

# DIU HTA – Risque cardiovasculaire et rénal

## 7-8 Décembre 2017

*Lipides, médicaments  
hypolipémiants et risque  
cardiovasculaire*

**Denis Angoulvant**



**Service de Cardiologie – USCI  
Hôpital Trousseau  
CHRU de Tours  
EA4245 « CDG » FHU SUPORT  
Université François Rabelais**

## Déclaration de Relations Professionnelles

### **1 - Contrat de recherche**

Boston, Abbott

### **2 - Contrat de consultant/conseil**

Novartis, Astra Zeneca, Sanofi, Bayer, MSD, BMS, Pfizer

### **3 - Contrat dans le cadre d'actions de communication**

MSD, Astra-Zeneca, Amgen, Bayer, Novartis, Sanofi, BMS, Pfizer

### **4 - Jetons de présence / avantages en nature**

Aucun

### **5 - Contrat salarié / actionnariat / autres (préciser)**

Aucun

# Lipides et risque cardiovasculaire

# Métabolisme du LDL

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985

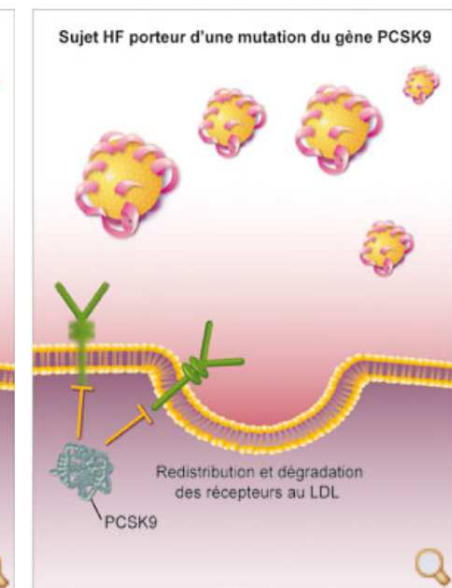
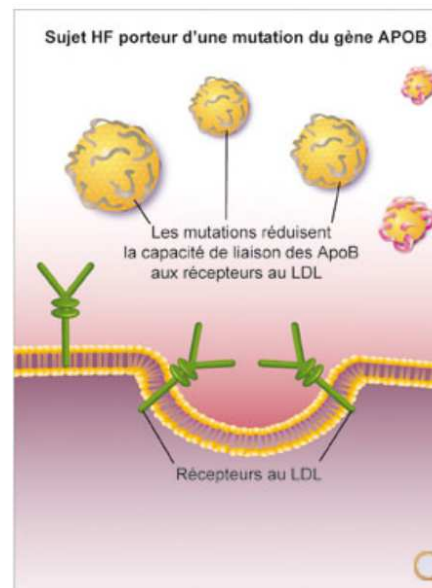
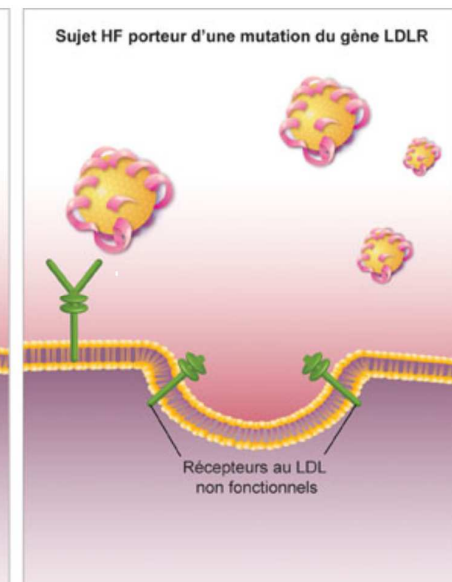
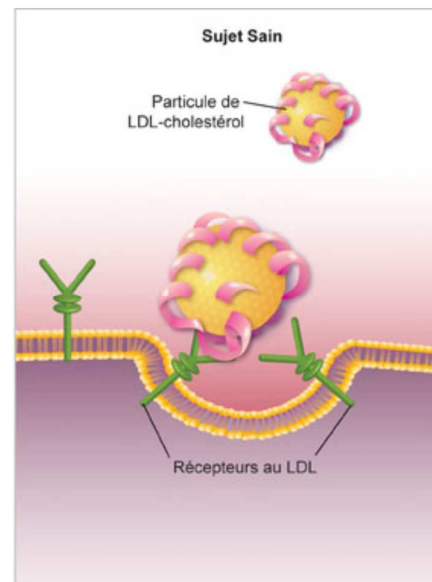
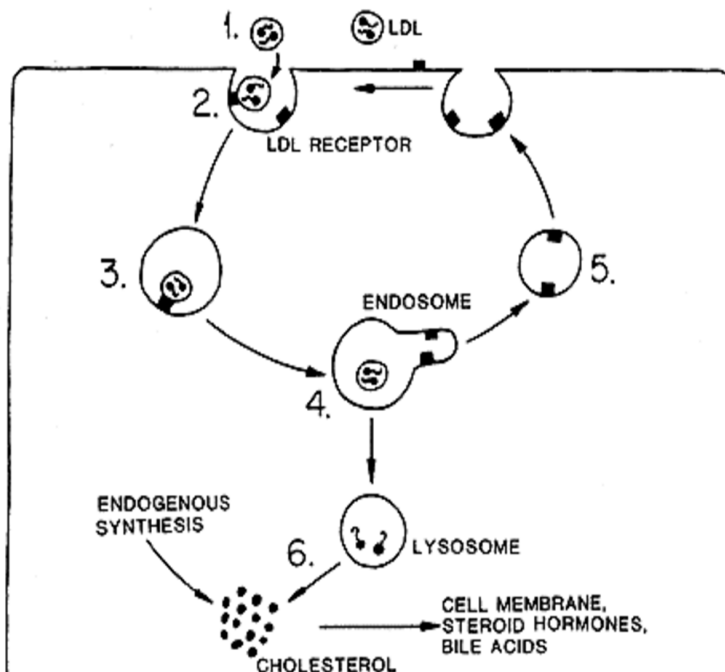


Michael S. Brown  
Prize share: 1/2



Joseph L. Goldstein  
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 was awarded jointly to Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein "for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism"



# Relation Cholestérol – Evènements CV

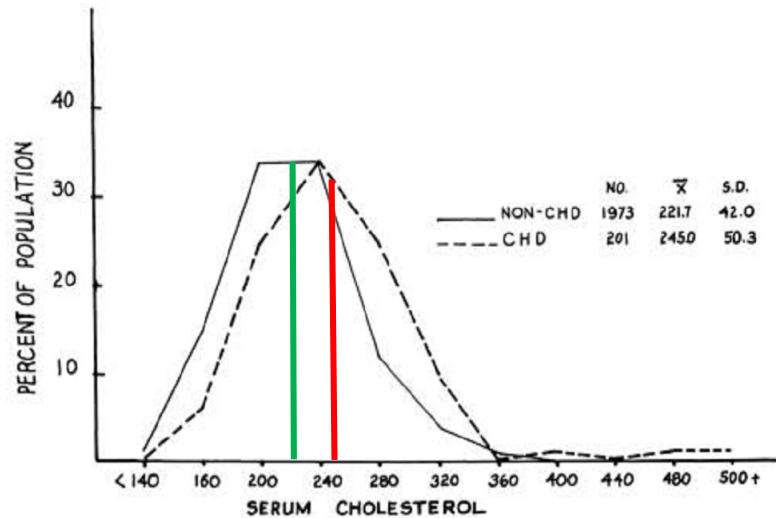
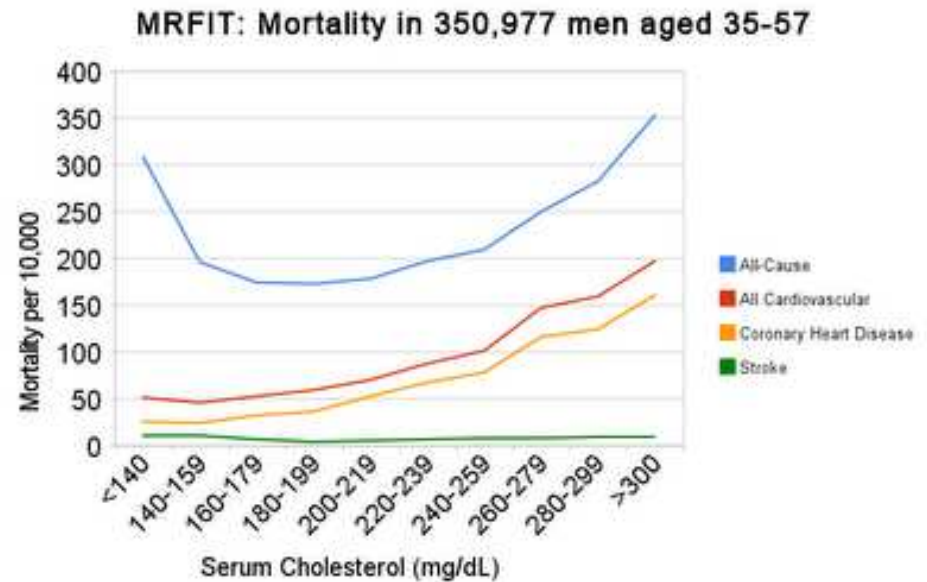
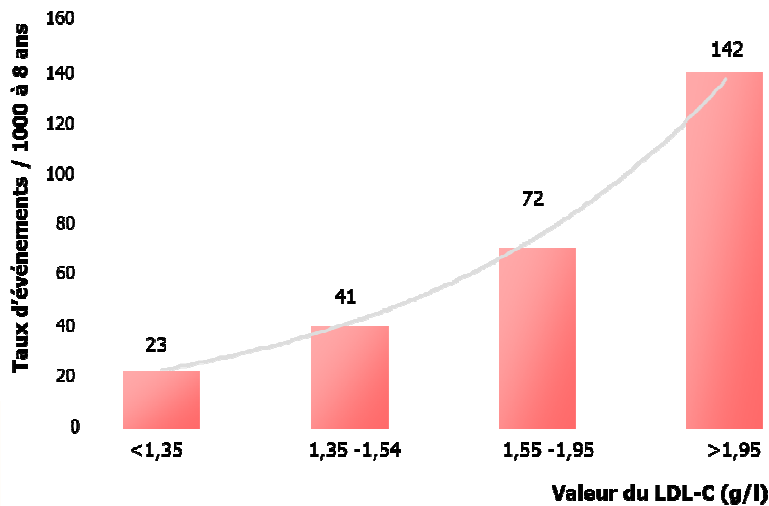


FIGURE 3. Distribution of serum cholesterol in subjects free of coronary heart disease versus those developing coronary heart disease in 10 years: men, 30 to 59 years at entry: Framingham Heart Study.

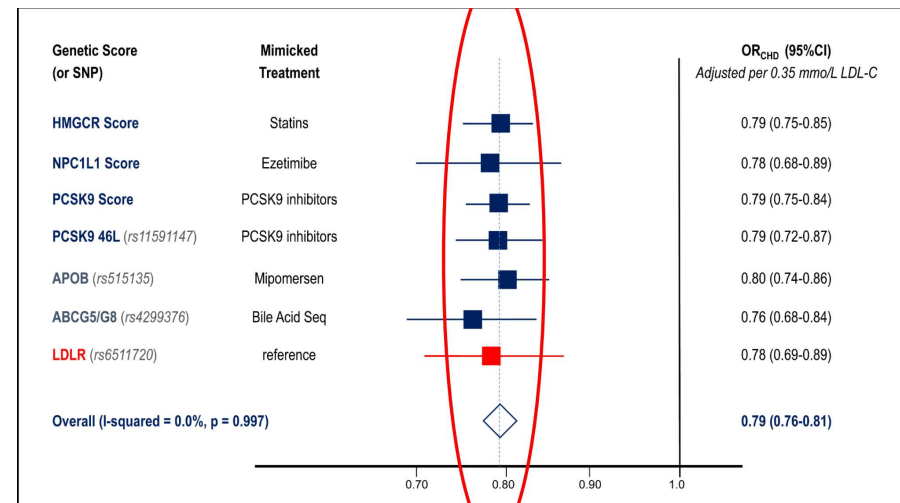
**Kannel WB et al. Ann Intern Med, 1964**



**Stamler J et al. JAMA, 1986**



**Assmann G et al. Eur Heart J 1998**



**Ference BA, Eur Heart J 2017**

## *Risque d'IDM associé aux facteurs de risques*

### *Etude Interheart*

<b>Risk factor</b>	<b>% Cont</b>	<b>% Cases</b>	<b>OR (99% CI) adj for age, sex, smok</b>	<b>OR (99% CI) adj for all</b>
ApoB/ApoA-1 (5 v 1)	20.0	33.5	3.87 (3.39, 4.42)	3.25 (2.81, 3.76)
Curr smoking	26.8	45.2	2.95 (2.72, 3.20)	2.87 (2.58, 3.19)
Diabetes	7.5	18.4	3.08 (2.77, 3.42)	2.37 (2.07, 2.71)
Hypertension	21.9	39.0	2.48 (2.30, 2.68)	1.91 (1.74, 2.10)
Abd Obesity (3 v 1)	33.3	46.3	2.22 (2.03, 2.42)	1.62 (1.45, 1.80)
Psychosocial	-	-	2.51 (2.15, 2.93)	2.67 (2.21, 3.22)
Veg & fruits daily	42.4	35.8	0.70 (0.64, 0.77)	0.70 (0.62, 0.79)
Exercise	19.3	14.3	0.72 (0.65, 0.79)	0.86 (0.76, 0.97)
Alcohol Intake	24.5	24.0	0.79 (0.73, 0.86)	0.91 (0.82, 1.02)

# Score de risque de Framingham

Age			Total Cholesterol			HDL Cholesterol			Systolic BP	Diastolic BP				
	M	F		M	F		M	F	Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
30-34	-1	-9	< 4.1	-3	-2	< 0.9	2	5	<120	0	0	1	2	3
35-39	0	-4	4.1 - 5.1	0	0	0.9 - 1.16	1	2	120-129	0	0	1	2	3
40-44	1	0	5.2 - 6.2	1	1	1.17 - 1.29	0	1	130-139	1	1	1	2	3
45-49	2	3	6.3 - 7.1	2	1	1.30 - 1.55	0	0	140-159	2	2	2	2	3
50-54	3	6	≥ 7.2	5	3	≥ 1.56	-2	-3	≥160	3	3	3	3	3
55-59	4	7							Female	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
60-64	5	8							<120	-3	0	0	2	3
65-69	6	8							120-129	0	0	0	2	3
70-74	7	8							130-139	0	0	0	2	3
									140-159	2	2	2	2	3
									≥160	3	3	3	3	3

Diabetes	M	F	Smoking	M	F
No	0	0	No	0	0
Yes	2	4	Yes	2	2

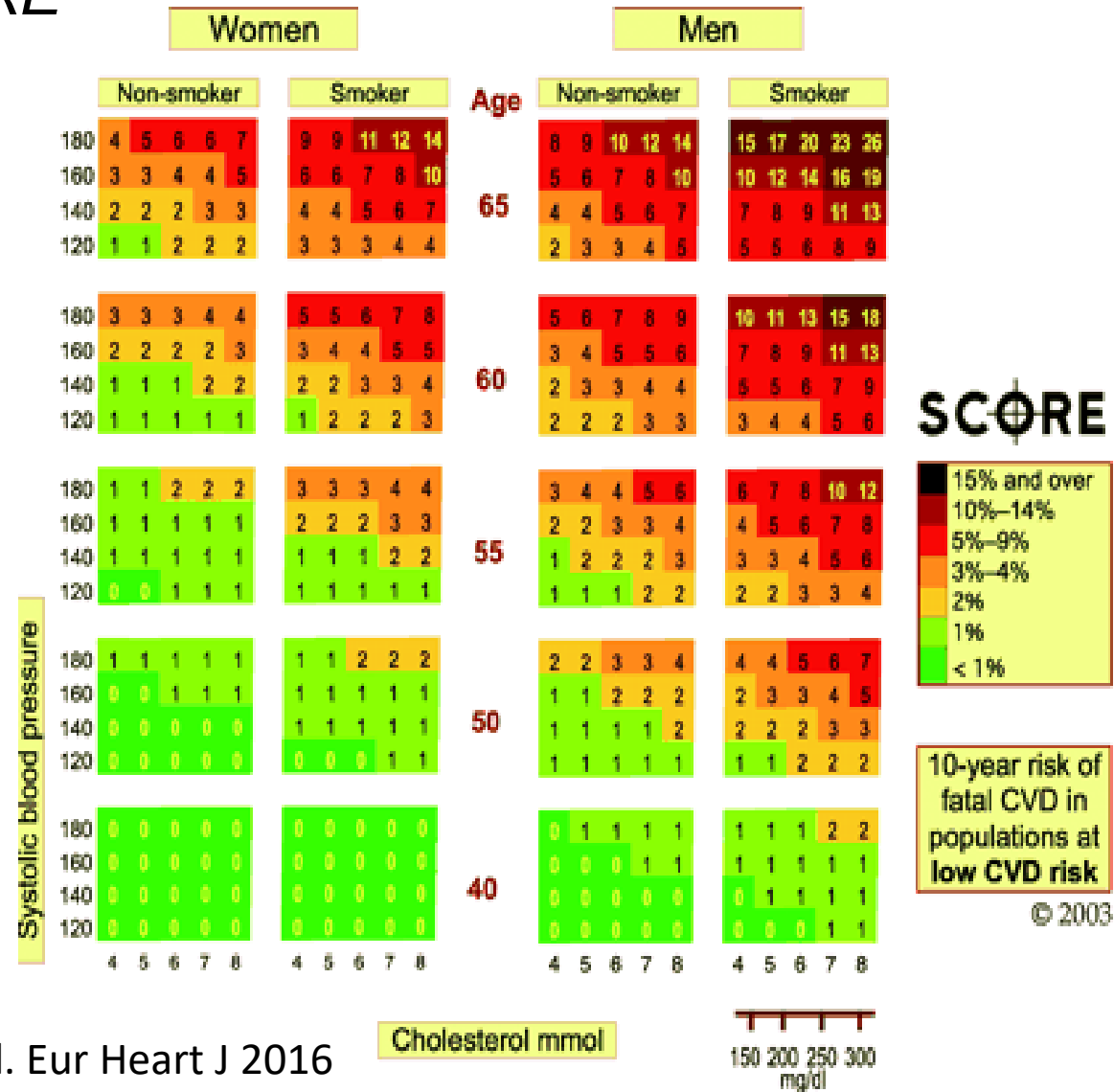
If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%



