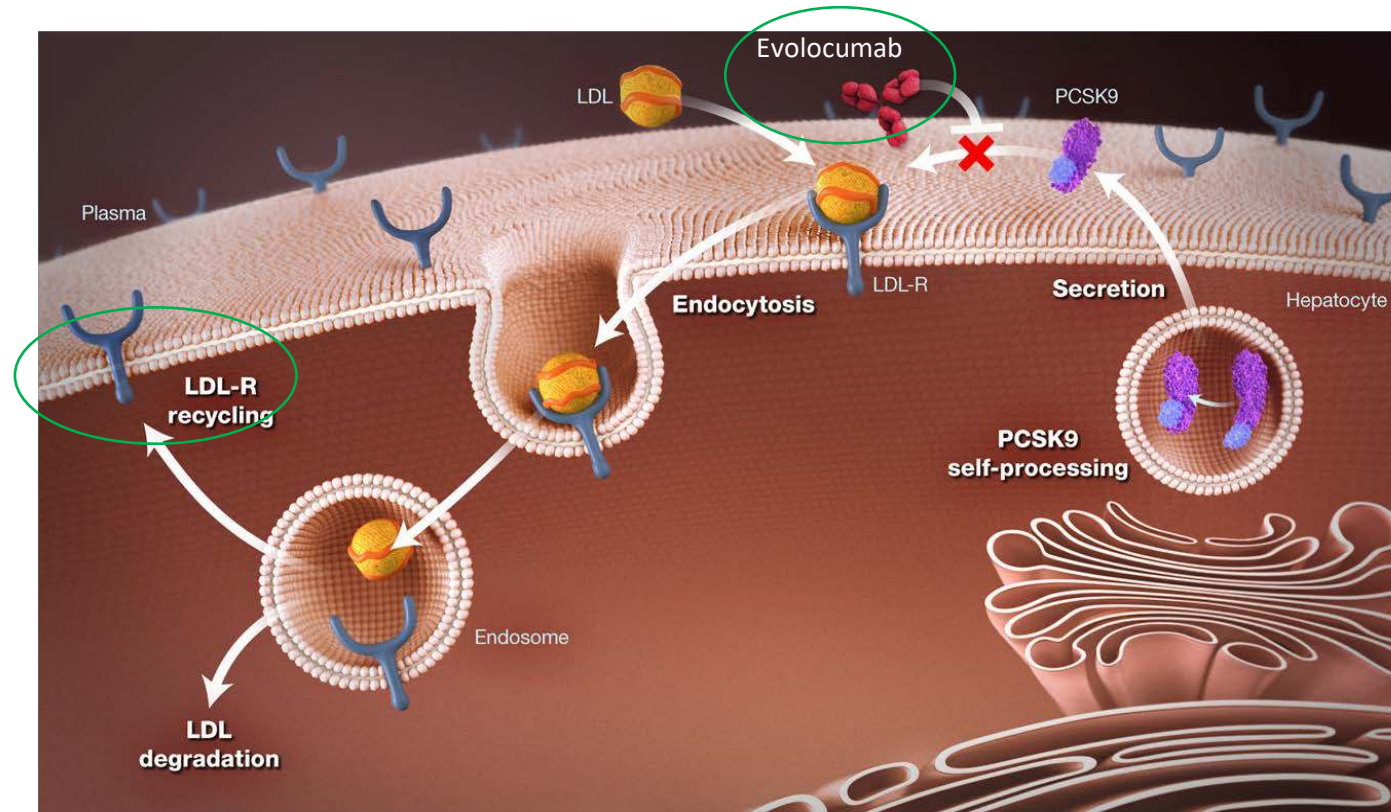
Table 2. Primary, Secondary, and Individual End Points.*

Outcome	Simvastatin Monotherapy (N = 9077)	Simvastatin- Ezetimibe (N = 9067)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: death from cardiovascular causes, major coronary event, or nonfatal stroke	2742 (34.7)	2572 (32.7)	0.936 (0.89–0.99)	0.016
Secondary end points				
Death from any cause, major coronary event, or nonfatal stroke	3246 (40.3)	3089 (38.7)	0.95 (0.90–1.0)	0.03
Death from coronary heart disease, nonfatal MI, urgent coronary revascularization ≥30 days	1448 (18.9)	1322 (17.5)	0.91 (0.85–0.98)	0.02
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, hospitalization for unstable angina, all revascularization ≥30 days, nonfatal stroke	2869 (36.2)	2716 (34.5)	0.95 (0.90–1.0)	0.04
Tertiary end points†				
Death from any cause	1231 (15.3)	1215 (15.4)	0.99 (0.91–1.07)	0.78
Death from cardiovascular causes	538 (6.8)	537 (6.9)	1.00 (0.89–1.13)	1.00
Death from coronary heart disease	461 (5.8)	440 (5.7)	0.96 (0.84–1.09)	0.50
Any MI	1118 (14.8)	977 (13.1)	0.87 (0.80–0.95)	0.002
Nonfatal MI	1083 (14.4)	945 (12.8)	0.87 (0.80–0.95)	0.002
Fatal MI	49 (0.7)	41 (0.5)	0.84 (0.55–1.27)	0.41
Any stroke	345 (4.8)	296 (4.2)	0.86 (0.73–1.00)	0.05
Ischemic stroke	297 (4.1)	236 (3.4)	0.79 (0.67–0.94)	0.008
Hemorrhagic stroke	43 (0.6)	59 (0.8)	1.38 (0.93–2.04)	0.11
Coronary revascularization ≥30 days after randomization	1793 (23.4)	1690 (21.8)	0.95 (0.89–1.01)	0.11
Urgent coronary revascularization ≥30 days after randomization	626 (8.6)	510 (7.0)	0.81 (0.72–0.91)	0.001
Any revascularization ≥30 days after randomization	1962 (25.6)	1871 (24.2)	0.96 (0.90–1.02)	0.18
Hospitalization for unstable angina	148 (1.9)	156 (2.1)	1.06 (0.85–1.33)	0.62

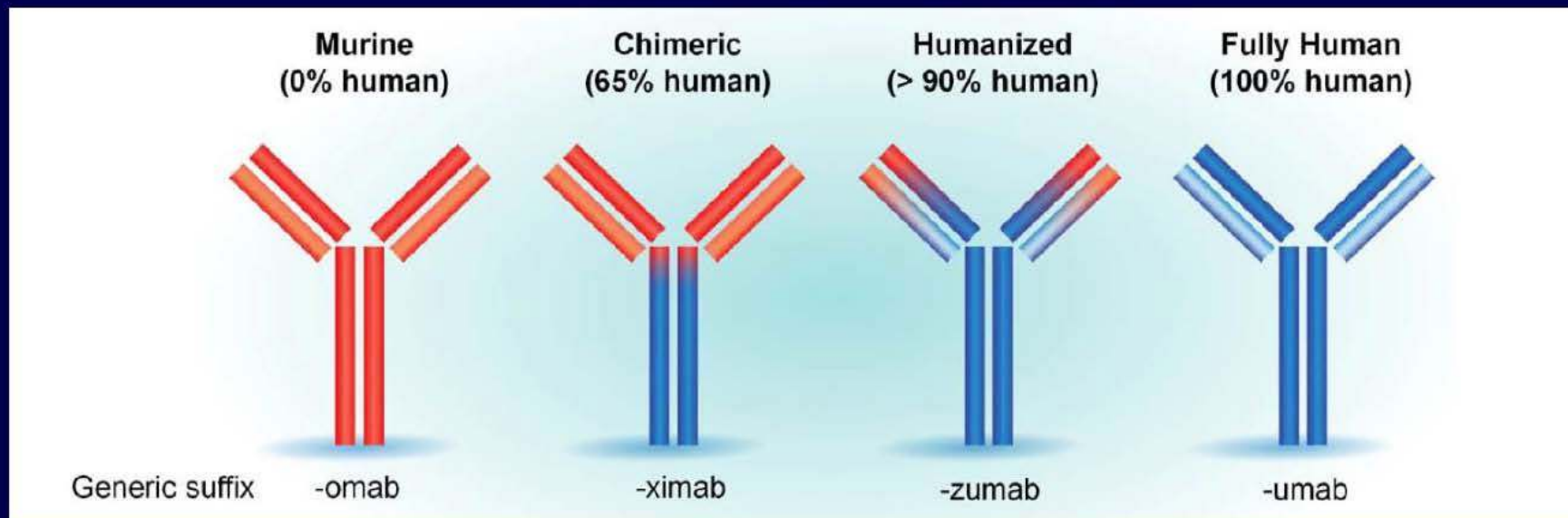


Ac monoclonal dirigé contre PCSK9

empêche sa liaison au LDL-R



Evolution and Humanization of Therapeutic Monoclonal Antibodies



Tositumomab
(Bexxar)

Abciximab
(ReoPro)
Infliximab
(Remicade)
Rituximab
(Rituxan)

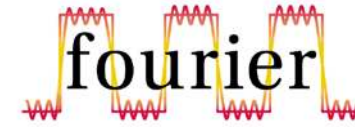
Bococizumab
Tocilizumab
(Actemra)

Evolocumab
(Repatha)
Alirocumab
(Praluent)
Canakinumab
(Ilaris)



FOURIER

Further cardiovascular Outcomes Research with
PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE



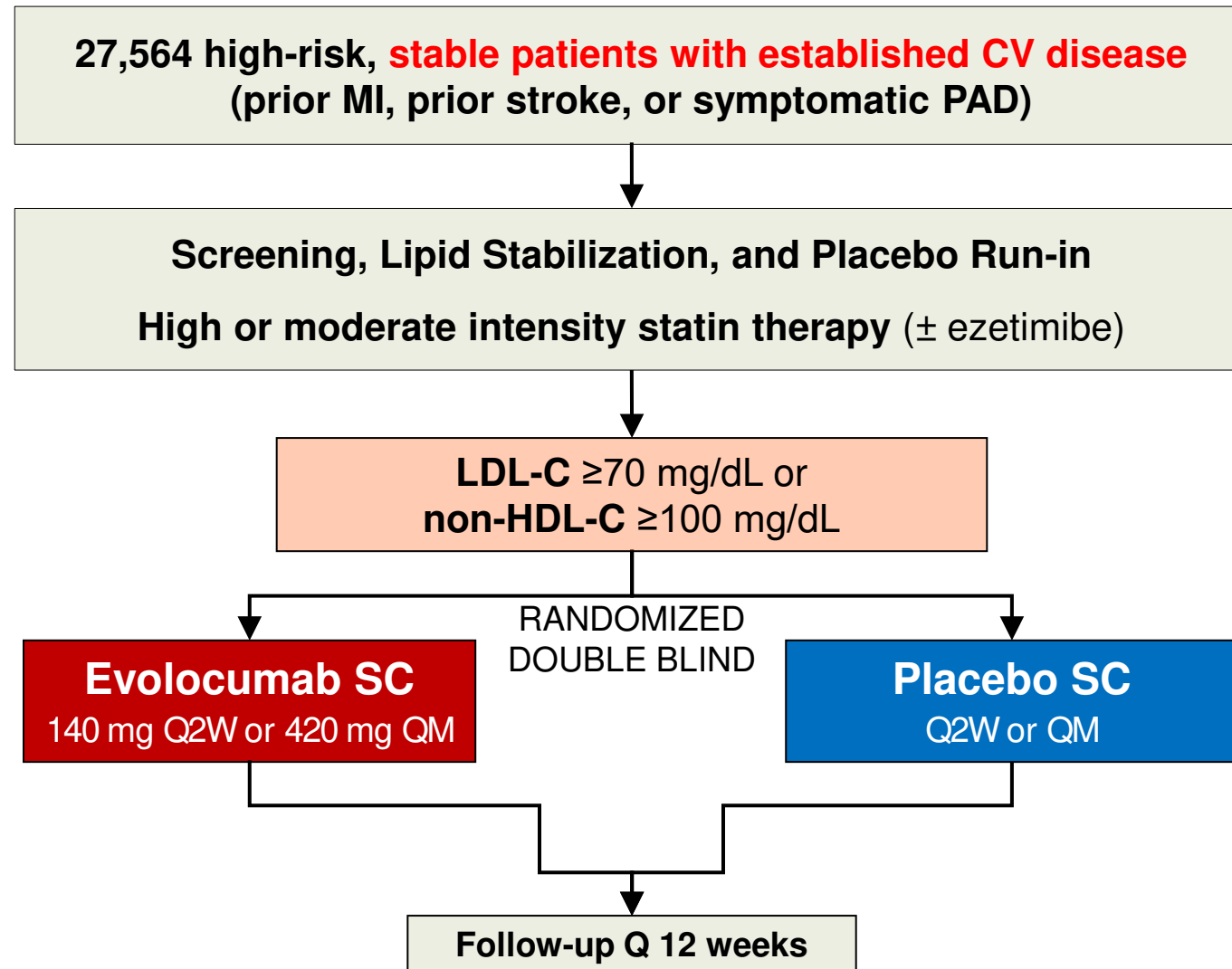
Jean-Baptiste-Joseph Fourier
(1768-1830)

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,
Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D.,
Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D.,
for the FOURIER Steering Committee and Investigators*

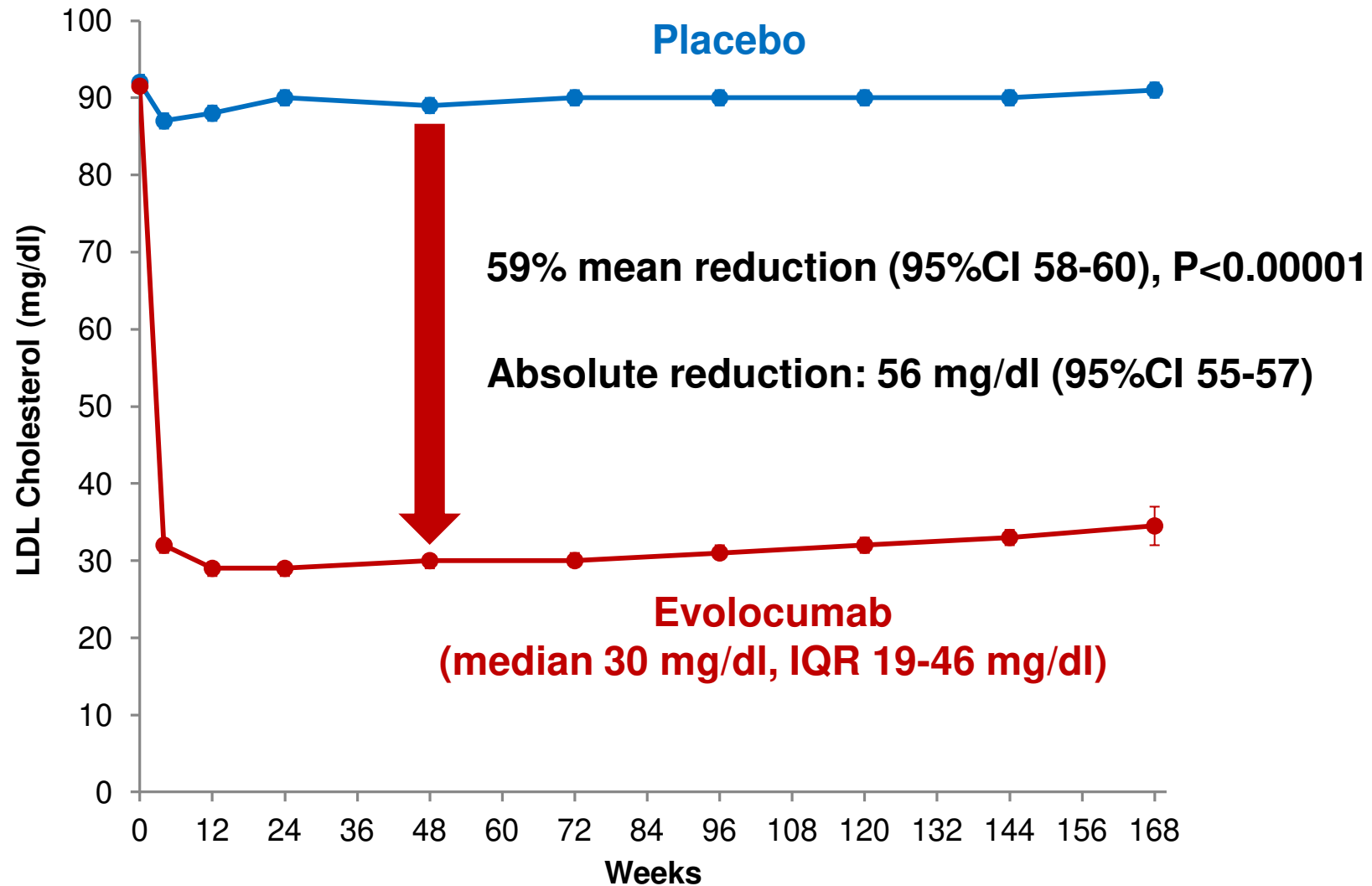
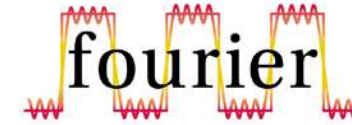