1 Wilson, Circulation (1998)

# Echelle de risque de la Société Européenne de Cardiologie SCORE





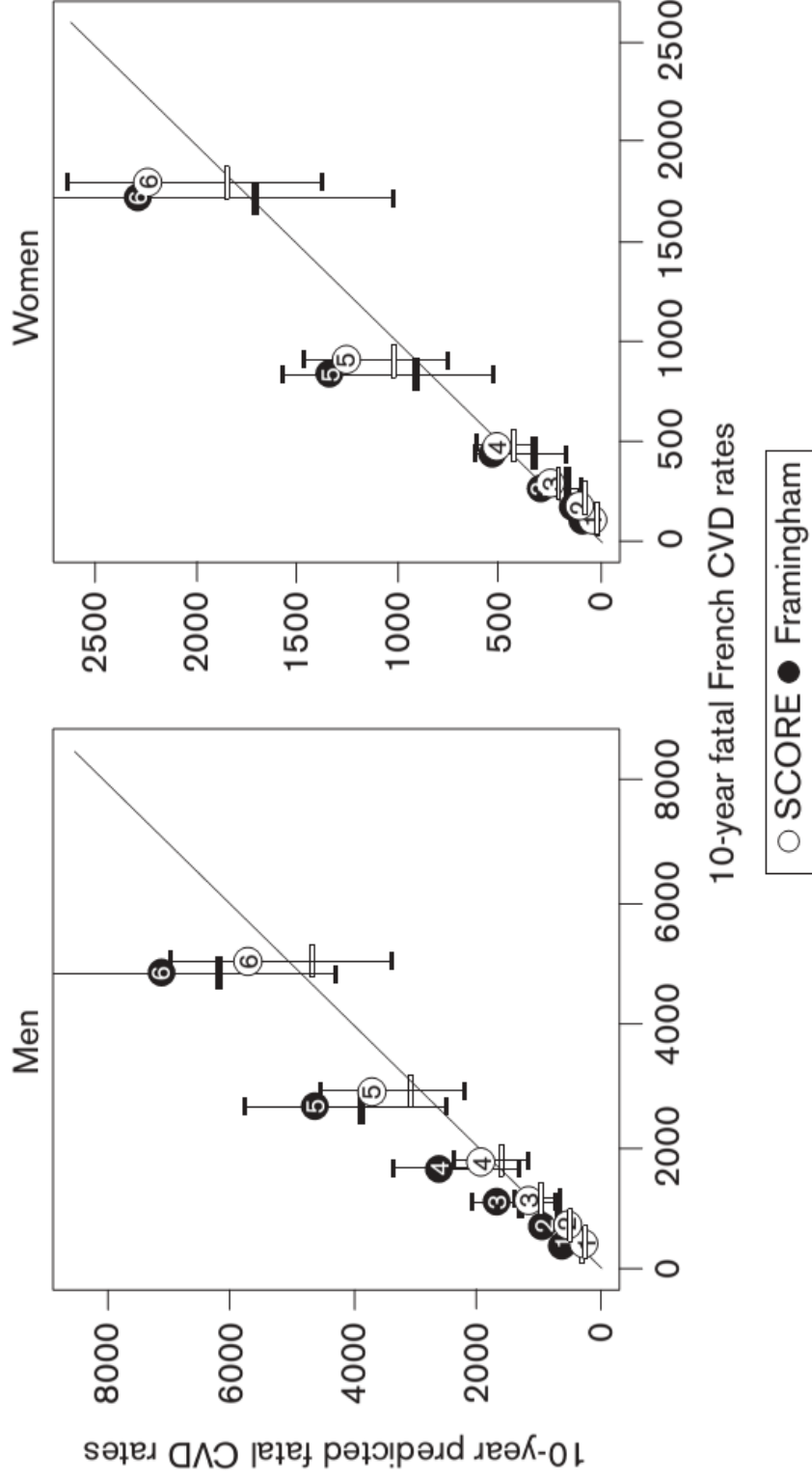


# SCORE should be preferred to Framingham to predict cardiovascular death in French population

ECINE

Ivanny Marchant<sup>a</sup>, Jean-Pierre Boissel<sup>a</sup>, Behrouz Kassai<sup>b</sup>, Theodora Bejan<sup>b</sup>, Jacques Massol<sup>c</sup>, Chrystelle Vidal<sup>c</sup>, Emmanuel Amsallem<sup>d</sup>, Florence Naudin<sup>d</sup>, Pilar Galan<sup>e</sup>, Sébastien Czernichow<sup>e</sup>, Patrice Nony<sup>a</sup> and François Gueyffier<sup>b</sup>

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2009



## Catégories de risque (ref: ESC 2016)

<p><b>Very high-risk</b></p>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</li> </ul>	<p><b>High-risk</b></p>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10% for 10-year risk of fatal CVD.</li> </ul>
		<p><b>Moderate-risk</b></p>	<p>SCORE is ≥1% and &lt;5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
		<p><b>Low-risk</b></p>	<p>SCORE &lt;1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

## Recommandations concernant l'analyse lipidique pour estimer le risque CV

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
TC is to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C	ApoB should be considered as an alternative risk marker whenever available, especially in subjects with high TG.	IIa	C
LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis for screening, risk estimation, diagnosis and management. HDL-C is a strong independent risk factor and is recommended to be used in the HeartScore algorithm.	I	C	Lp(a) should be considered in selected cases at high-risk, in patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in subjects with borderline risk.	IIa	C
TG adds information on risk and is indicated for risk estimation.	I	C	The ratio apoB/apoA1 may be considered as an alternative analysis for risk estimation.	IIb	C
Non-HDL-C is a strong independent risk factor and should be considered as a risk marker, especially in subjects with high TG.	I	C	The ratio non-HDL-C/HDL-C may be considered as an alternative but HDL-C used in HeartScore gives a better risk estimation.	IIb	C

## Repérage d'une anomalie lipidique

Une exploration d'une anomalie lipidique est recommandée :

- ⊕ dans le cadre d'une évaluation du RCV global chez les hommes âgés de plus de 40 ans et les femmes à partir de 50 ans ou ménopausées. Au-delà de 80 ans, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage n'est pas justifiée ;
- ⊕ lors d'une prescription d'une contraception hormonale œstroprogestative (pilule, patch, anneau). Une glycémie à jeun doit y être associée.

## Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique

Une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comporte les concentrations de cholestérol total (CT), triglycérides (TG), lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et lipoprotéines de faible densité (LDL-C) calculées dans le cadre de l'évaluation du RCV et de la caractérisation de la dyslipidémie.

Le prélèvement de sang doit être fait après 12 h de jeûne [LDL-C calculé par la méthode de *Friedewald* si TG  $\leq$  3,4 g/L (3,9 mmol/L), ou dosé si TG > 3,4 g/L].

## Prise en charge de l'hypercholestérolémie

Outre l'hypercholestérolémie, les autres facteurs de RCV doivent être pris en charge : tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité, etc.

Chez les sujets avec un LDL-C  $\geq$  1,9 g/L (4,9 mmol/L), il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (cf. paragraphe Hypercholestérolémie familiale hétérozygote).

### Hyperlipidémies secondaires

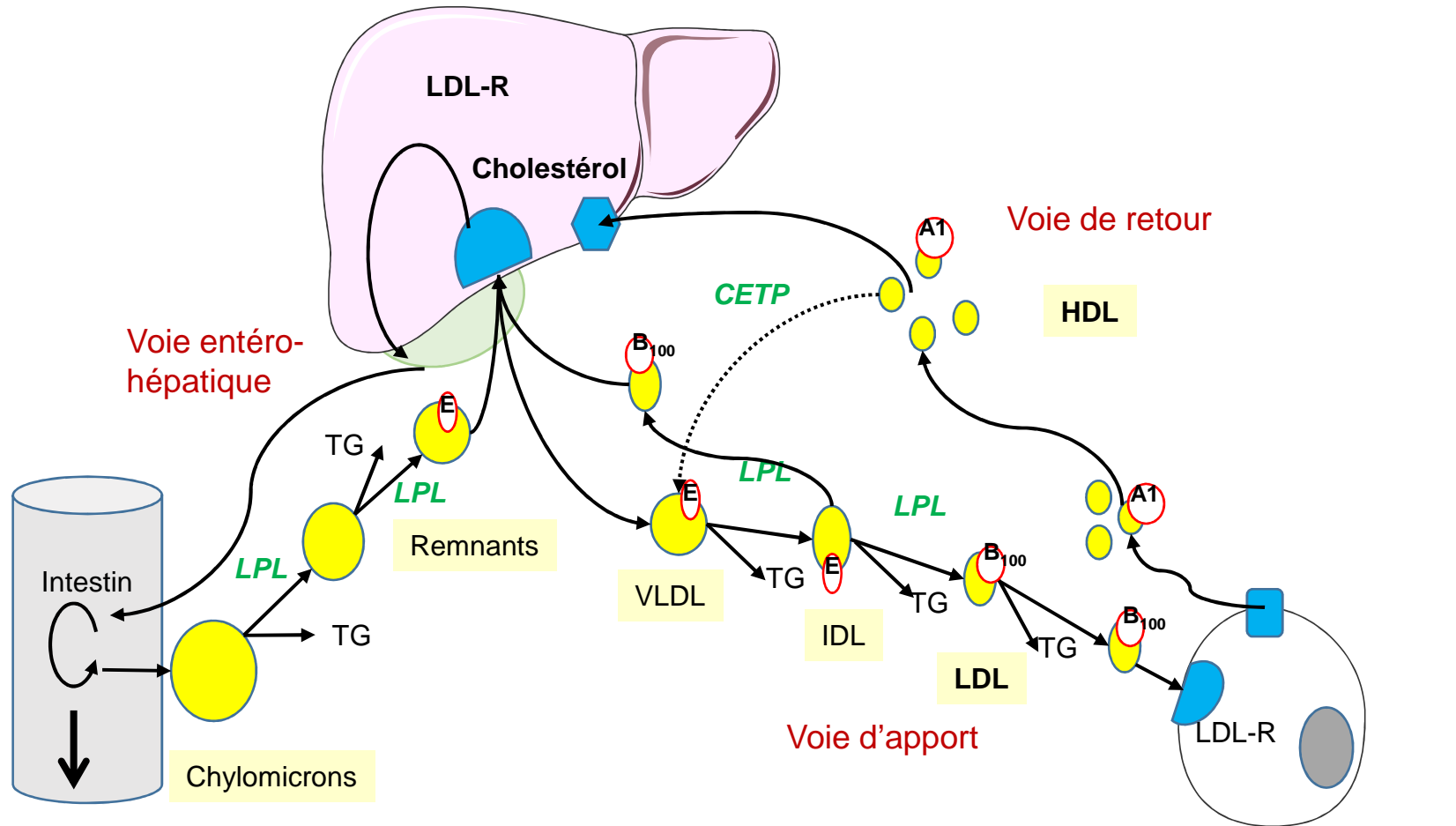
- avec hypercholestérolémie prépondérante
  - hypothyroïdie (TSH us)
  - cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines)
- avec HTG prépondérante
  - diabète de type 2 (glycémie à jeun systématique)
  - obésité abdominale (IMC, tour de taille) -syndrome néphrotique (bandelette +/- protéinurie)
  - insuffisance rénale (créatinémie)

### Hyperlipidémies iatrogènes (interrogatoire)

- corticoïdes
- contraception oestro-progestative
- diurétiques thiazidiques
- bêta bloquants non cardio-sélectifs
- rétinoïdes (isotrétinoïne)
- immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)
- antirétroviraux
- antipsychotiques de 2ème génération

# Stratégies hypolipémiantes

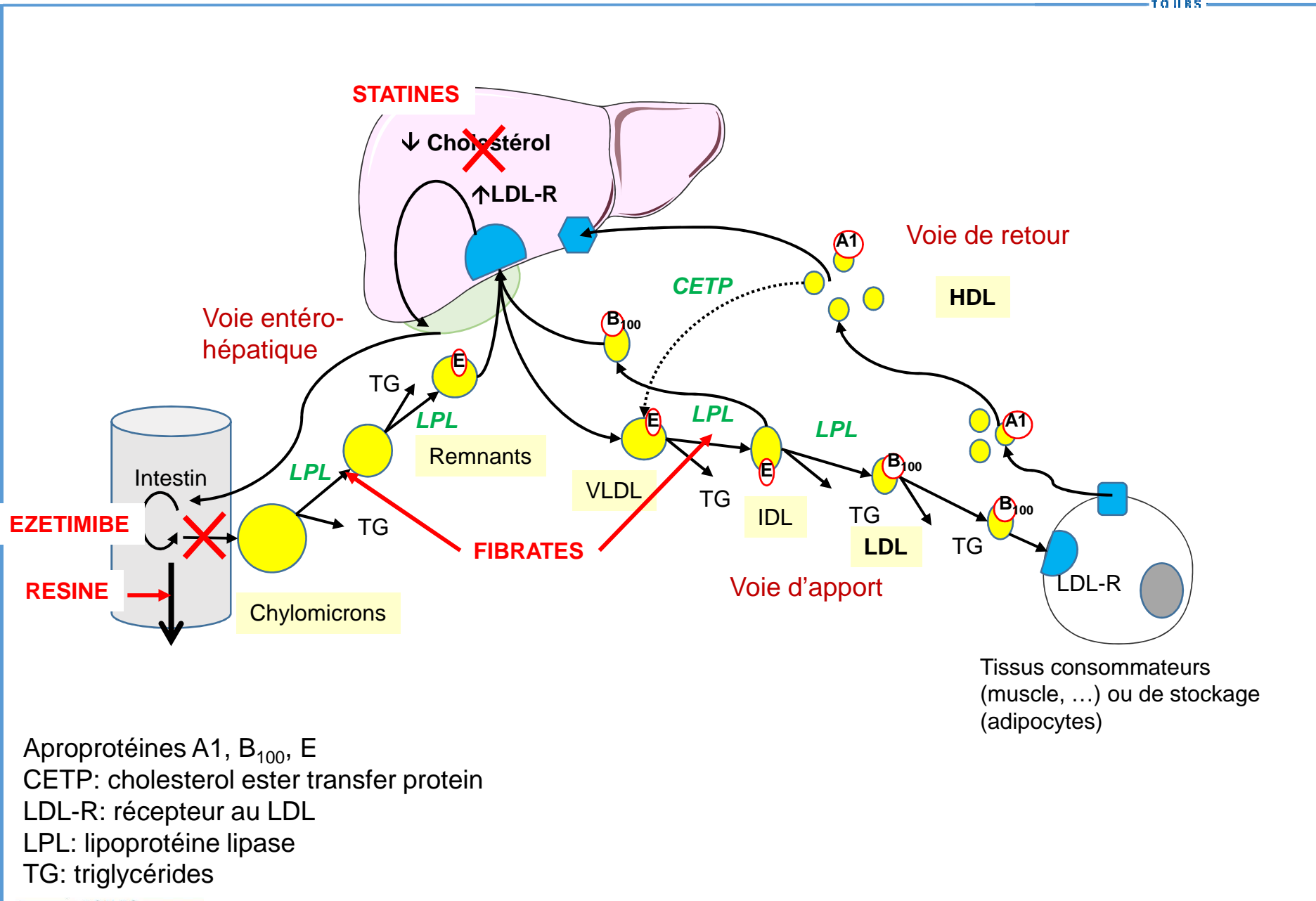
# Métabolisme lipidique et cibles des médicaments



Apoprotéines A1, B<sub>100</sub>, E  
CETP: cholesterol ester transfer protein  
LDL-R: récepteur au LDL  
LPL: lipoprotéine lipase  
TG: triglycérides

Tissus consommateurs  
(muscle, ...) ou de stockage  
(adipocytes)

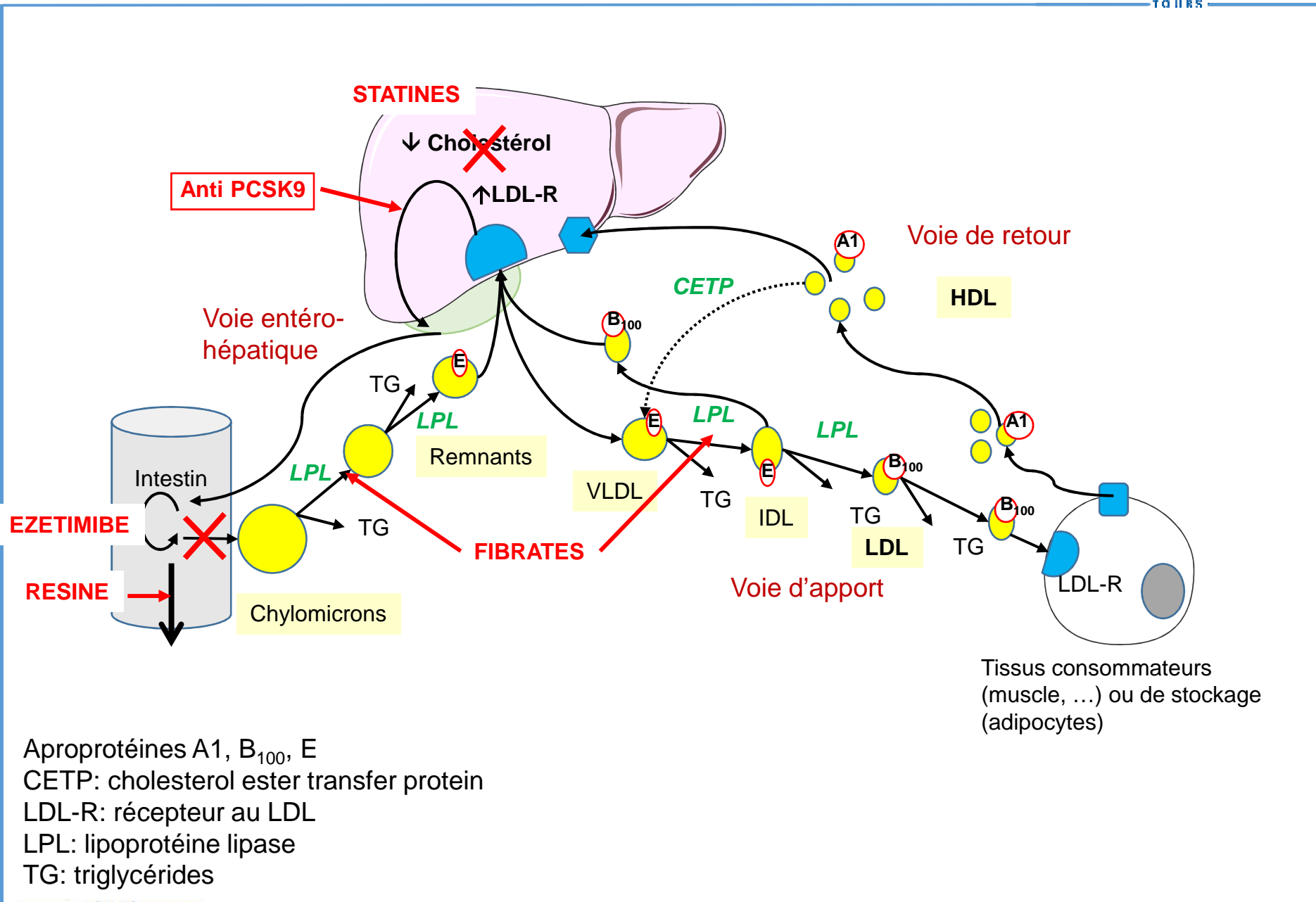
# Métabolisme lipidique et cibles des médicaments



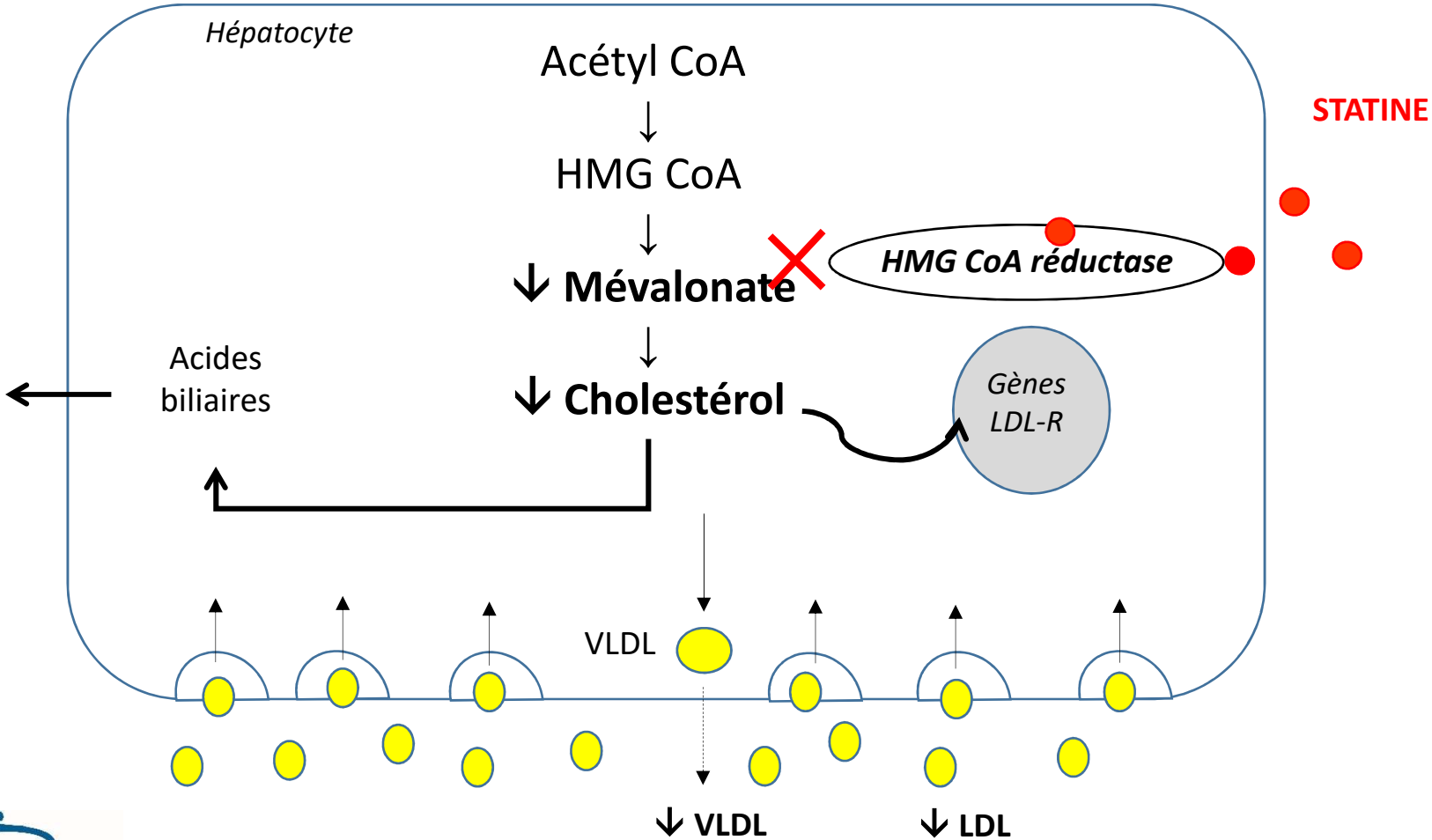
Aproprotéines A1, B<sub>100</sub>, E  
 CETP: cholesterol ester transfer protein  
 LDL-R: récepteur au LDL  
 LPL: lipoprotéine lipase  
 TG: triglycérides



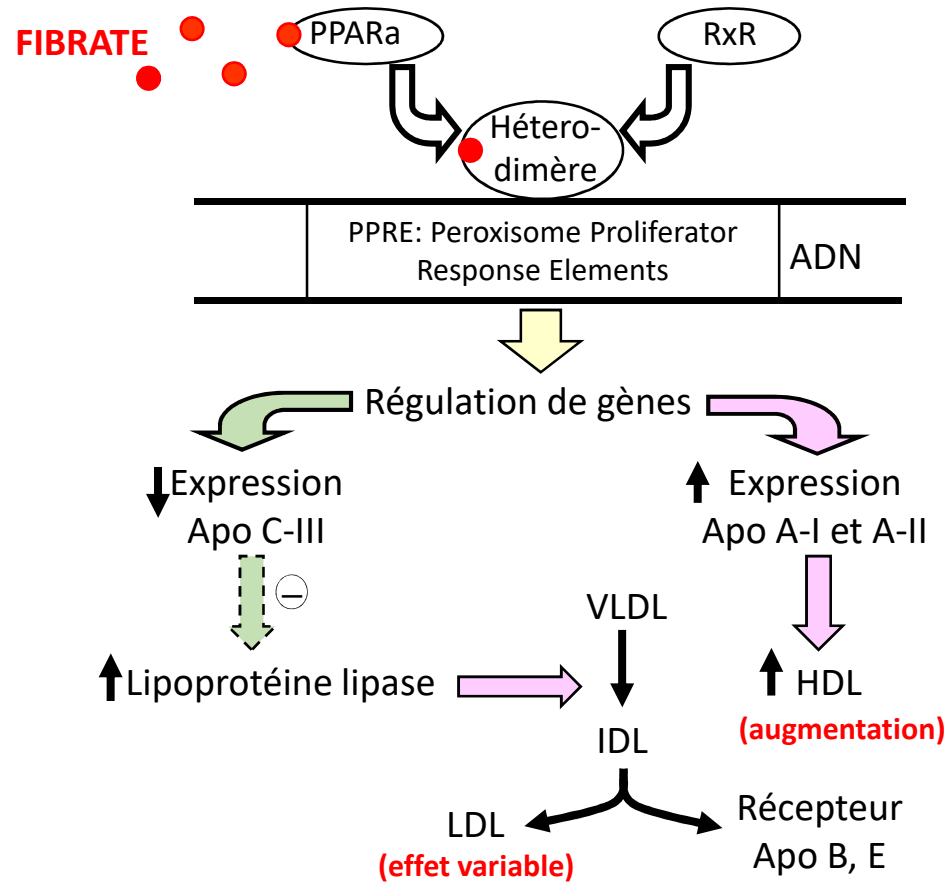
# Métabolisme lipidique et cibles des médicaments



# Métabolisme lipidique et cibles des médicaments

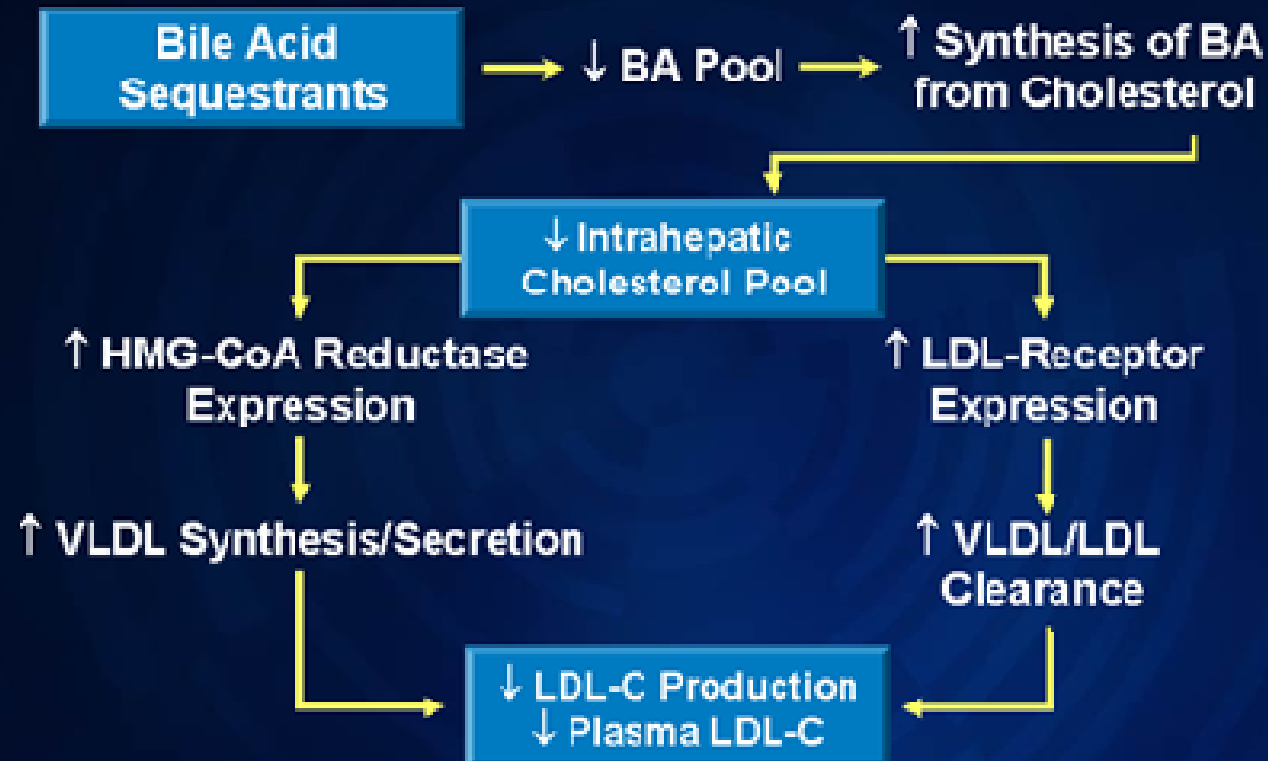


# Métabolisme lipidique et cibles des médicaments



PPAR: peroxisome proliferator activating receptors  
RxR: récepteur X aux rétinoïdes  
PPRE: peroxisome proliferation response element

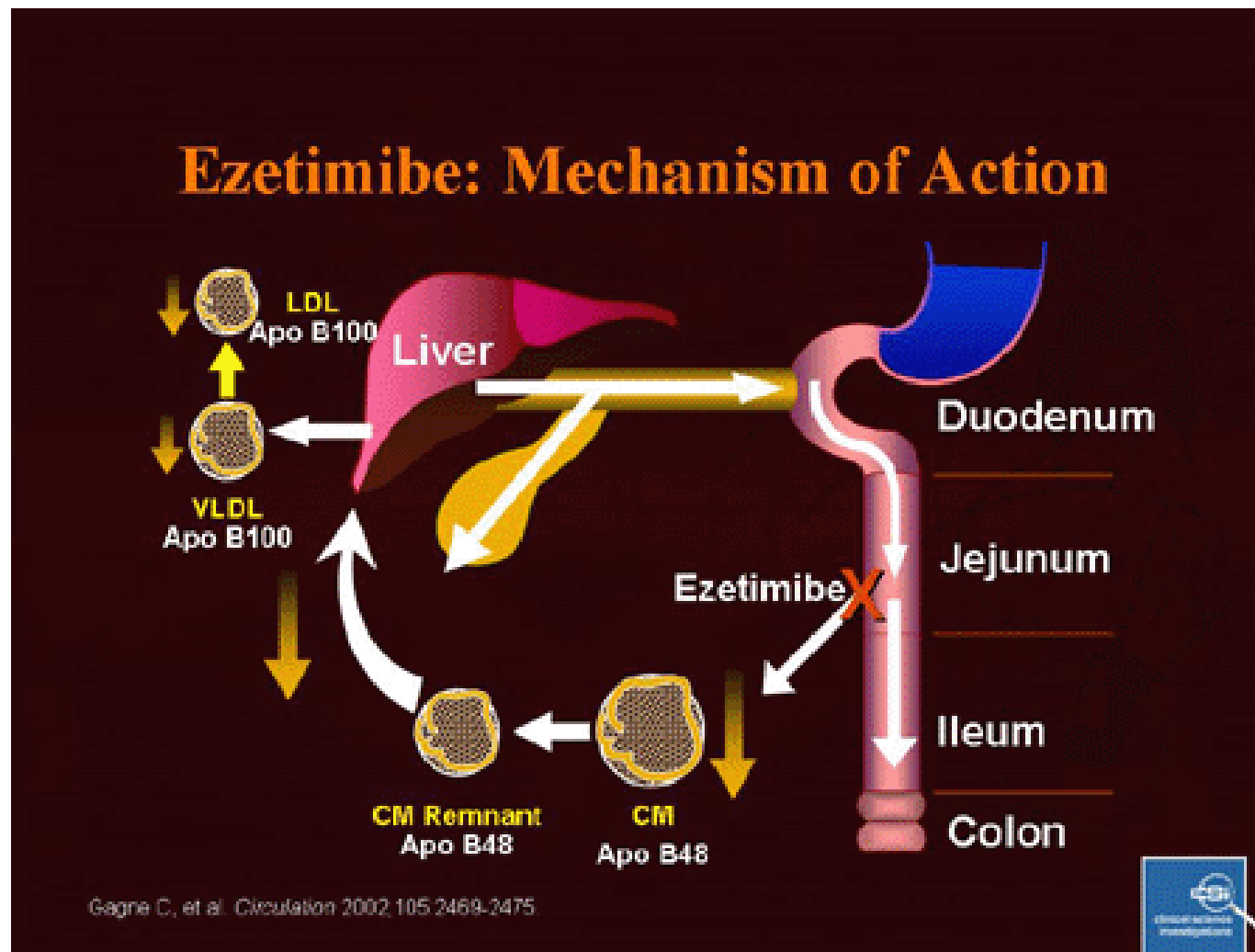
## BAS: Mechanism of Action



Insull W Jr. *South Med J.* 2006;99(3):257-273.