Trial Design



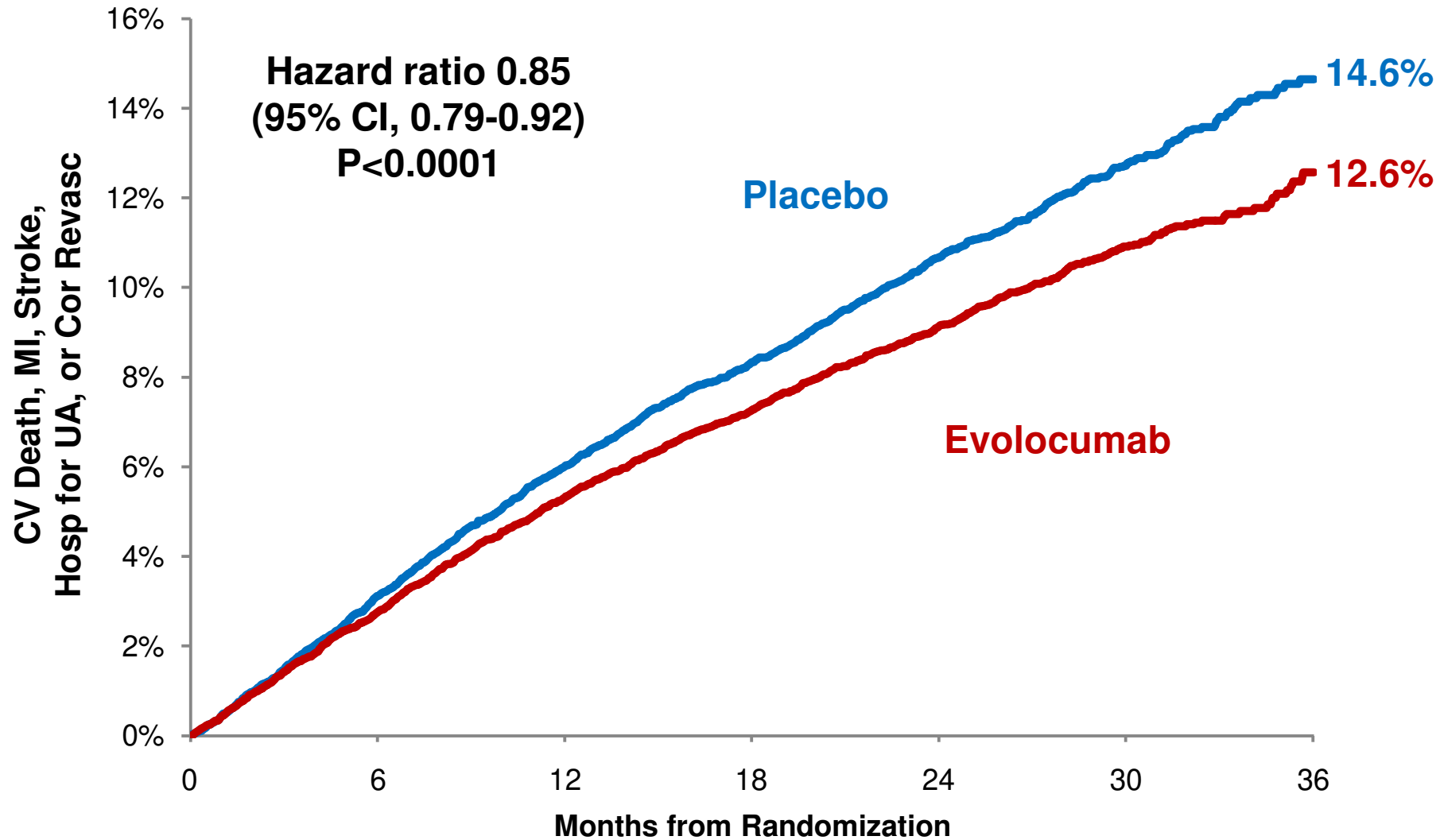
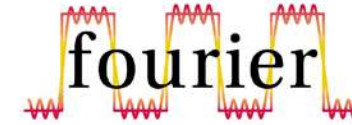


LDL Cholesterol

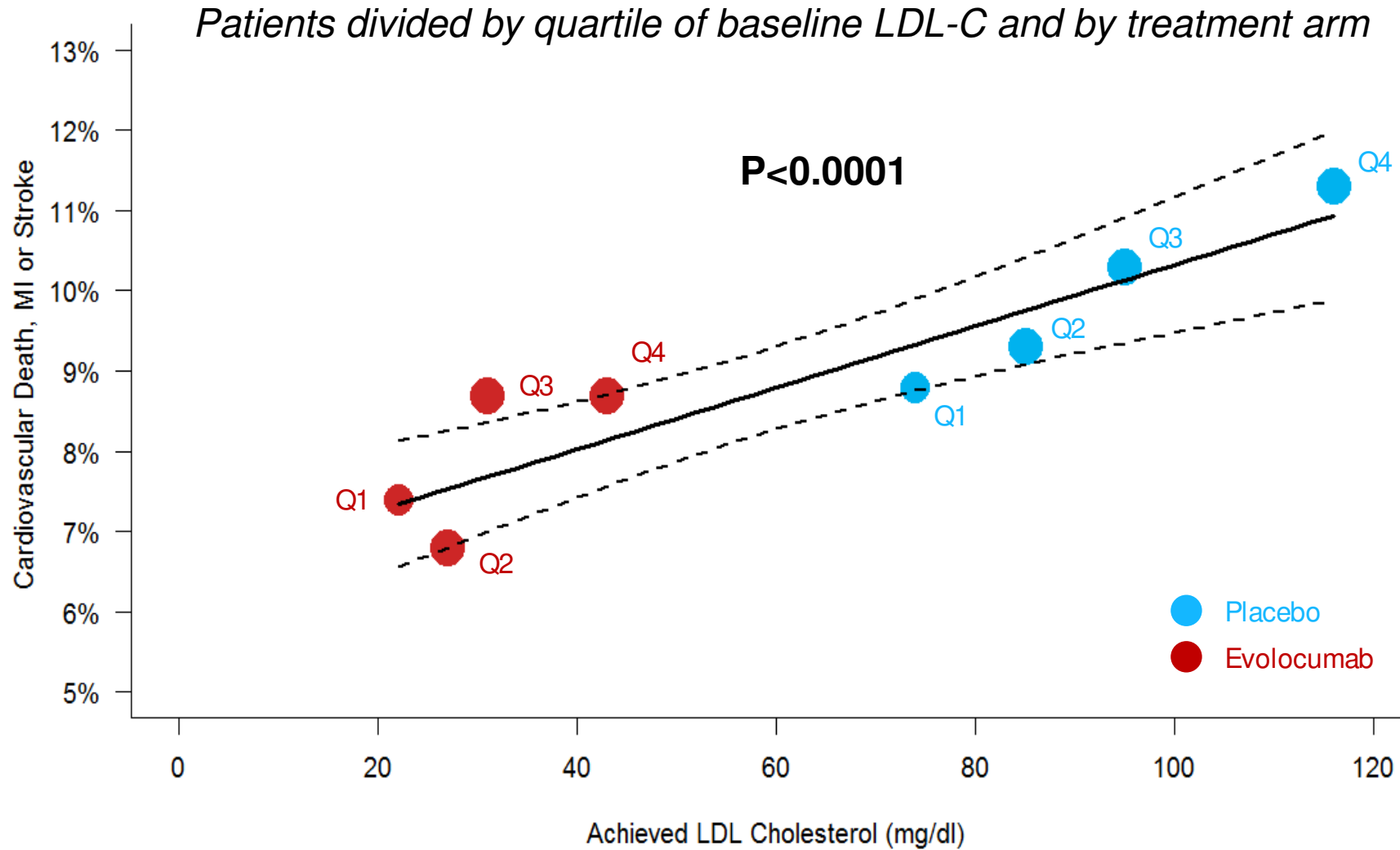
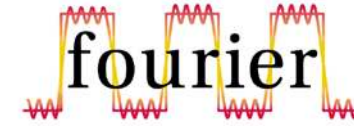




Primary Endpoint

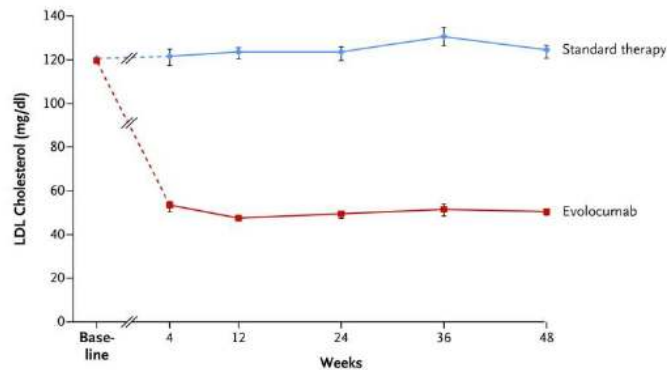


Lower LDL-C Is Better



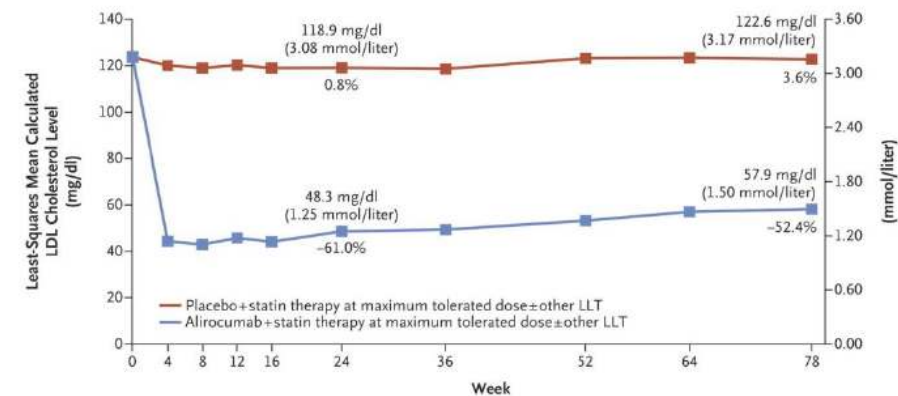
Alirocumab and Evolocumab produce dramatic and sustained LDL reductions