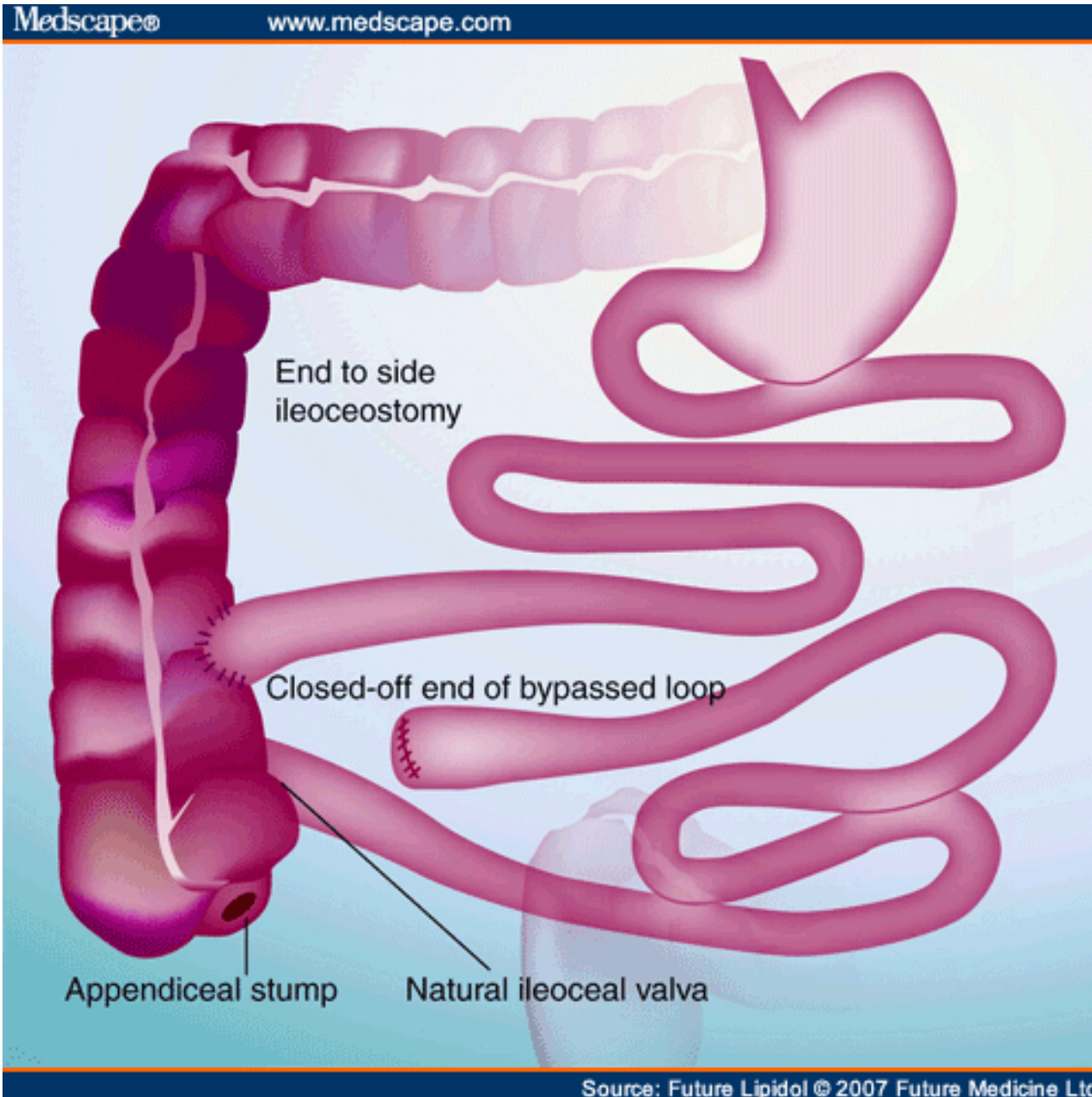


# Ezetimibe



Ezetimibe inhibe la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) localisée principalement dans la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales

## Resection iléale partielle (Etude POSCH)



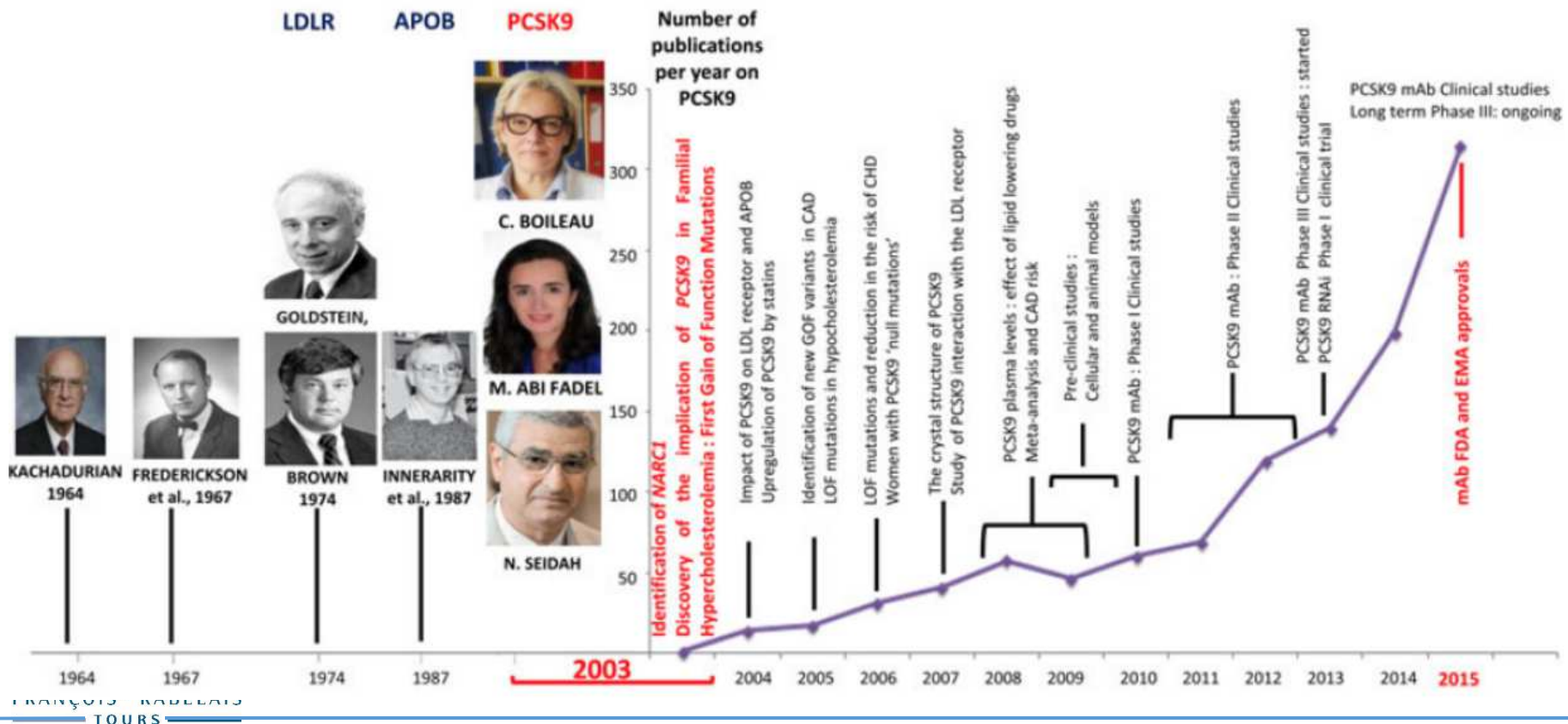
Lors du cycle entéro hépatique, le cholestérol est majoritairement absorbé dans la partie distale de l'intestine grêle.

# La découverte de PCSK9

## Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia

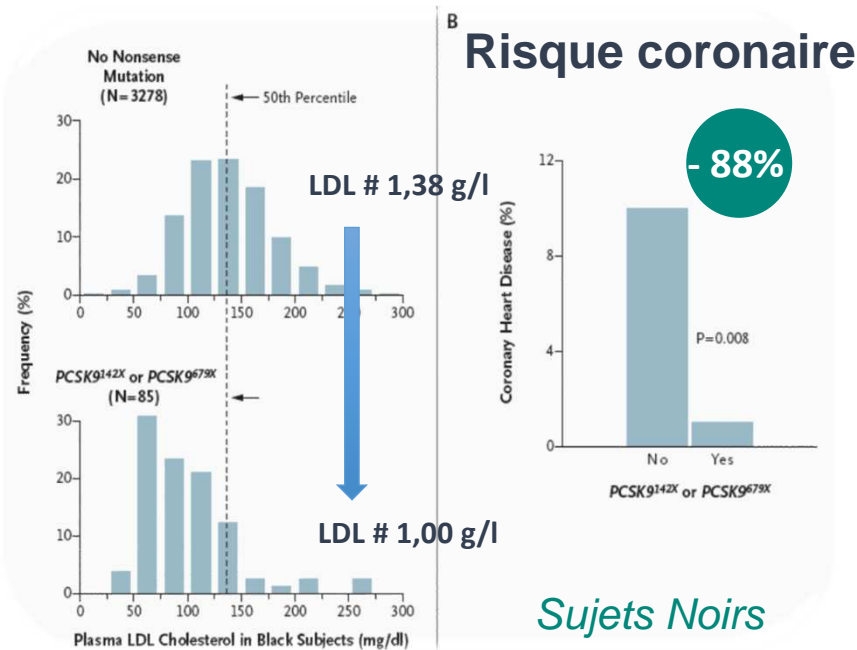
VOLUME 34 | NUMBER 2 | JUNE 2003 NATURE GENETICS

Marianne Abifadel<sup>1,2</sup>, Mathilde Varret<sup>1</sup>, Jean-Pierre Rabès<sup>1,3</sup>, Delphine Allard<sup>1</sup>, Khadija Ouguerram<sup>4</sup>, Martine Devillers<sup>1</sup>, Corinne Cruaud<sup>5</sup>, Suzanne Benjannet<sup>6</sup>, Louise Wickham<sup>6</sup>, Danièle Erlich<sup>1</sup>, Aurélie Derré<sup>1</sup>, Ludovic Villéger<sup>1</sup>, Michel Farnier<sup>7</sup>, Isabel Beucler<sup>8</sup>, Eric Bruckert<sup>9</sup>, Jean Chambaz<sup>10</sup>, Bernard Chanu<sup>11</sup>, Jean-Michel Lecerf<sup>12</sup>, Gerald Luc<sup>12</sup>, Philippe Moulin<sup>13</sup>, Jean Weissenbach<sup>5</sup>, Annick Prat<sup>6</sup>, Michel Krempf<sup>4</sup>, Claudine Junien<sup>1,3</sup>, Nabil G Seidah<sup>6</sup> & Catherine Boileau<sup>1,3</sup>

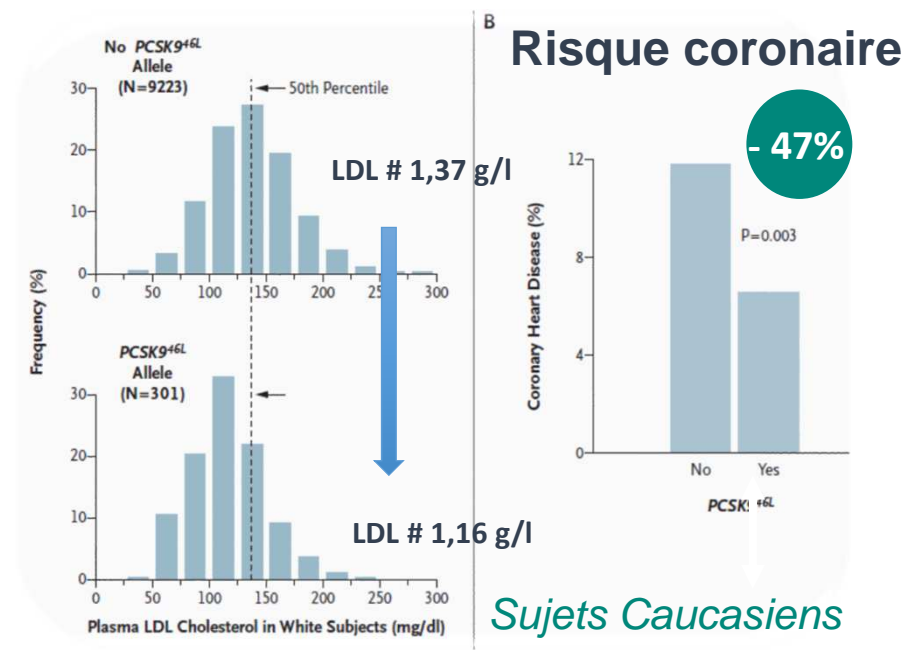


# Moins de PCSK9 = moins de LDL

Effets d'une mutation « perte de fonction » du gène PCSK9 associée à une augmentation du LDL-R



1/ Une concentration abaissée de 28% du LDL Cholestérol (A) est associée à une baisse de 88% du risque d'événement coronaire à 15 ans (B) chez les sujets noirs

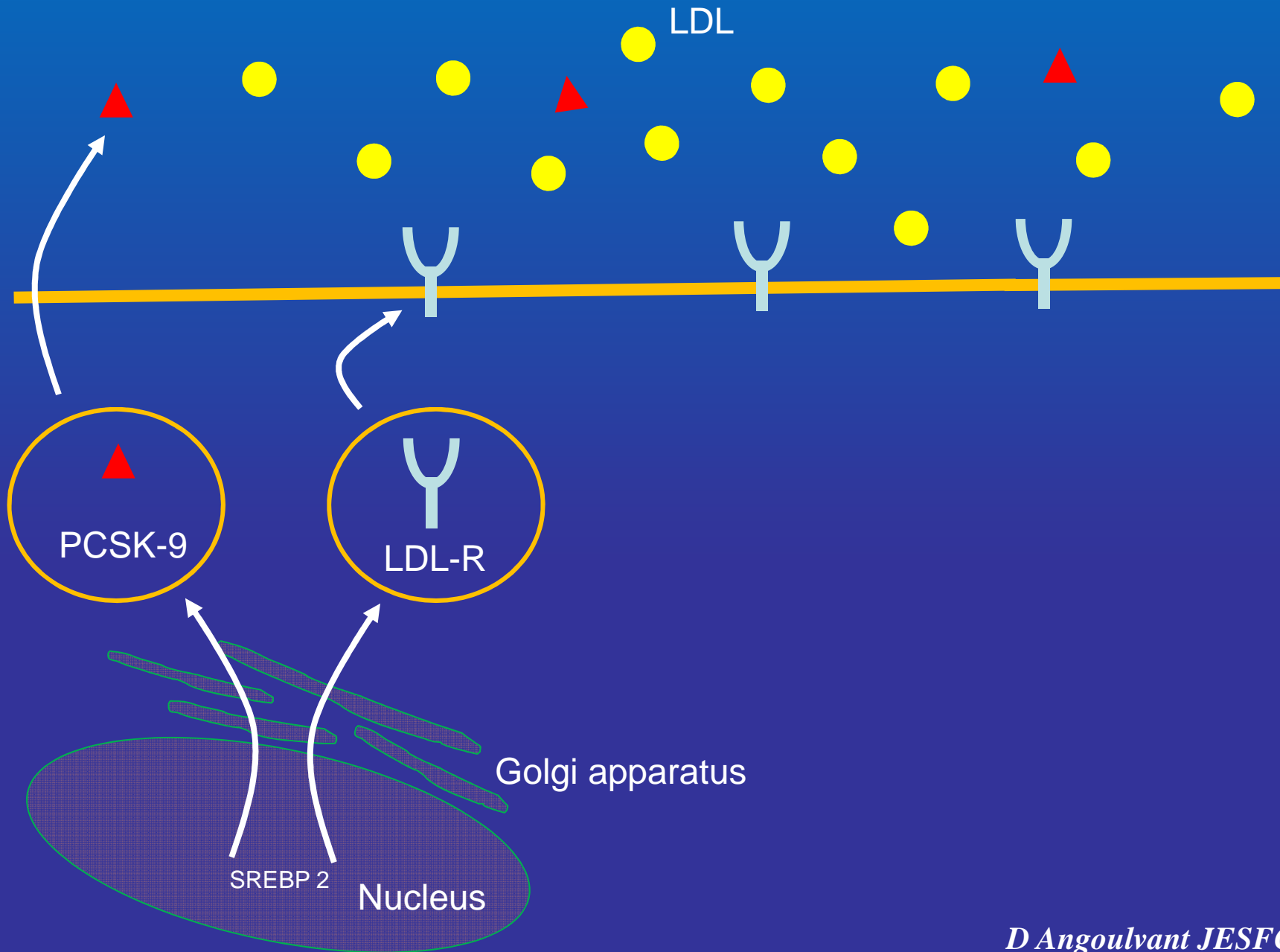


2/ Une concentration abaissée de 15% du LDL Cholestérol (A) est associée à une baisse de 47% du risque d'événement coronaire à 15 ans (B) chez les sujets blancs

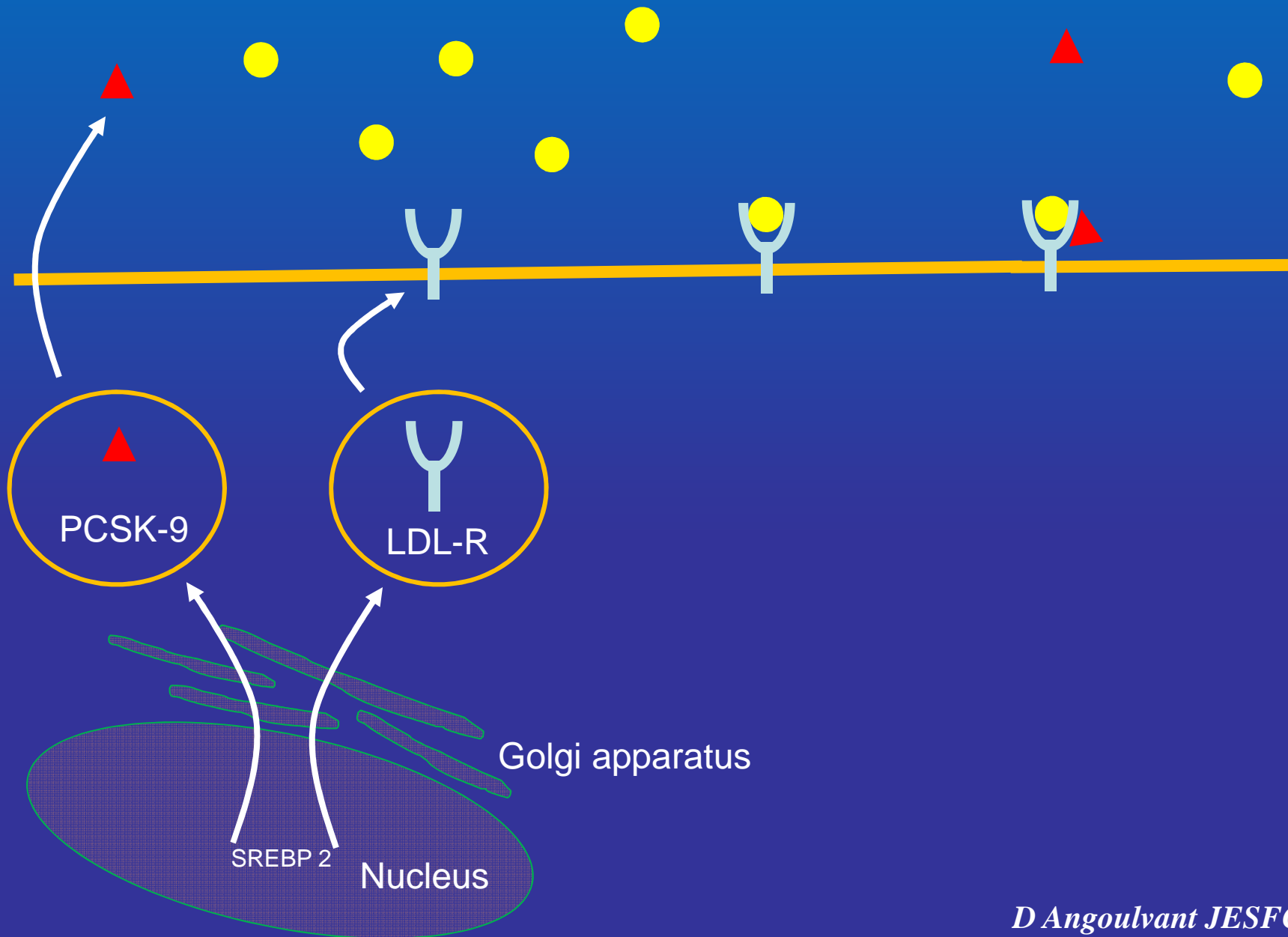
N Engl J Med 2006;354:1264-72.