OSLER Trial LDL Cholesterol Levels with Evolocumab vs standard of care



No. at Risk	
Standard therapy	1489 394 1388 1376 402 1219
Evolocumab	2976 864 2871 2828 841 2508
Absolute reduction (mg/dl)	60.4 73.4 70.4 72.7 70.5
Percentage reduction	45.3 60.9 58.8 54.0 58.4
P value	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001

ODYSSEY long term Alirocumab vs placebo, on top of statin therapy Calculated LDL Cholesterol Levels over Time (Intention-to-Treat Analysis).



No. of Patients with Data Available	
Placebo	780 754 747 746 716 708 694 676 659 652
Alirocumab	1530 1473 1458 1436 1412 1386 1359 1349 1324 1269



Etudes de morbi-mortalité positives

NEJM 2018

ORIGINAL ARTICLE

ODYSSEY OUTCOMES Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

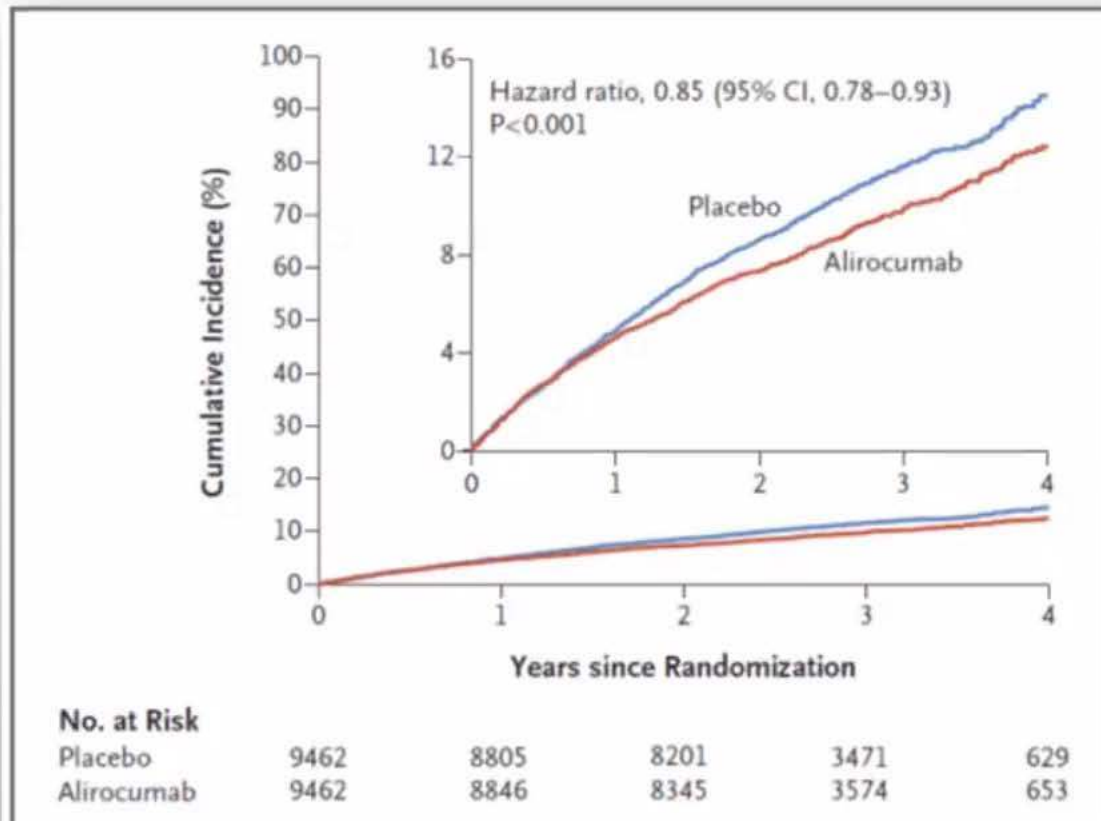
G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators[®]

18 924 patients **post-SCA ≤ 1 an**, qui maintiennent un **LDL-C > 0,7 g/L sous statine à dose maximale tolérée**

Critère primaire de jugement: IDM, AVC, DC CV et angine instable nécessitant une revascularisation

Diminution des événements CV du critère primaire de jugement chez les patients, traités pendant 2,8 ans avec l'alirocumab: - **15% (p<0,001)**

Baisse de la mortalité toutes causes chez les patients traités par alirocumab de 15 % (p*=0,026) (* Valeur de p nominale)

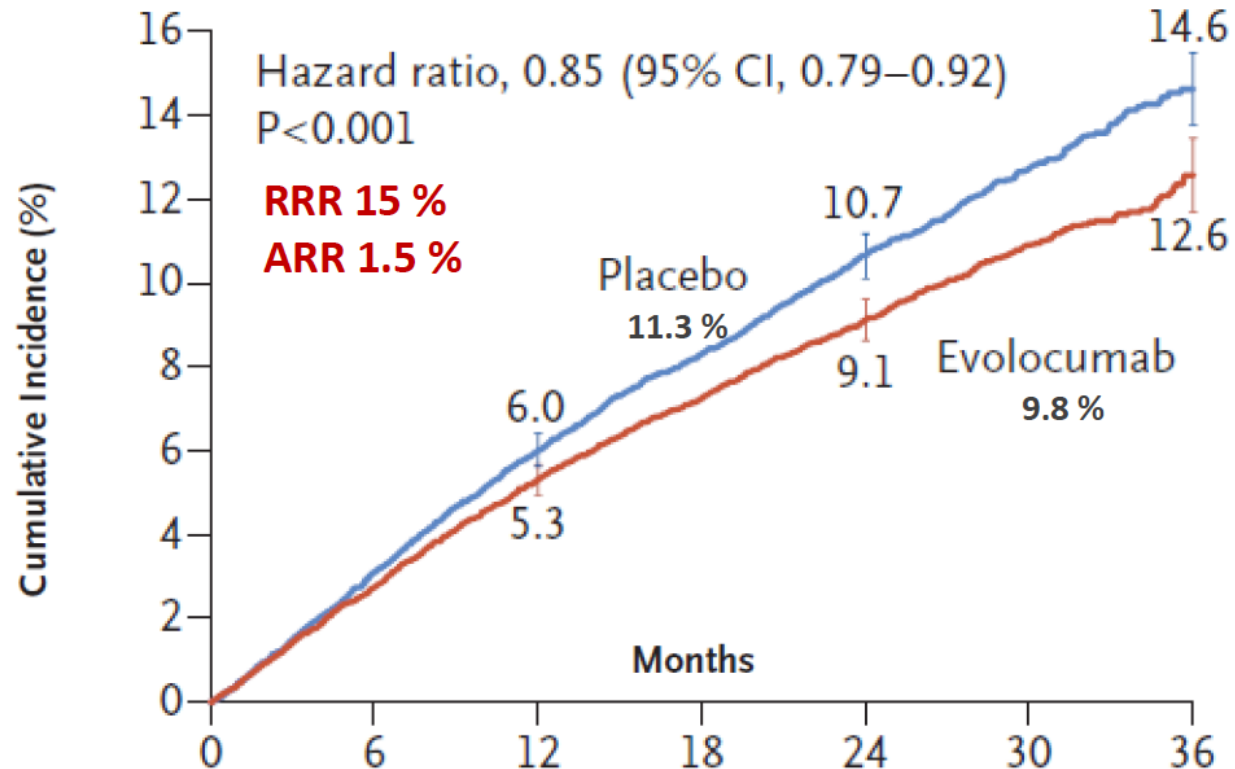




Cumulative incidence of CV events

Primary Efficacy Endpoint

(cardiovascular death, MI, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization)