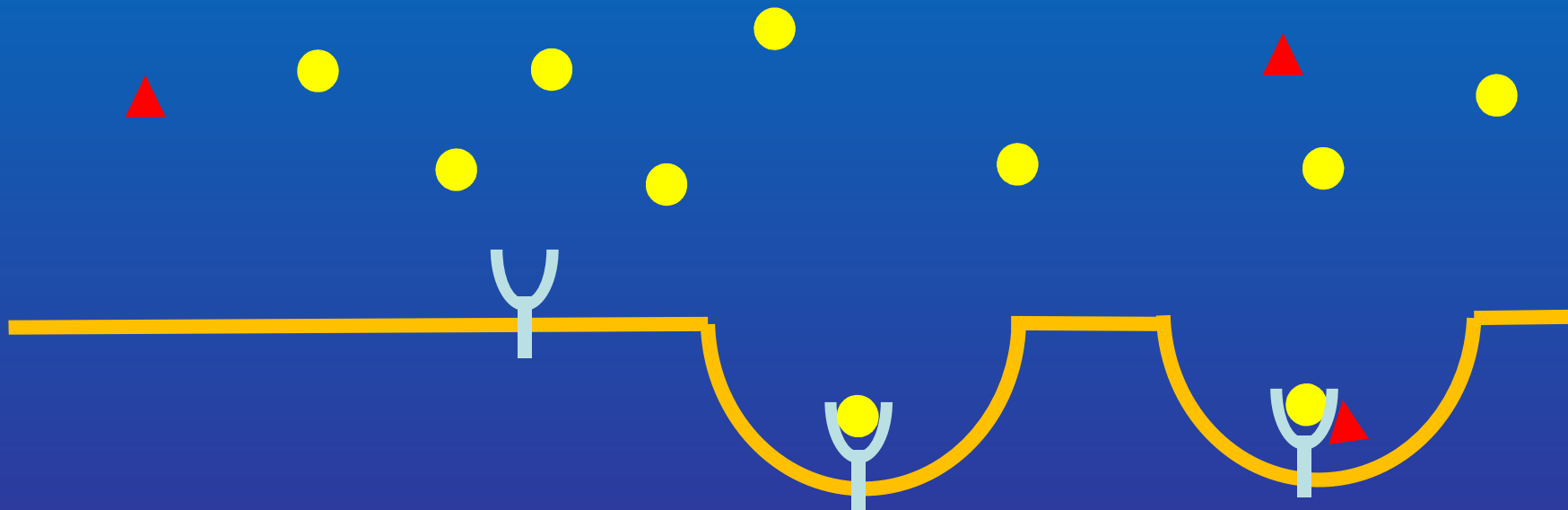
# PCSK-9 Inhibition



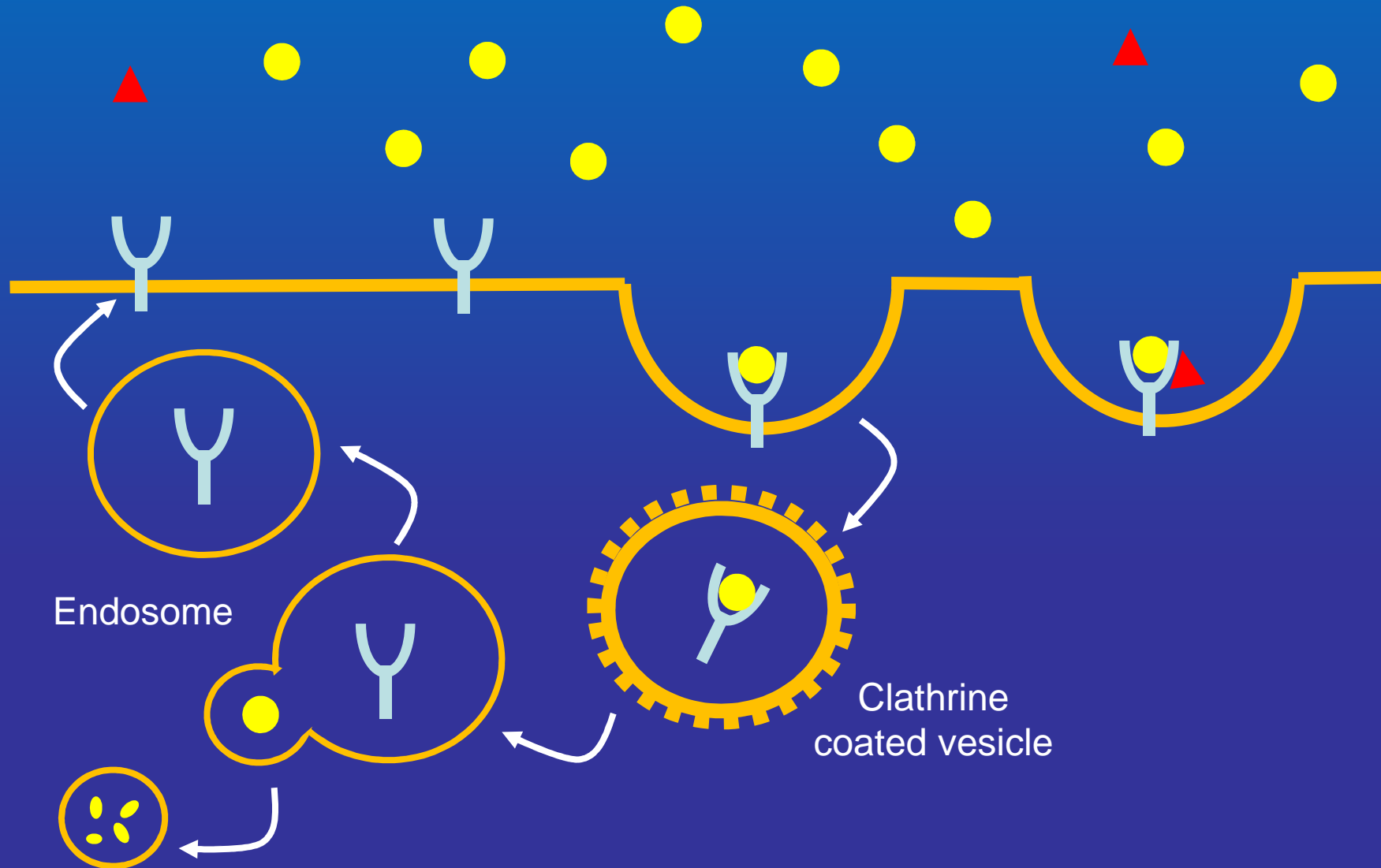
# PCSK-9 Inhibition



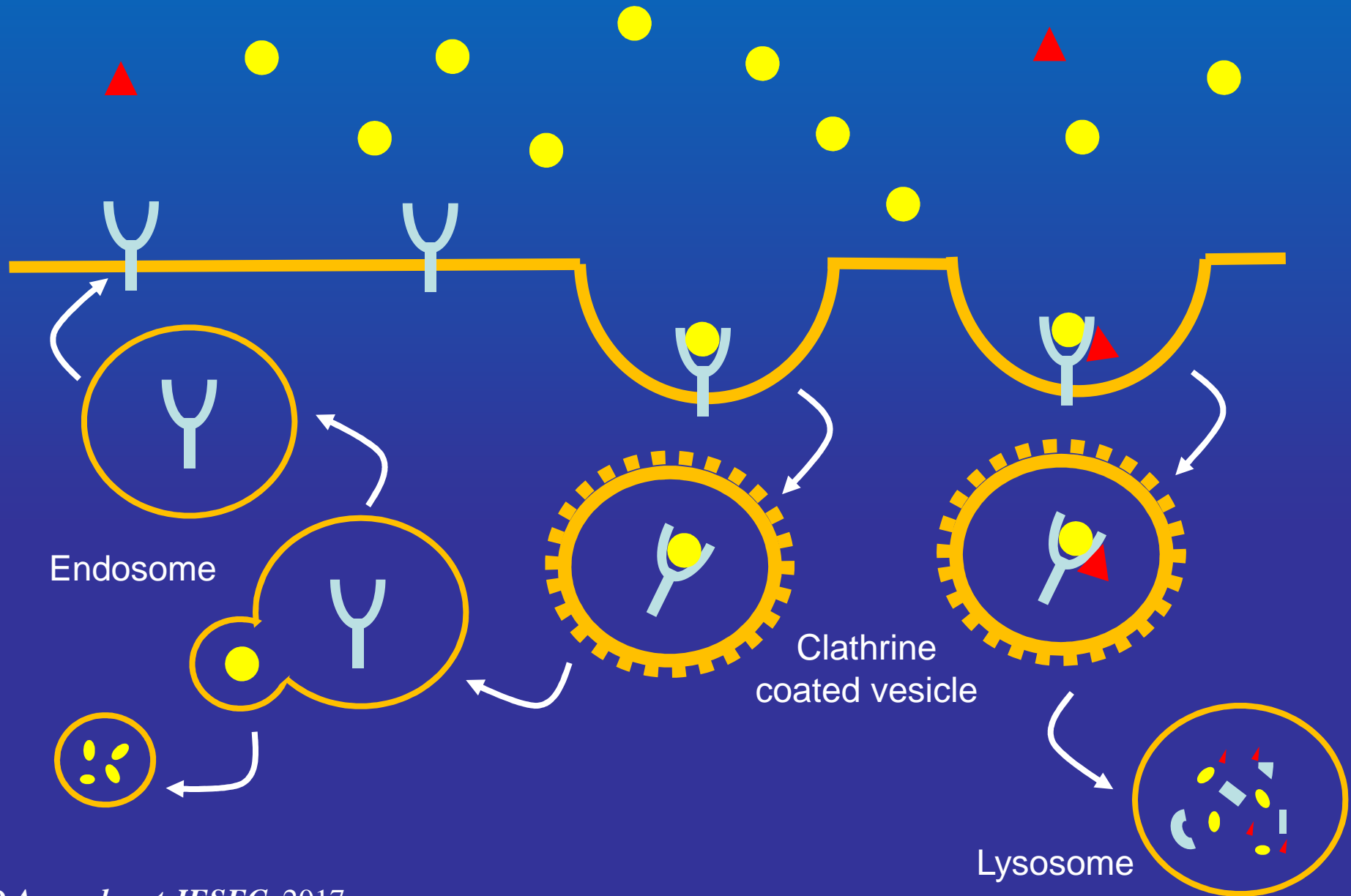
# PCSK-9 Inhibition



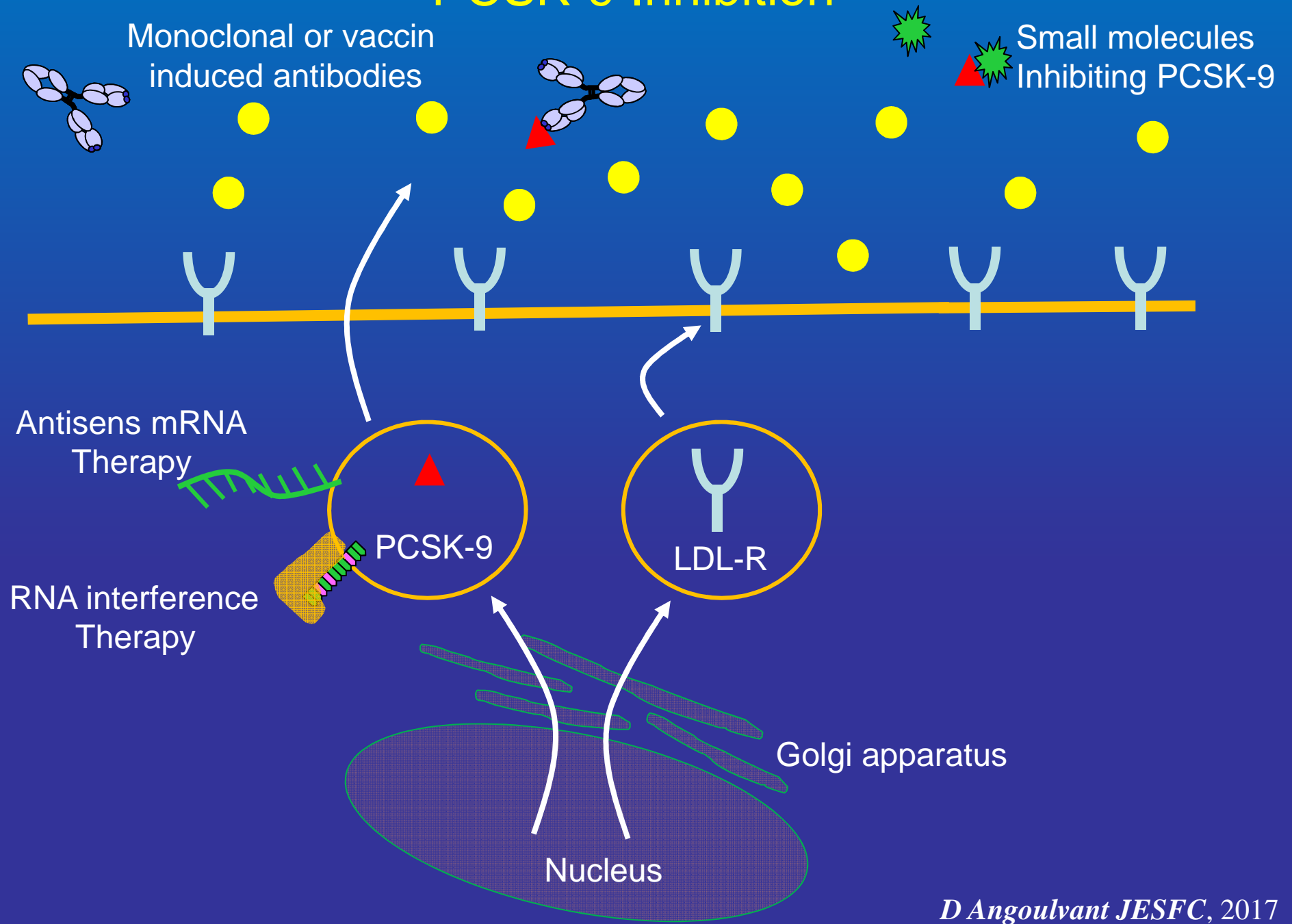
# PCSK-9 Inhibition



# PCSK-9 Inhibition

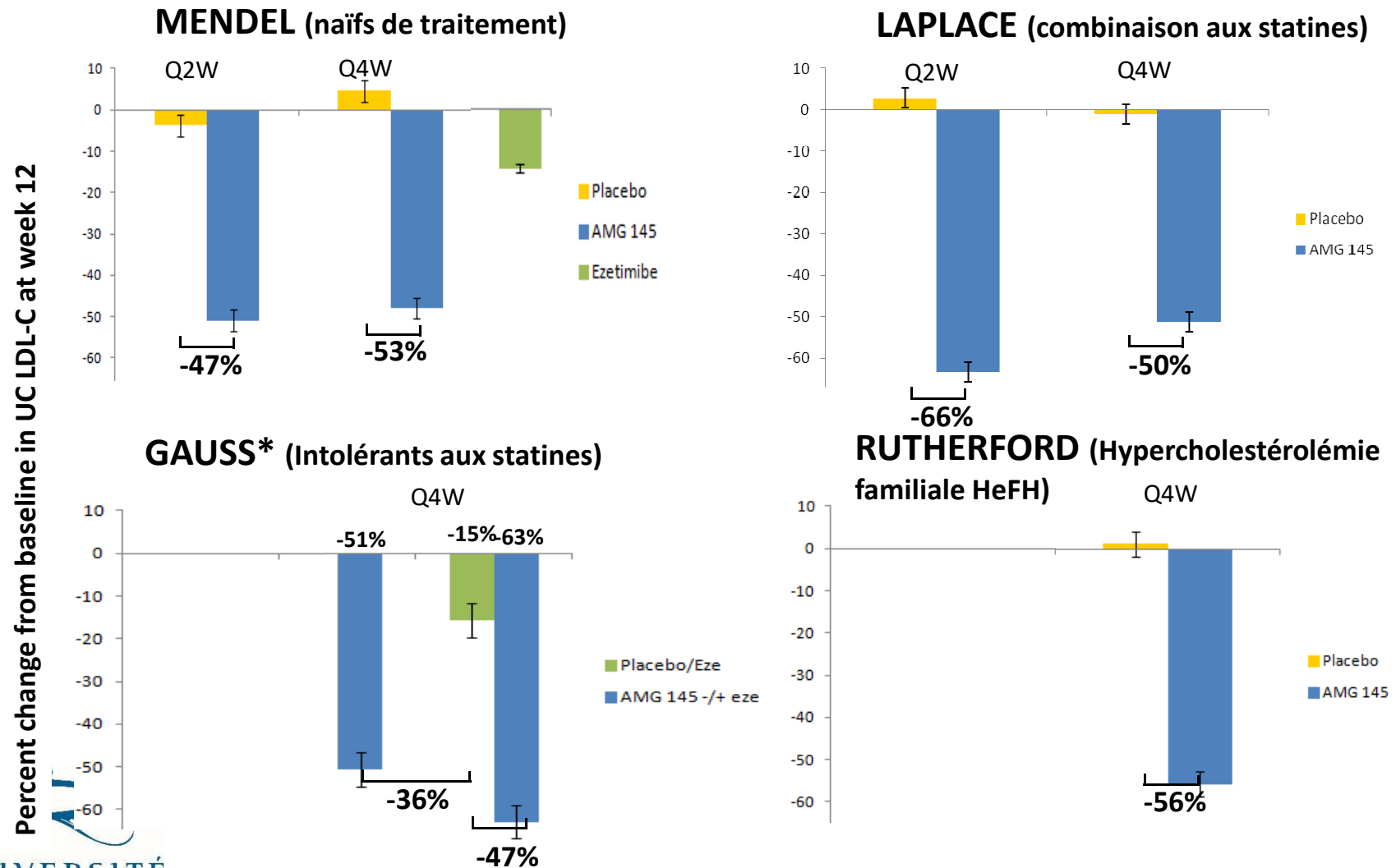


# PCSK-9 Inhibition



# Réduction du LDL sous anti PCSK9

Evolocumab: Réduction du taux de LDL-Cholestérol d'environ 50%, utilisé seul ou en association aux statines (phases 2)



# Reduction du risque dépendant des lipides



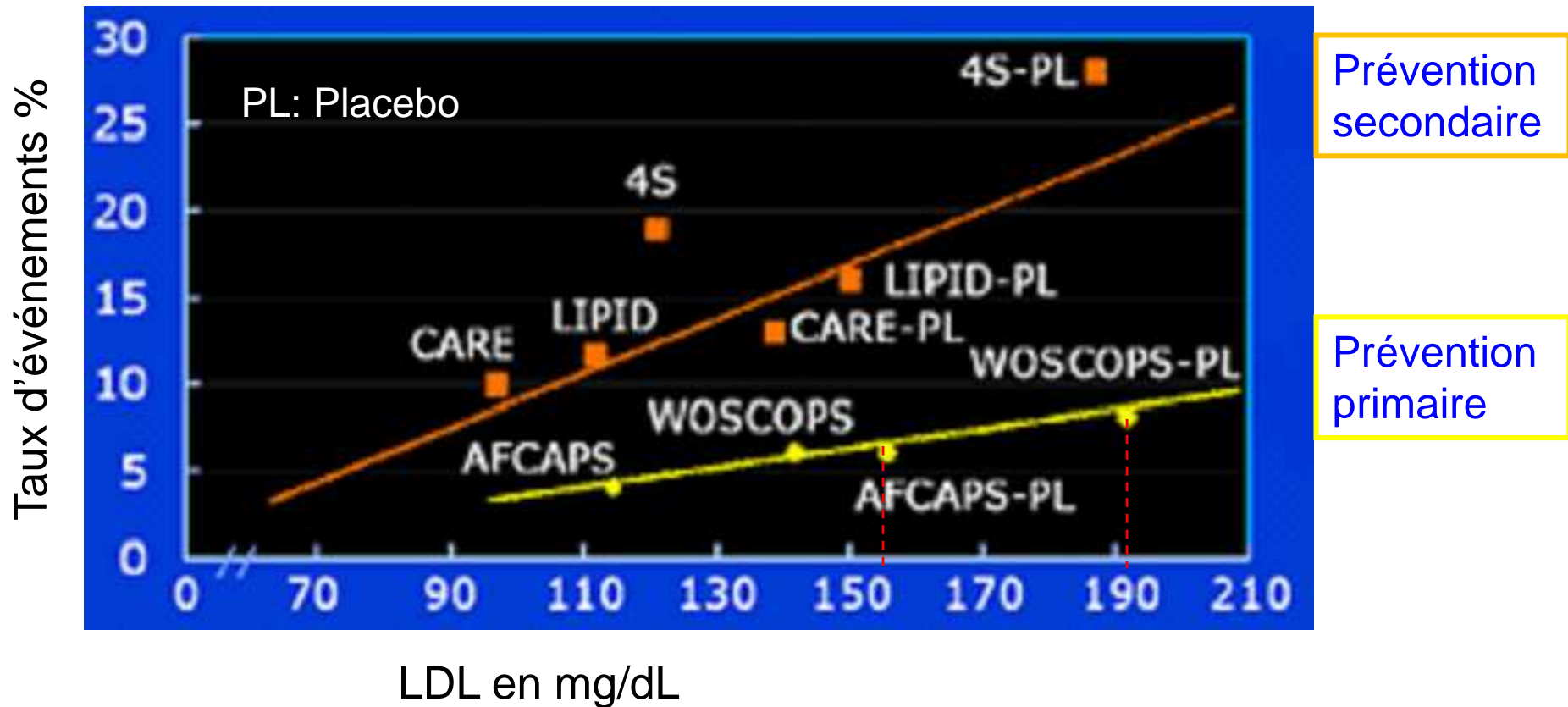
# Niveaux de preuve en prévention primaire

- La prévention primaire a pour objectif de réduire la probabilité de survenue d'un **premier** événement clinique.
- Les mesures de prévention primaire idéales :
  - Efficace sur les critères cliniques
  - Bien toléré (adhérence)
  - Index thérapeutique élevé

- Recommandations ESC sur la prévention 2012

"L'hypercholestérolémie et l'augmentation du LDL-cholestérol font partie des principaux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire"

## Niveaux de preuve des statines en prévention primaire



## Données des méta-analyses récentes

### Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention

JACC 2008

*A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials  
Involving 65 229 Participants*

### Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments

*A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients*

Arch Intern Med 2010

**Statins for the primary prevention of cardiovascular disease  
(Review)**

**34 272 patients**



Cochrane 2011

Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S

**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**

Lancet 2012

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators\**

**134 537 patients**

## Réduction de la mortalité totale ?

**Cochrane**      **RR 0,83 (95% CI 0,73 - 0,95)**

**JACC**      **RR 0,93 (95% CI 0,87 – 0,99)**

**Arch Intern Med**      **RR 0,91 (95% CI 0,83 – 1,01)**

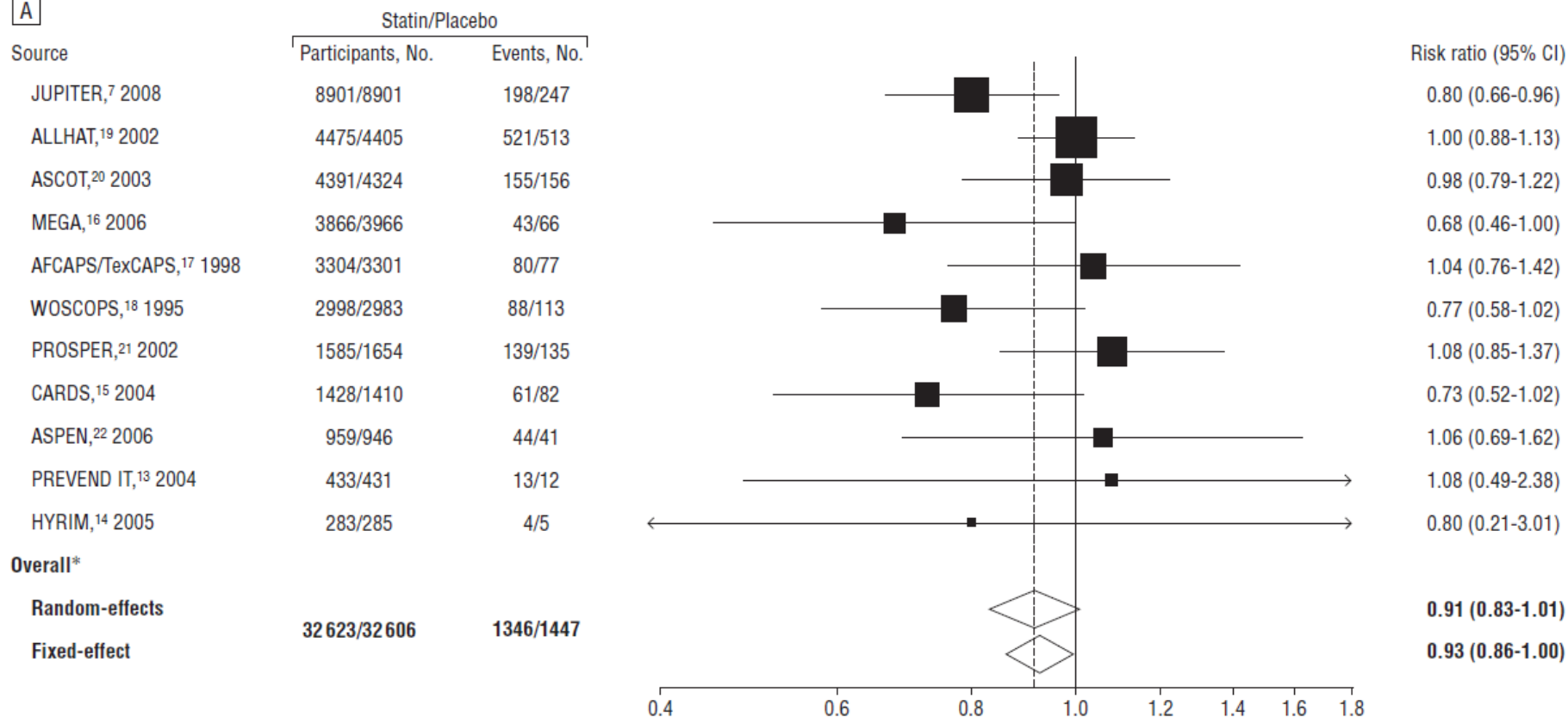
**Lancet**      **RR 0,91 (95% CI 0,87 – 0,97)**



# Statines en prévention primaire

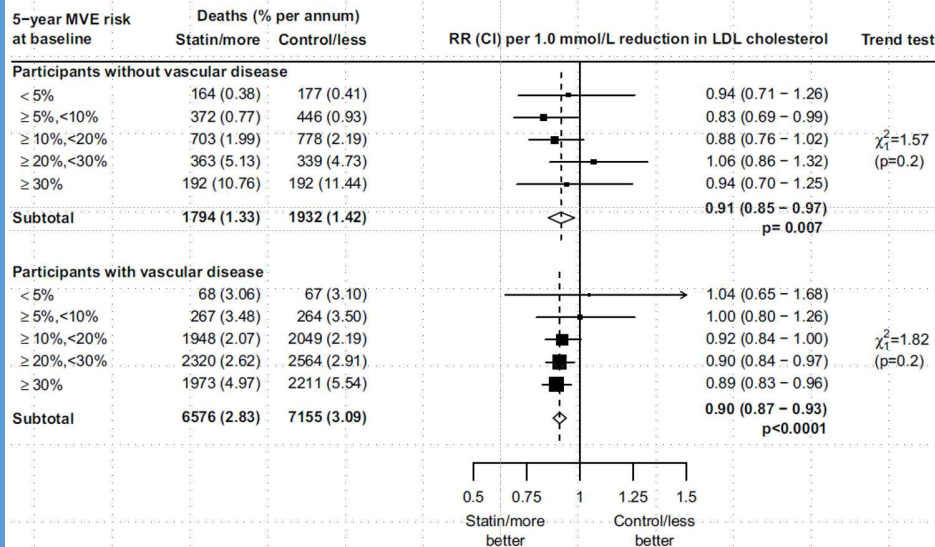
## Réduction de la mortalité totale ?