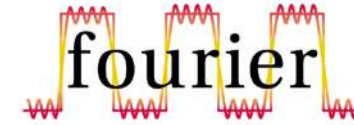


No. at Risk

Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689



Safety



	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events (%)		
Any	77.4	77.4
Serious	24.8	24.7
Allergic reaction	3.1	2.9
Injection-site reaction	2.1	1.6
Treatment-related and led to d/c of study drug	1.6	1.5
Muscle-related	5.0	4.8
Cataract	1.7	1.8
Diabetes (new-onset)	8.1	7.7
Neurocognitive	1.6	1.5
Laboratory results (%)		
Binding Ab	0.3	n/a
Neutralizing Ab	none	n/a

New-onset diabetes assessed in patients without diabetes at baseline; adjudicated by CEC



Remboursement des anticorps anti-PCSK9 en France depuis décembre 2021 (DAP médecin conseil)

1. Alirocumab (Praluent®) et evolocumab (Répatha®) :

Patients avec **hypercholestérolémie familiale hétérozygote**, à partir de 18 ans, en **indication de LDL-aphérèse** :
LDL-c > 3 g/l en prévention primaire ou > 2 g/L en prévention secondaire sous traitement hypolipémiant maximal toléré

2. Evolocumab (Répatha®)

- Patients avec **hypercholestérolémie familiale homozygote** à partir de 12 ans
- Patients avec **ATCD d'IDM, AVC ou AOMI symptomatique**, avec **LDL-C ≥ 0,7 g/L** sous traitement hypocholestérolémiant comprenant au moins **une statine** à dose maximale tolérée + ézétimibe

4. Alirocumab (Praluent®)

- Patients avec **SCA récent**, avec **LDL-C ≥ 0,7 g/L** sous traitement hypocholestérolémiant comprenant au moins une **statine** à dose maximale tolérée + ézétimibe

+ intolérance aux statines 2022



Intensity of lipid-lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate-intensity statin	≈ 30%
High-intensity statin	≈ 50%
High-intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%





SURVEILLANCE MUSCULAIRE (ESC/EAS 2019)¹

AVANT INITIATION D'UN TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT

Dosage des CK :

- Patients à risque élevé de myopathie tels que les patients très âgés avec comorbidités
- Patients avec antécédents de symptômes musculaires
- Patients recevant des médicaments pouvant interagir

SI TAUX DE CK > 4 FOIS LA LIMITE SUPÉRIEURE DE LA NORMALE

- Ne pas initier de traitement médicamenteux,
- Recontrôler à nouveau les CK.

AU COURS DU TRAITEMENT

Dosage des CK :

- Immédiatement en cas de myalgies et de faiblesse en particulier chez les personnes âgées

SI TAUX DE CK > 4 FOIS LA LIMITE SUPÉRIEURE DE LA NORMALE

- **Si CK > 10 x LSN :**
 - arrêter le traitement
 - vérifier la fonction rénale
 - recontrôler les CK toutes les 2 semaines
- **Si CK < 10 x LSN sans symptômes :**
 - poursuivre le traitement en contrôlant les CK entre 2 à 6 semaines
- **Si CK < 10 x LSN en présence de symptômes :**
 - arrêter la statine
 - contrôler la normalisation des CK avant de recommencer avec une statine plus faible
- Envisager la possibilité d'une élévation transitoire des CK pour d'autres raisons telles qu'un effort
- Envisager une myopathie si persistance de CK élevées
- Envisager une combinaison thérapeutique ou une alternative thérapeutique

SI TAUX DE CK < 4 FOIS LA LIMITE SUPÉRIEURE DE LA NORMALE

- **Si pas de symptômes musculaires**
 - poursuivre la statine (informer le patient de rapporter ses symptômes, contrôler les CK)
- **Si symptômes musculaires**
 - contrôler les symptômes et les CK régulièrement
- **Si persistance des symptômes**
 - arrêter la statine
 - réévaluer les symptômes après 6 semaines
 - réévaluer l'indication de la statine
- Envisager la réintroduction du traitement hypolipémiant avec la même ou une autre statine
- Envisager une statine à faible dose, date alternée ou schéma posologique une fois/deux fois par semaine ou combinaison thérapeutique

CK : Créatine Kinase.

1- Mach F *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

*Une meilleure santé pour un monde meilleur





SURVEILLANCE DES ENZYMES HÉPATIQUES¹

DOSAGE DES ALAT :

- Avant de **débuter** un traitement par statine,
- **8 semaines** après le début du traitement ou une augmentation de la posologie,
- **1 fois par an** systématiquement.

SI AUGMENTATION < 3 FOIS LA LIMITE SUPÉRIEURE DE LA NORMALE

- Il est possible de **continuer** le traitement
- Recontrôler les ALAT après 4 à 6 semaines.

SI AUGMENTATION ≥ 3 FOIS LA LIMITE SUPÉRIEURE DE LA NORMALE

- **Arrêter** la statine (ou réduire la posologie),
 - **Recontrôler** 4 à 6 semaines après.
- Il est possible de **réintroduire prudemment** une statine lorsque le taux des ALAT se sera normalisé.

ALAT : alanine aminotransférase.

1- Vergès B. Management of dyslipidemias: Recently released guidelines. Arch MalCoeurVaissPrat2017;xx:1-6. doi.org/10.1016/j.amcp.2017.07.004



INTOLÉRANCE AUX STATINES : DE QUOI PARLE T-ON ?

Définition non consensuelle !

NLA - *National Lipid Association* (2014)

Altération de la **qualité de vie** (sommeil, activités) sous traitement conduisant à la diminution ou à l'arrêt du traitement. Essai d'au moins **2 statines** dont l'une en commençant par la dose la plus faible

Gayton et al JCL 2014

EAS – *European Atherosclerosis Society* (2015)

Symptômes cliniques + **élévation des biomarqueurs** + **timing compatible** avec amélioration dans les 4 semaines après suspension du traitement

Erik S Stroes et al. EHJ 2015

ILEP - *International Lipid Expert Panel* (2015)

Essai d'au moins **2 statines** dont l'une en commençant par la dose la plus faible
Signes cliniques **objectivables** et/ou élévation de **biomarqueurs** et amélioration en cas de suspension

Banach et al Arch Med Sci 2015

CCWG - *Canadian Consensus Working Group* (2016) et LLAC - *Luso-Latin American Consortium* (2017)

Incapacité à tolérer plus de **2 statines** à **n'importe quelle dose** pour atteindre l'**objectif** cible

Syndrome clinique ou biomarqueurs authentifiés par suspension/rechallenge

Timing compatible : symptômes dans les 12 semaines et amélioration < 4 semaines si suspension

Mancini et al Can J Cardiol 2016



- **Symptômes musculaires sous statines (SAMS) :**
Myalgies, fatigue musculaire, crampes +/- CPK élevées
- Troubles neurocognitifs
- Hépatotoxicité
- AVC hémorragiques
- Toxicité rénale
- Diabète
- Autres : Céphalées, dyspepsie, nausée, rash, dysfonction érectile, gynécomastie, arthrite



INOBSERVANCE

Jusqu'à **50 %** à 2 ans en prévention I
et **30 %** en prévention II

+ Augmentation des événements
en cas de mauvaise compliance



MYALGIES ET IMPUTABILITÉ DES STATINES

Douleurs musculaires (apparition ou augmentation inexpliquée)	
Localisation et type	
Douleurs symétriques des muscles fléchisseurs de la hanche/de cuisse	3
Douleurs symétriques de mollets	2
Douleurs symétriques des muscles proximaux des membres supérieurs	2
Douleurs non spécifiques asymétriques intermittentes	1
Caractéristiques	
Début des symptômes < 4 semaines	3
Début des symptômes 4-12 semaines	2
Début des symptômes > 12 semaines	1
À l'arrêt du traitement	
Amélioration rapide à l'arrêt (< 2 semaines)	2
Amélioration à l'arrêt (en 2-4 semaines)	1
Pas d'amélioration à l'arrêt (> 4 semaines)	0
Reprise du traitement	
Récidive des mêmes symptômes en < 4 semaines	3
Récidive des mêmes symptômes en 4-12 semaines	1
Score clinique	
Intolérance probable	9-11
Intolérance possible	7-8
Intolérance improbable	< 7

Aide diagnostique – Score de Rosenson

- Douleurs musculaires diffuses, symétriques
- Gros groupes musculaires
- Apparition avant 4 semaines après la prescription
- Amélioration rapide à l'arrêt (2 semaines)
- Reprise rapide des symptômes lors de la réintroduction



QUELLE PRÉVALENCE DES MYALGIES ?

Méta-analyse à partir de données individuelles

19 RCT avec suivi median de 4.3 ans

Statines vs placebo (n=123 940) & Statines intensive vs moins intensives (n=30 724)

Augmentation très limitée de l'incidence de douleurs musculaires en cas de statines

Statines : 27.1% vs Placebo : 26.6% - RR=1.03 [1.01–1.06].