A

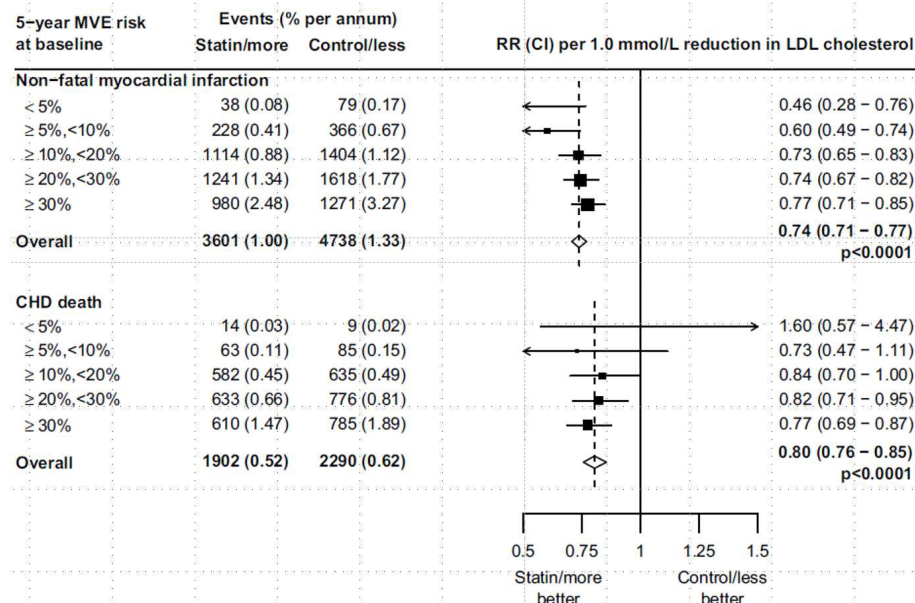


# Statines en prévention primaire

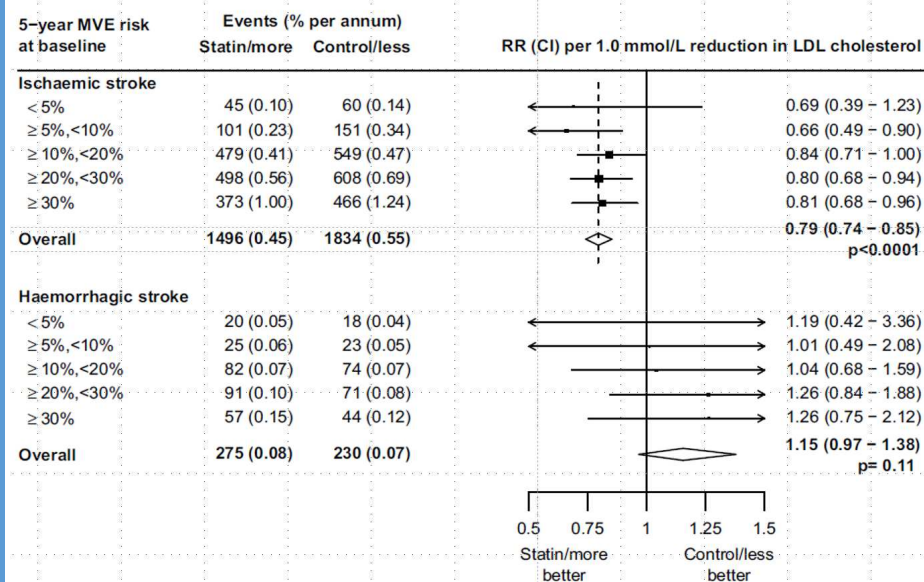
## Réduction de la mortalité totale



## Réduction des IDM



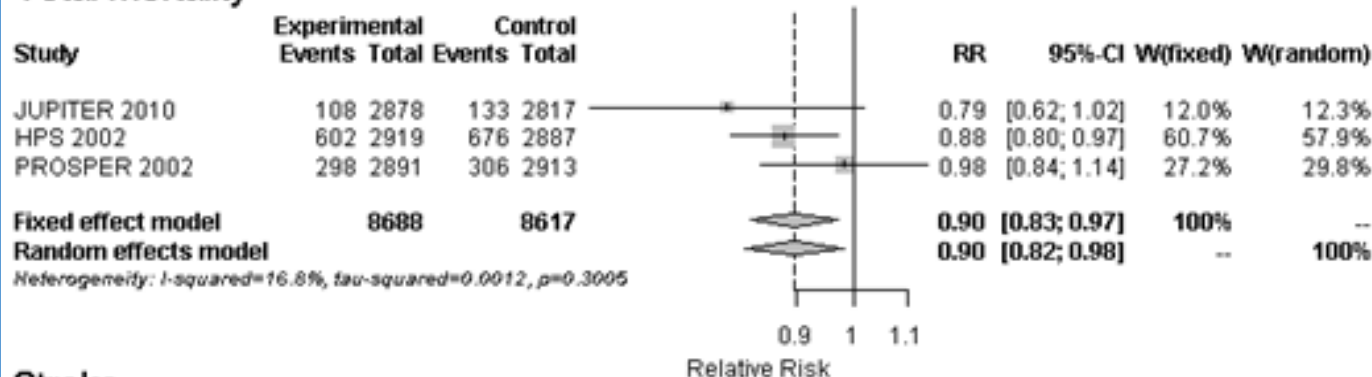
## Réduction des AVC ischémiques



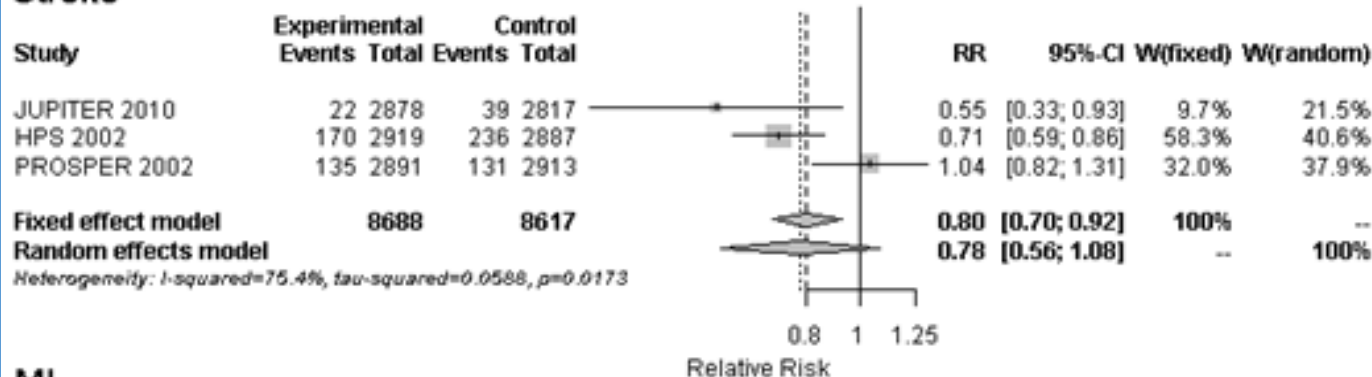
**Bénéfice observé à tous les niveaux de risque**

# Statines en prévention primaire

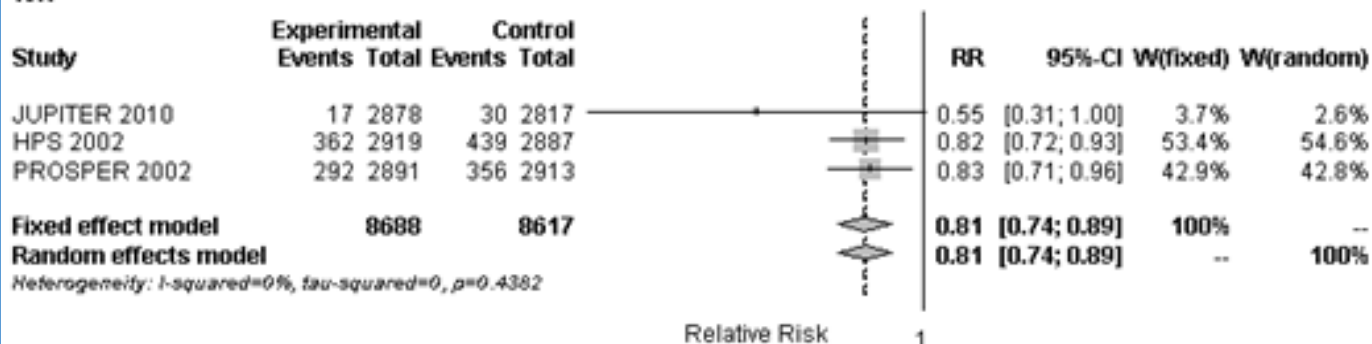
## Total mortality



## Stroke



## MI



**Bénéfice  
chez les  
patients de  
plus de 70  
ans.**



---

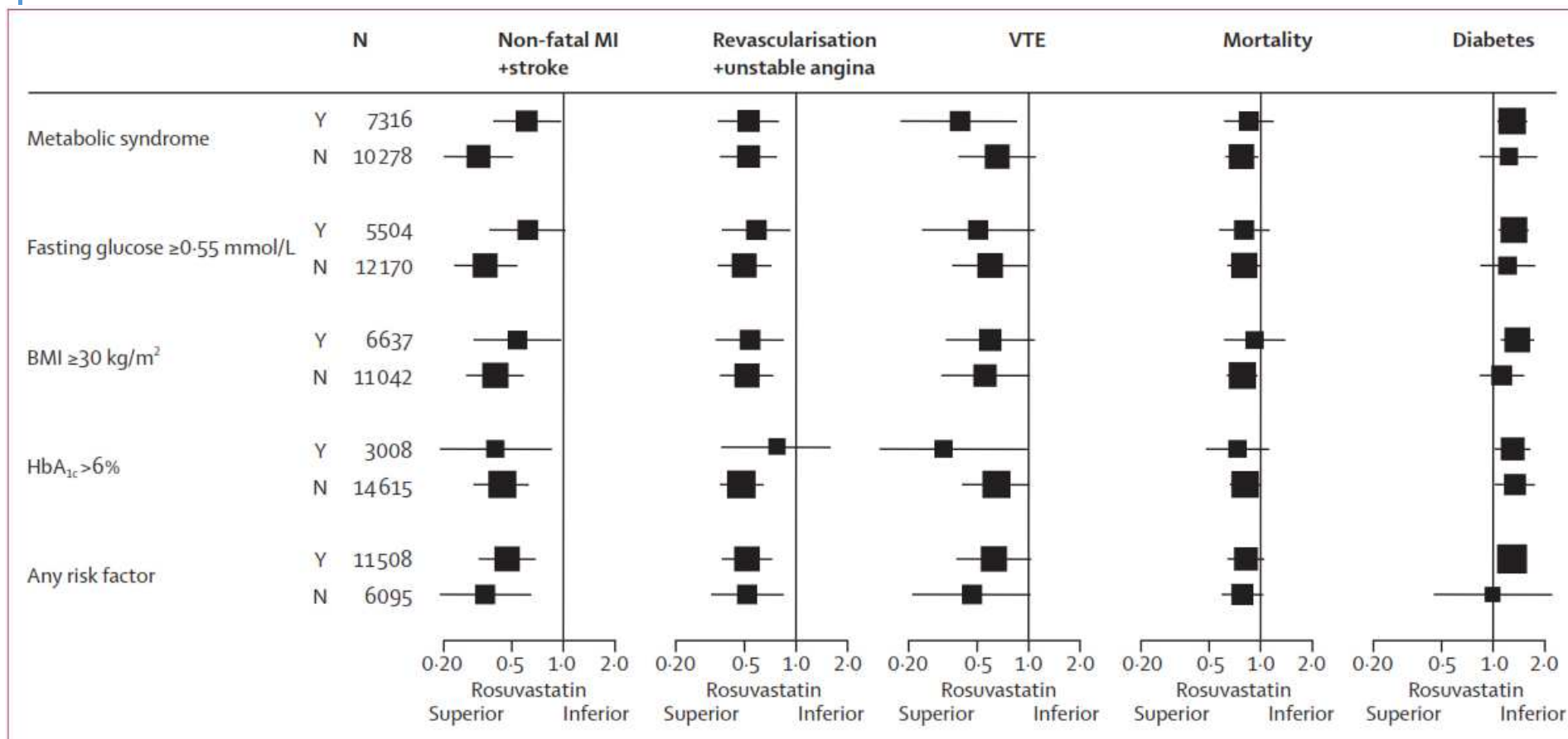
**Effets indésirables des statines ?**

**Index thérapeutique**

**Observance**

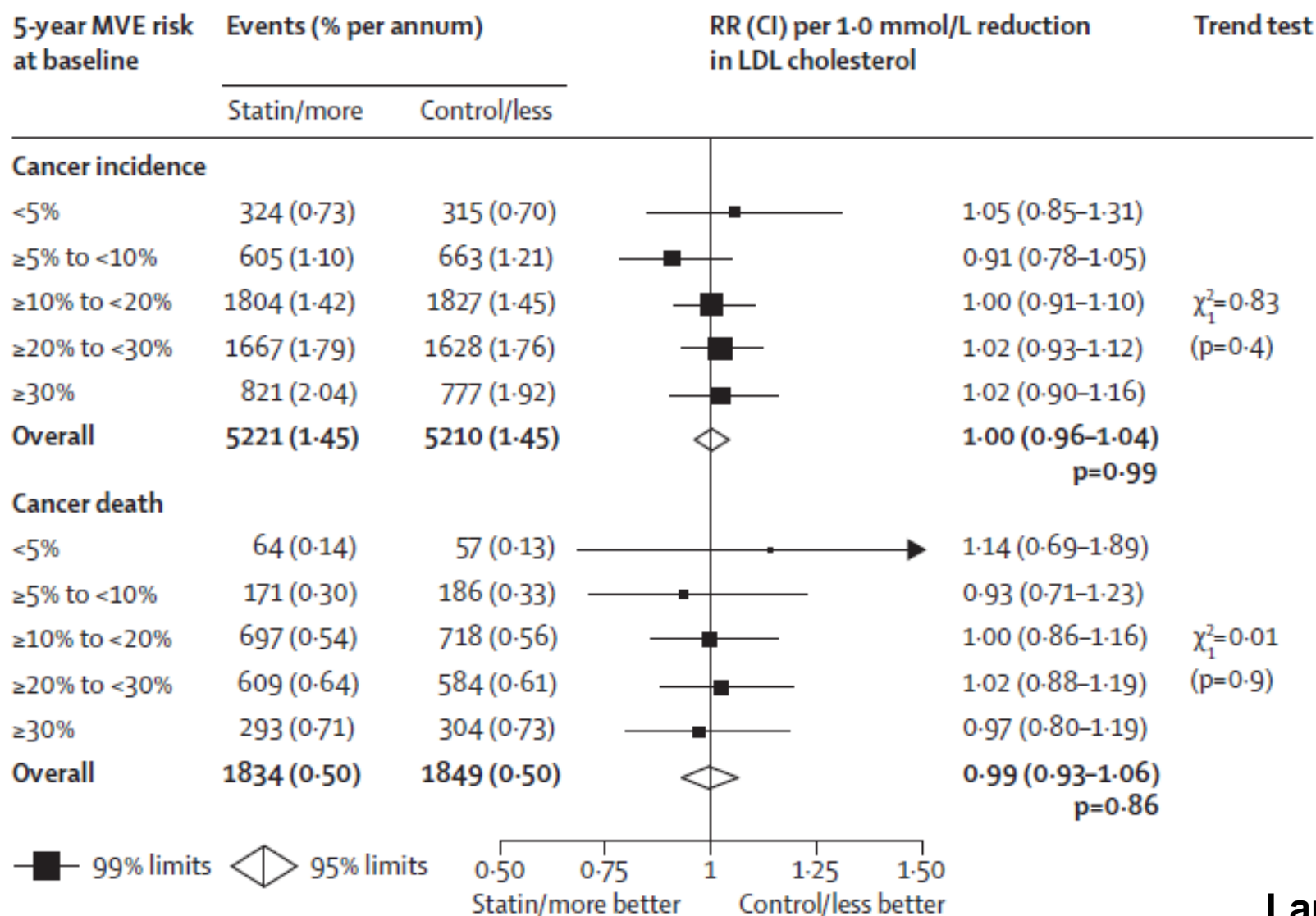
# Statines en prévention primaire

## Index thérapeutique ? Diabète



# Statines en prévention primaire

## Index thérapeutique ? Cancer



# Statines en prévention primaire

## Index thérapeutique ? Myalgies

32,225 HMO members  
1997-2004  
Matched on age and year

	Subjects With Diabetes			Subjects Without Diabetes		
	Statin Initiators (n = 10,247)	No Statin Exposure (n = 10,247)	<i>P</i>	Statin Initiators (n = 21,978)	No Statin Exposure (n = 21,978)	<i>P</i>
<b>Myopathic Event</b>						
Myalgia*						
Proportion experiencing event, %	5.82 (5.36–6.27)	4.70 (4.29–5.11)	<0.001	6.66 (6.33–6.99)	3.29 (3.05–3.52)	<0.001
Prevalence rate/1000 person-years	18.0 (16.4–19.6)	15.8 (14.3–17.4)	0.055	20.0 (18.8–21.3)	10.8 (9.9–11.8)	<0.001
Mild myositis†						
Proportion experiencing event, %	1.72 (1.47–1.97)	0.59 (0.44–0.73)	<0.001	1.95 (1.76–2.13)	0.27 (0.20–0.34)	<0.001
Prevalence rate/1000 person-years	4.7 (3.9–5.6)	1.7 (1.3–2.3)	<0.001	4.5 (3.9–5.2)	0.8 (0.6–1.1)	<0.001
Severe myositis‡						
Proportion experiencing event, %	0.21 (0.13–0.30)	0.14 (0.07–0.21)	0.182	0.30 (0.23–0.38)	0.07 (0.04–0.11)	<0.001
Prevalence rate/1000 person-years	0.4 (0.2–0.7)	0.3 (0.1–0.5)	0.359	0.8 (0.6–1.1)	0.2 (0.1–0.4)	<0.001
Rhabdomyolysis§						
Proportion experiencing event, %	0.13 (0.06–0.20)	0.12 (0.05–0.18)	0.841	0.12 (0.08–0.17)	0.07 (0.03–0.10)	0.064
Prevalence rate/1000 person-years	0.1 (0.1–0.3)	0.2 (0.1–0.5)	0.425	0.2 (0.1–0.4)	0.2 (0.1–0.4)	0.999
<b>Any myopathic event</b>						
Proportion experiencing event, %	7.89 (7.35–8.40)	5.54 (5.10–5.99)	<0.001	9.03 (8.65–9.41)	3.69 (3.45–3.94)	<0.001
Prevalence rate/1000 person-years	24.2 (22.4–26.2)	18.9 (17.3–20.7)	<0.001	26.8 (25.4–28.2)	12.6 (11.6–13.7)	<0.001