Et un peu plus de douleurs en cas de statines plus fortes doses

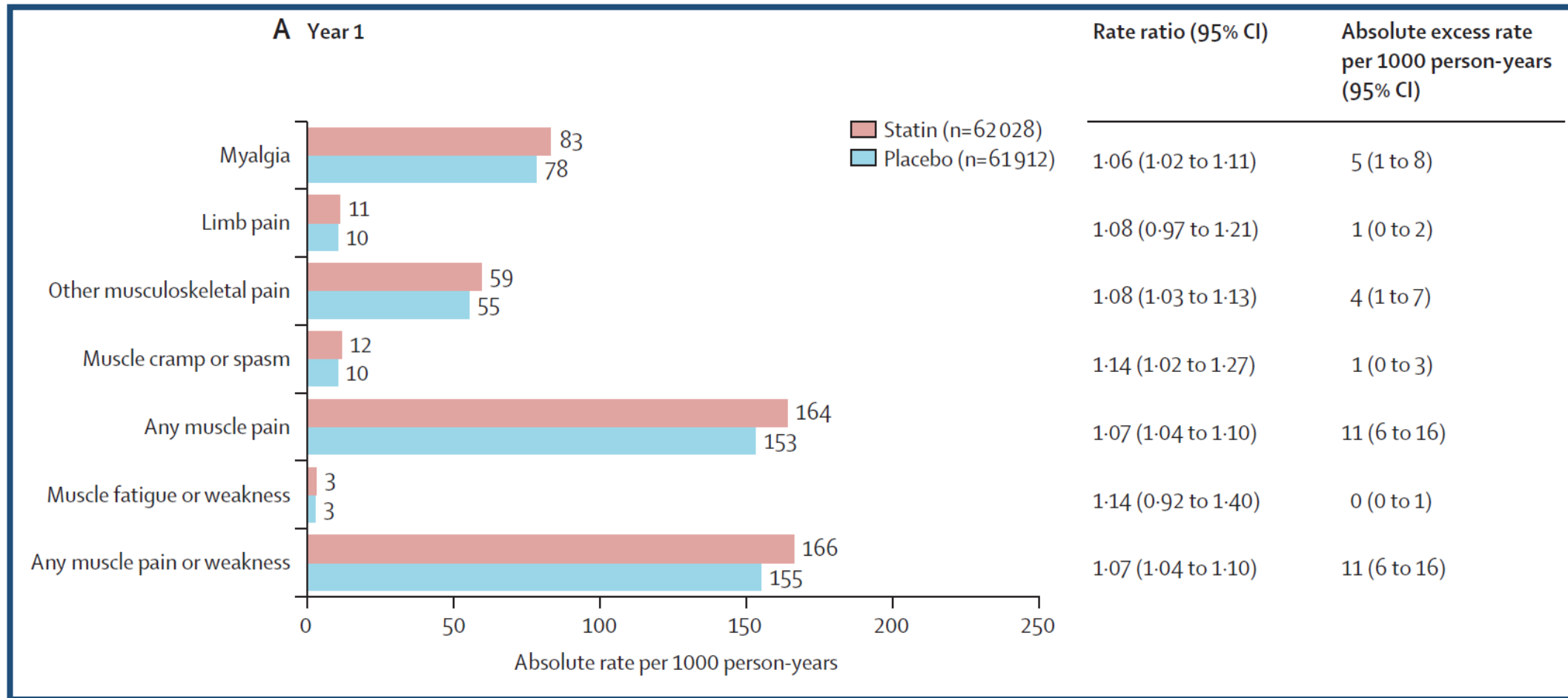
Pas de difference en fonction des molécules ou des situations cliniques



QUELLE PRÉVALENCE DES MYALGIES ?

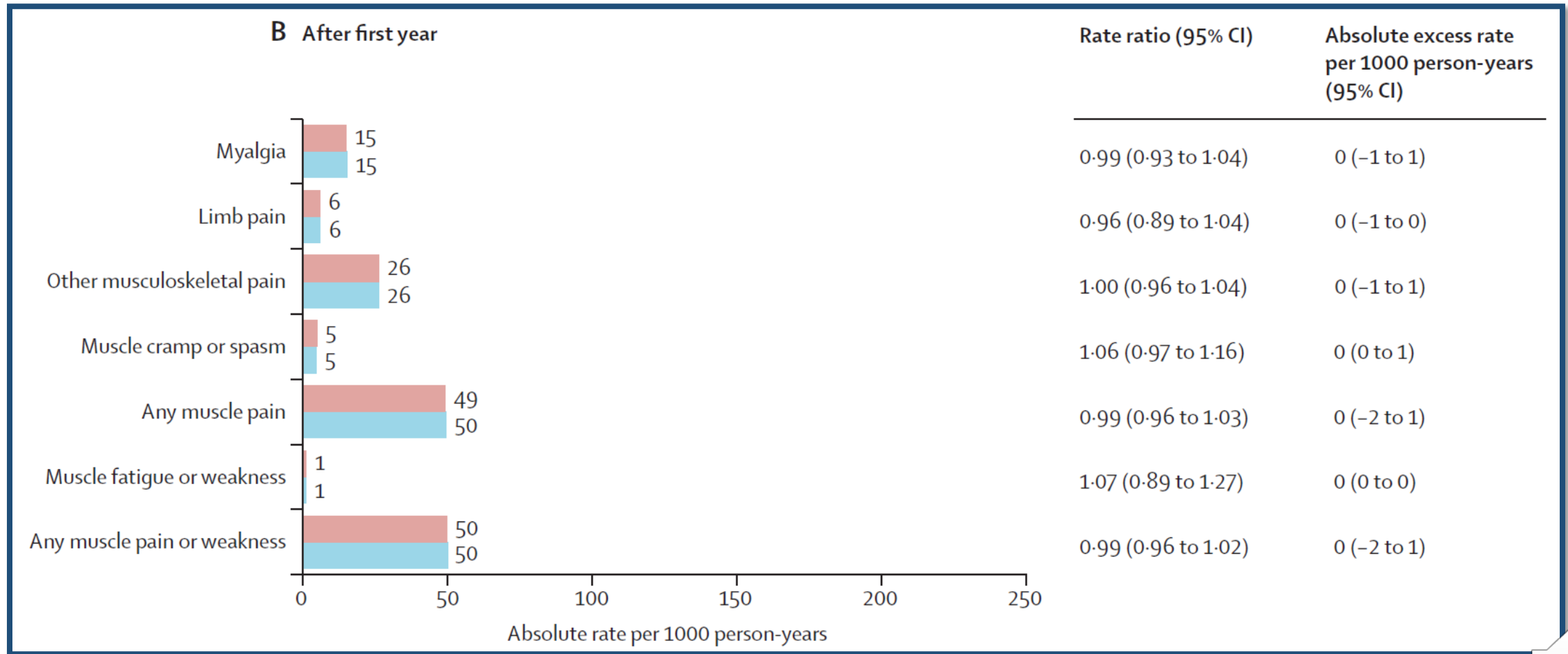
La première année de traitement : augmentation douleurs en cas de statines : RR = 7%

En cas de douleur : 1 patient sur 15 avec implication certaine...



QUELLE PRÉVALENCE DES MYALGIES ?

Très peu d'événements et aucune difference après la 1e année !



FACTEURS DE RISQUE DE MYALGIES

- Age
- Sexe féminin
- Origine asiatique
- IMC bas et masse musculaire réduite
- Hypothyroïdie
- Insuffisance rénale
- Exercice physique intensif
- Alimentation : jus de pamplemousse (doses usuelles 200 ml - *inhibiteur du CYP3A4*), alcool
- Médicaments : Dose de la statine, colchicine, inhibiteurs calciques



ET QUELLE PRÉVALENCE DE L'INTOLÉRANCE GLOBALE ?

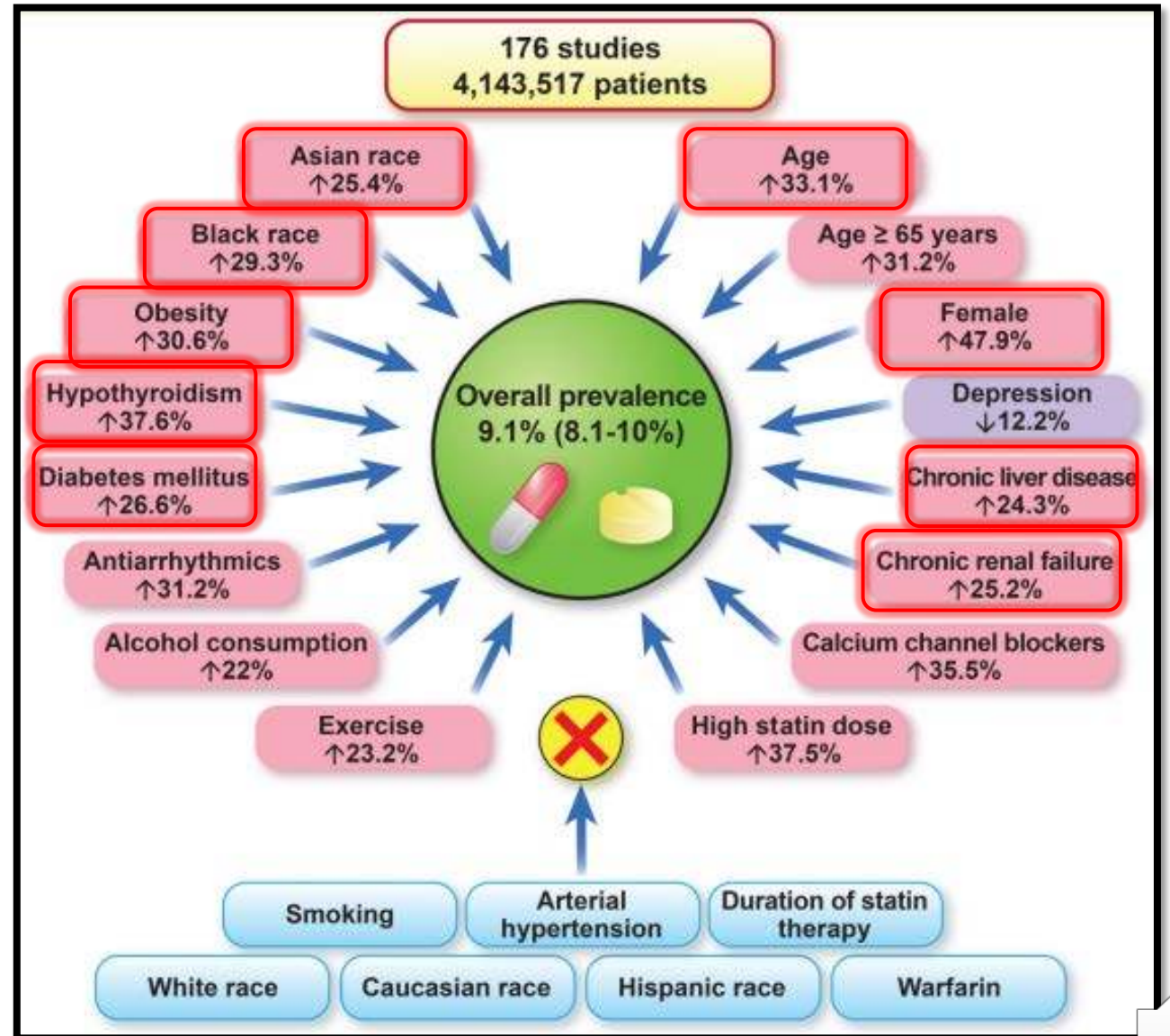
Méta-analyse de 176 études avec patients traités par statines

Prévalence globale
9.1%

Aucune différence
quelle que soit la définition utilisée

Prévalence moyenne dans les
cohortes (17%) >> RCT (4.9%)

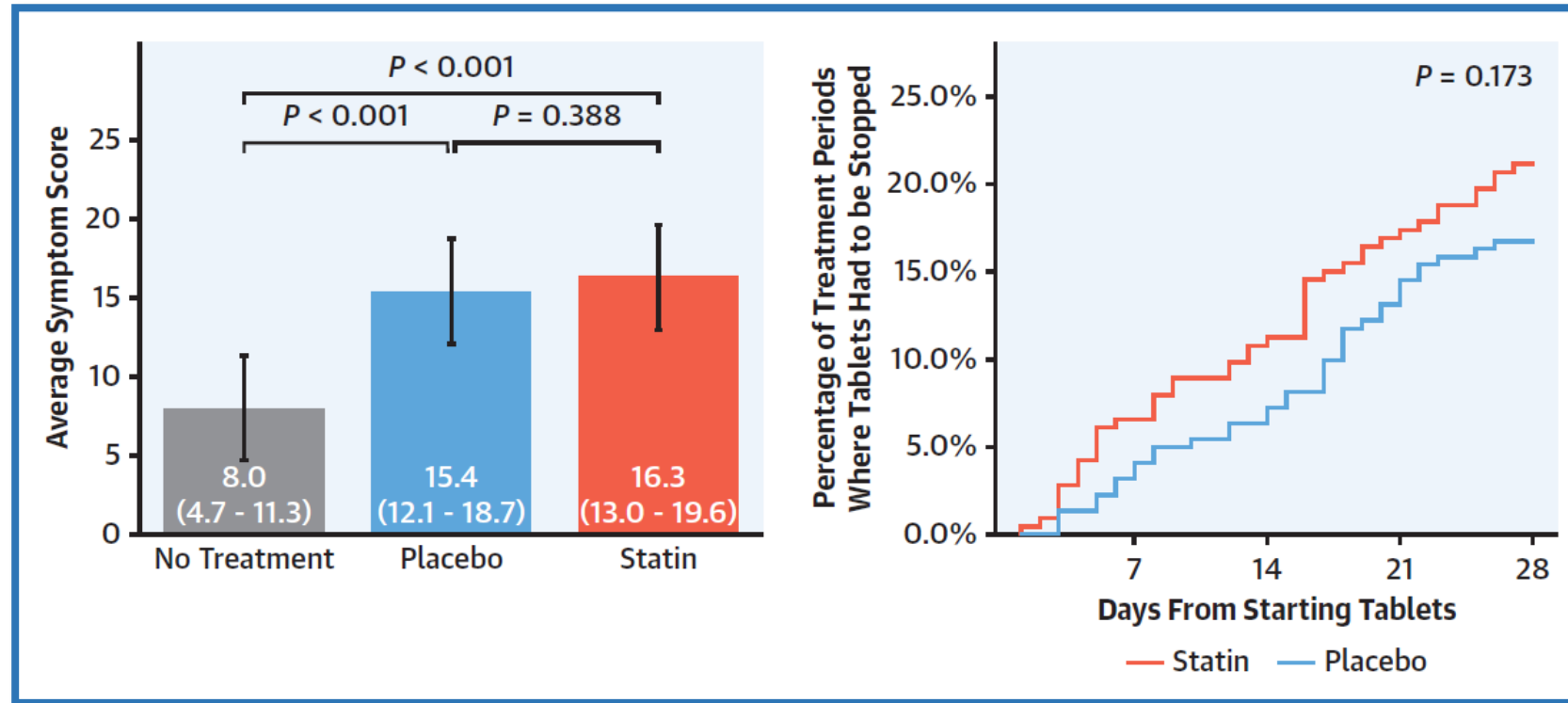
Pas de différence entre prévention
primaire (8.2%) et secondaire (9.1%)



Variables associées avec intolérance après analyse multivariée

IMPUTABILITÉ DÉMONTRÉE DU TRAITEMENT ?

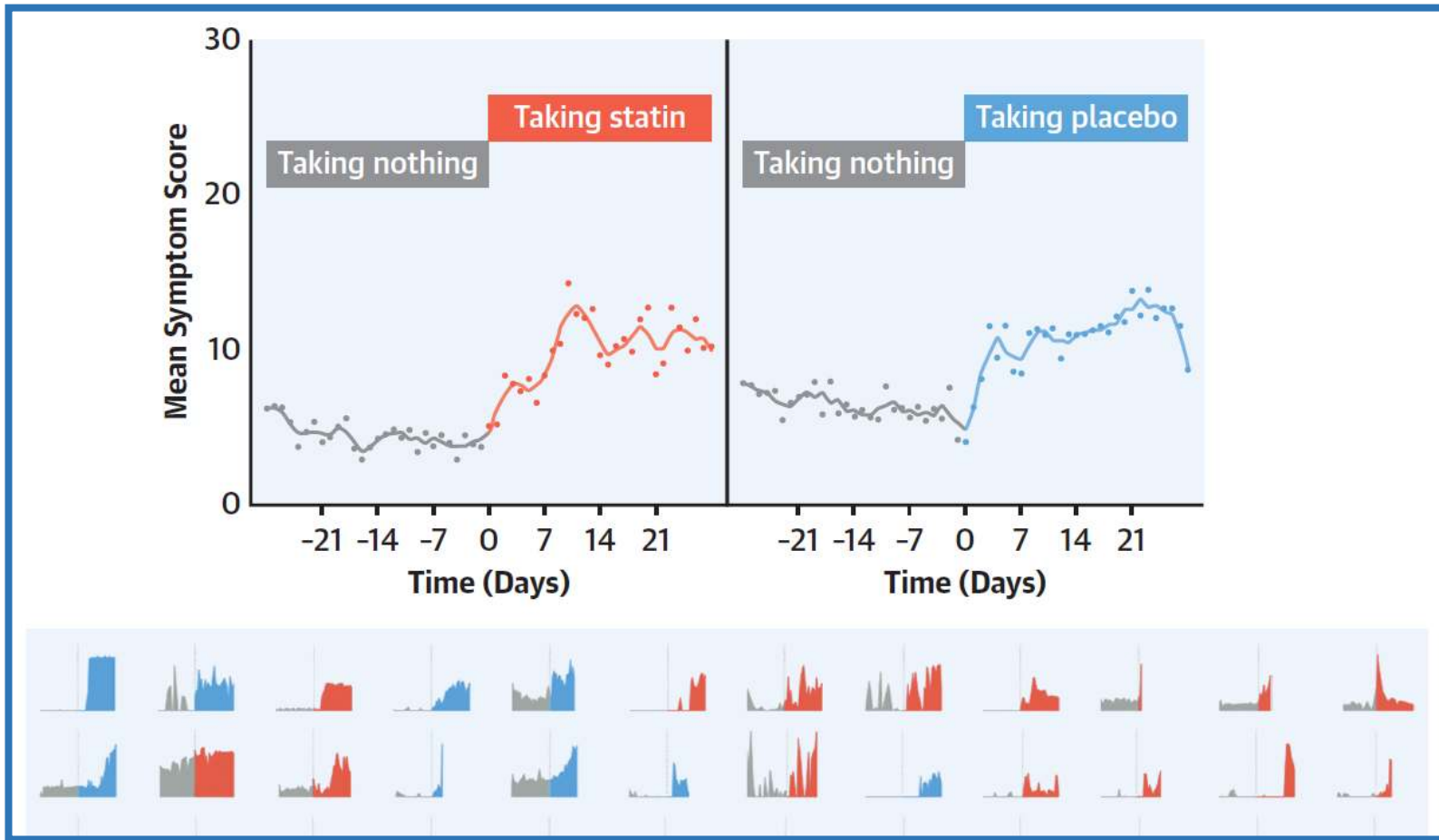
3 traitements alternés par périodes d'un mois : atorvastatine 20 / placebo / aucun traitement
N = 60 patients – Durée totale 12 mois.



Effet nocebo +++ : aucune différence de symptômes entre statines et placebo



IMPUTABILITÉ DÉMONTRÉE DU TRAITEMENT ?

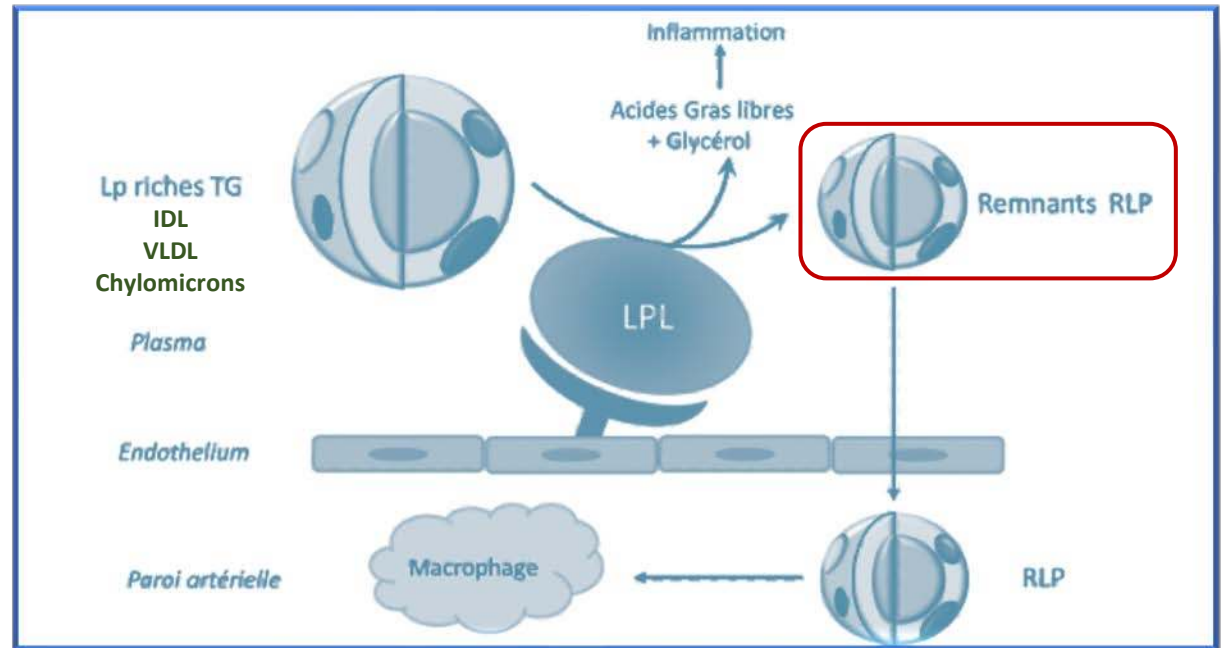


Pas de différence d'arrêt prématuré de traitement
Et **pas de différence** de diminution des symptômes à l'arrêt du traitement



Quel est le rôle des TG dans le risque CV ?

- Les TG sont un des composants majeurs des lipoprotéines riches en TG qui incluent les VLDL et les chylomicrons, synthétisés et secrétés respectivement par le foie et les entérocytes.
- **L'enzyme-clé dans la régulation des lipoprotéines riches en TG est la lipoprotéine lipase qui assure l'hydrolyse du contenu en TG des VLDL et des chylomicrons, pour produire des remnants enrichis en cholestérol.**

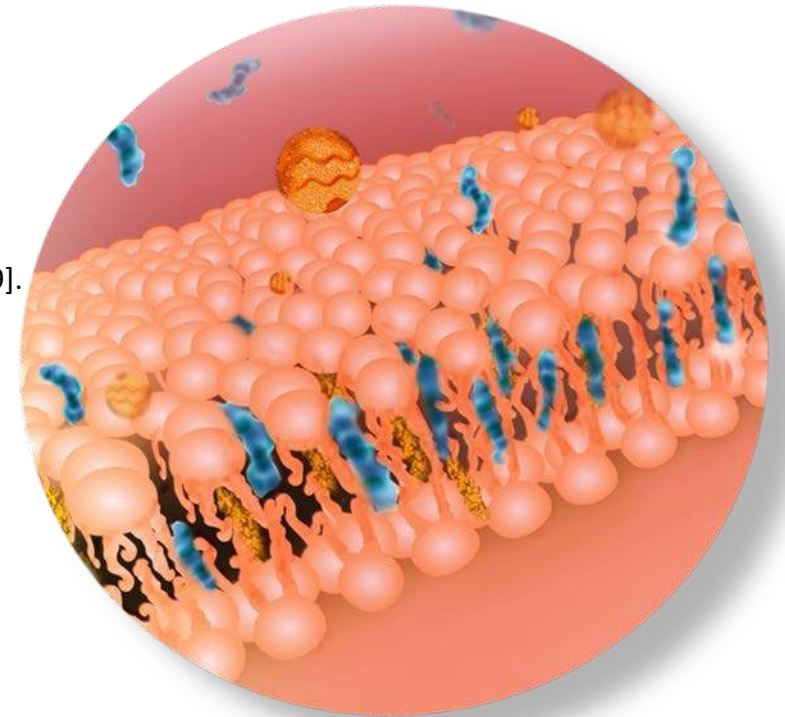


Les remnants participent au développement de l'athérosclérose par leur possibilité de pénétrer dans l'intima artérielle avec induction d'une inflammation vasculaire [1].

Quelles sont les approches médicamenteuses pour réduire le risque résiduel associé aux TG ?

- Au-delà des mesures hygiéno-diététiques, peu de stratégies médicamenteuses sont validées par des études de prévention CV.
- La seule étude réalisée chez des patients traités par statine avec un taux de TG élevé et un taux de LDL-C contrôlé est l'étude REDUCE-IT [9].
- Dans cette étude, l'apport de 4 g/j d'icosapent éthyl (EPA hautement purifié) chez des patients en prévention secondaire, ou avec diabète et un autre facteur de risque :

A permis de réduire de 25% les évènements CV majeurs,
(taux moyen de TG à l'inclusion 2.16 g/l; LDL-C moyen 0.75 g/l).





Icosapent Ethyl Provides Consistent Cardiovascular Benefit in Patients with Diabetes in REDUCE-IT

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Eliot A. Brinton, M.D., Michael Miller, M.D., Ph. Gabriel Steg, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Om Ganda, M.D., Francine K. Welty, M.D., Robert S. Busch, M.D., Anne C. Goldberg M.D., David M. Herrington, M.D., Matthew Budoff, M.D., Jean-Claude Tardif, M.D., Christie M. Ballantyne, M.D.,

on Behalf of the REDUCE-IT Investigators



Indications de Icosapent Ethyl (VAZKEPA®)

Réduire le risque d'événements CV chez les patients adultes

- présentant un haut risque CV
 - traités par statine
 - avec un taux de TG $\geq 1,50$ g/L
- une maladie CV établie,
ou
 - un diabète, et au moins un autre FdR CV



Des questions?