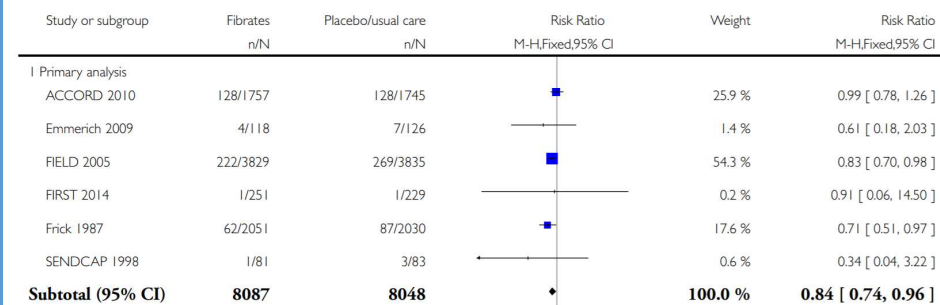
Adjusted HR = 1.29 (1.15-1.45)

HR = 2.12 (1.92-2.35)

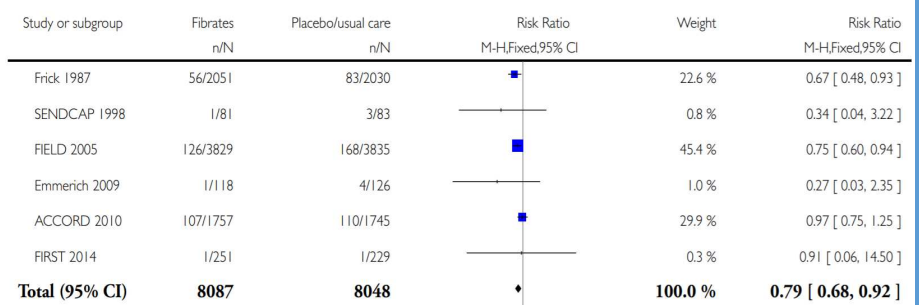
# Fibrates en prévention primaire

## Efficacité faible, effets indésirables

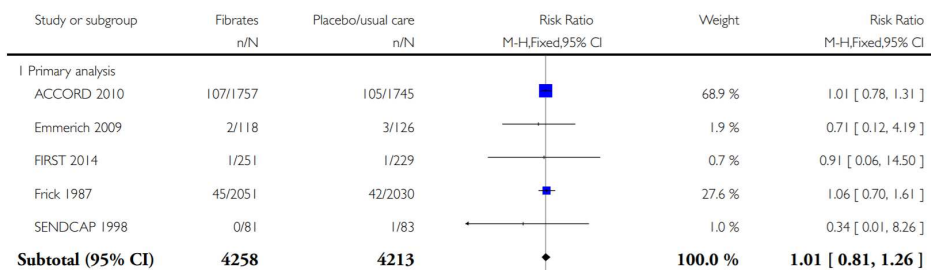
Fibrates versus placebo, Outcome: Combined CVD death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



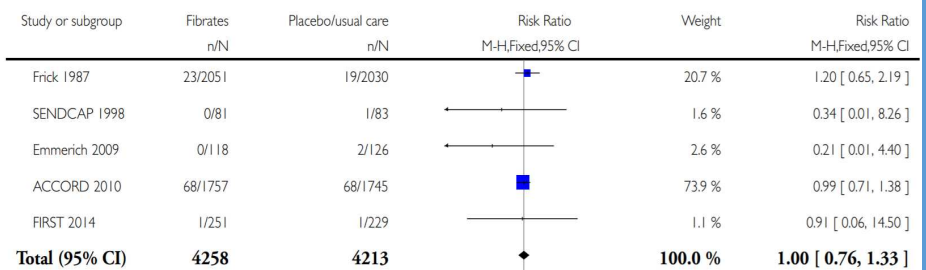
Fibrates versus placebo, Outcome: Combined coronary heart disease death or non-fatal MI



Fibrates versus placebo, Outcome: Overall mortality



Fibrates versus placebo, Outcome: Non-CVD mortality



# Une indication basée sur le niveau de risque

## Quand et pour qui ?

- Les statines sont efficaces en **prévention primaire**, en particulier pour les patients à haut risque.
- En dehors des myalgies, les effets secondaires sont rares.
- La stratégie de prévention basée sur le risque cardiovasculaire est justifiée.

## Stratégie interventionnelle selon le risque CV et le niveau de LDL

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	II/A
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	II/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	II/A



# Prévention des sujets à haut risque

# Prévention primaire chez le diabétique : étude CARDS

Patients diabétique type II, sans antécédents CV ,  
avec 1 FdR: HTA, tabagisme, albuminurie, retinopathie

	Placebo (n=1410) Moyenne (SD)	Atorvastatine (n=1428) Moyenne (SD)
<b>Cholestérol total (mmol/L) (mg/dL)</b>	<b>5.35 (0.82) 207 (32)</b>	<b>5.36 (0.83) 207 (32)</b>
<b>LDL-cholestérol (mmol/L) (mg/dL)</b>	<b>3.02 (0.70) 117 (27)</b>	<b>3.04 (0.72) 118 (28)</b>
<b>HDL-cholestérol (mmol/L) (mg/dL)</b>	<b>1.42 (0.34) 55 (13)</b>	<b>1.39 (0.32) 54 (12)</b>
<b>Triglycérides (mmol/L) (mg/dL)</b>	<b>1.67 (1.17 – 2.4) 148 (104-212)</b>	<b>1.7 (1.2 – 2.4) 150 (106-212)</b>

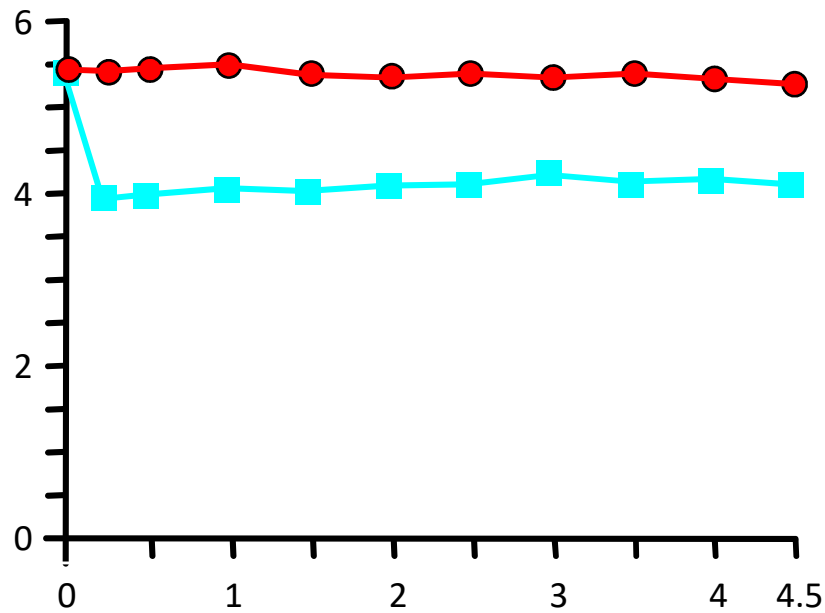


# Prévention primaire chez le diabétique : étude CARDS

## Cholestérol Total (mmol/L)

Différence moyenne : 26%

1.4 mmol/L (54mg/dL)  $p < 0.0001$

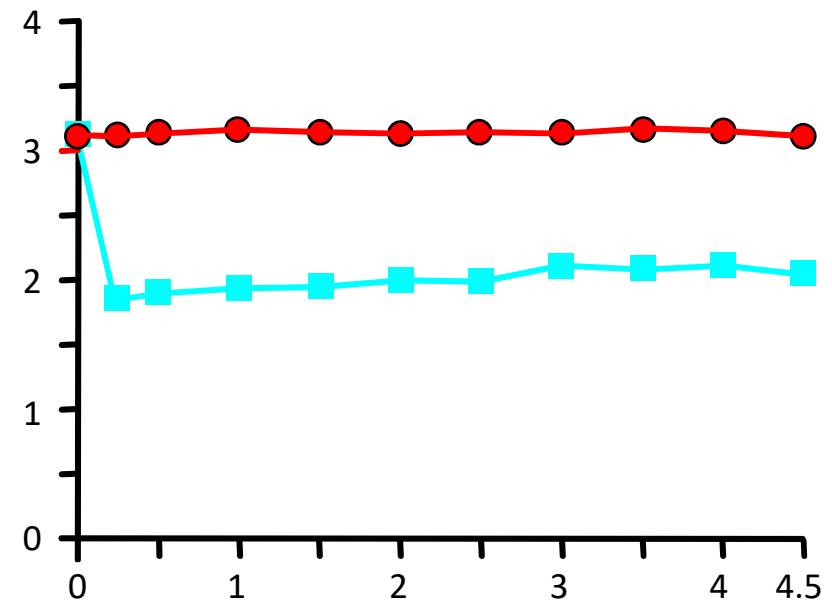


Années suivi

## LDL-c (mmol/L)

Différence moyenne : 40%

1.2 mmol/L (46mg/dL)  $p < 0.0001$



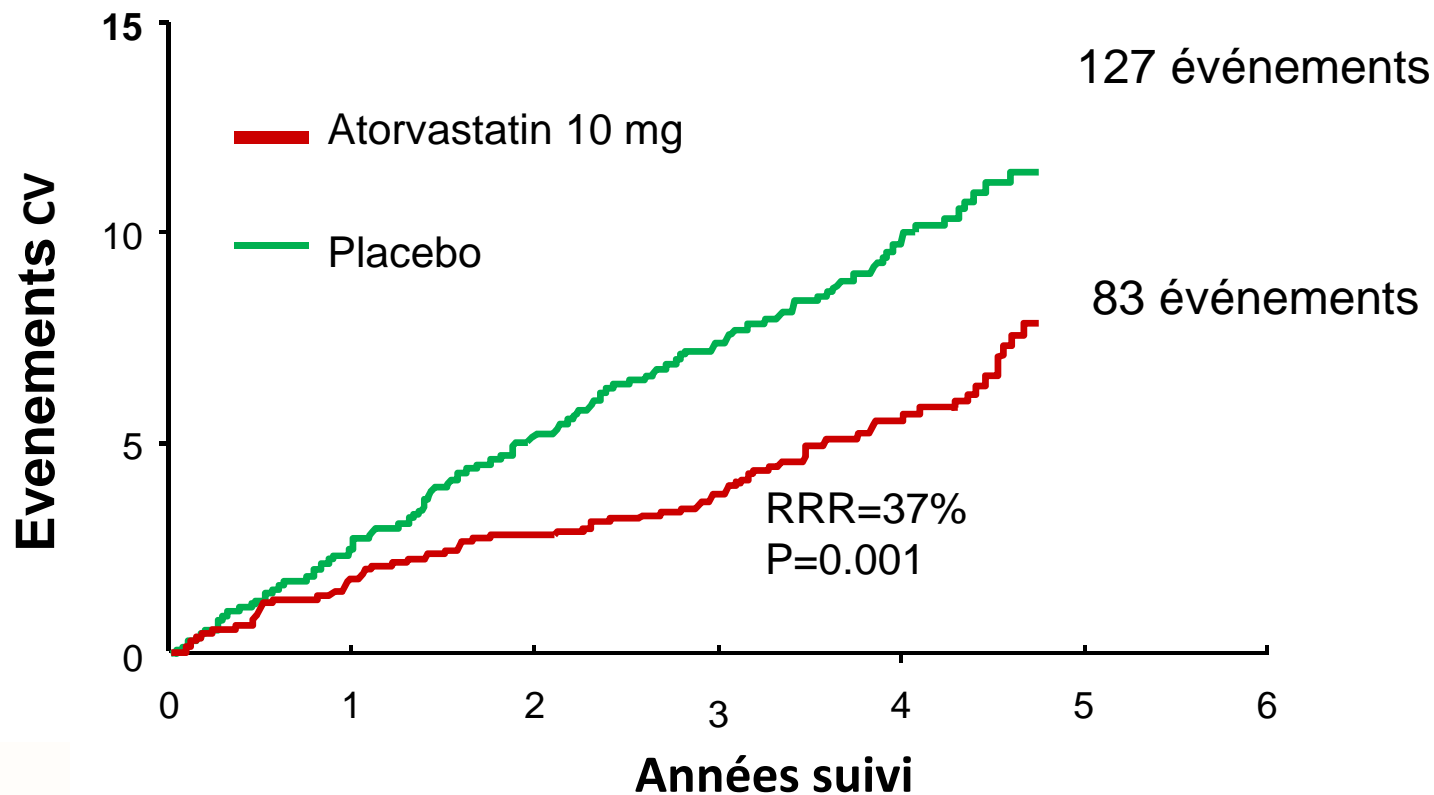
Années suivi



● Placebo

■ Atorvastatine 10 mg

## Efficacité sur la réduction des événements CV (décès coronarien, IM non fatal, angor instable, revascularisation, AVC)



**Méta-analyse CTT :  
Efficacité statines chez les patients diabétiques**

**14 études - 18 686 patients**

**Efficacité pour une réduction de 1 mmol/l (40 mg/dl) du LDL-c**

Mortalité totale	- 9 %	0.82-1.01
Mortalité CV	- 13 %	0.76-1.00
Mortalité coronarienne	- 12 %	0.75-1.03
Evénements CV majeurs	- 21 %	0.72-0.86
AVC	- 21 %	0.67-0.93



# Chez les dialysés les statines diminuent le cholestérol mais pas les événements.

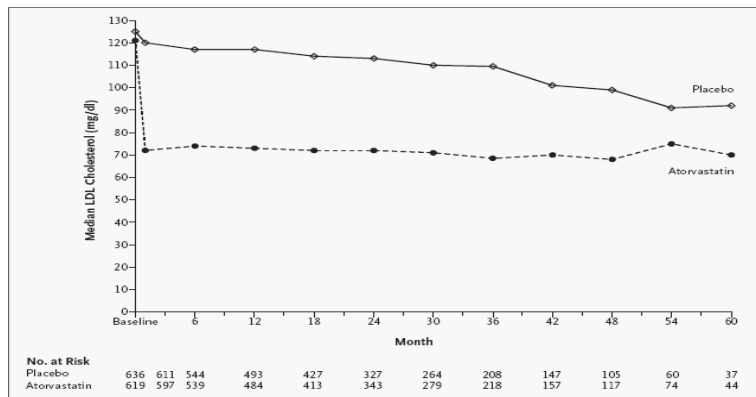


Figure 2. Median Level of Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol from Baseline to the End of the Study.

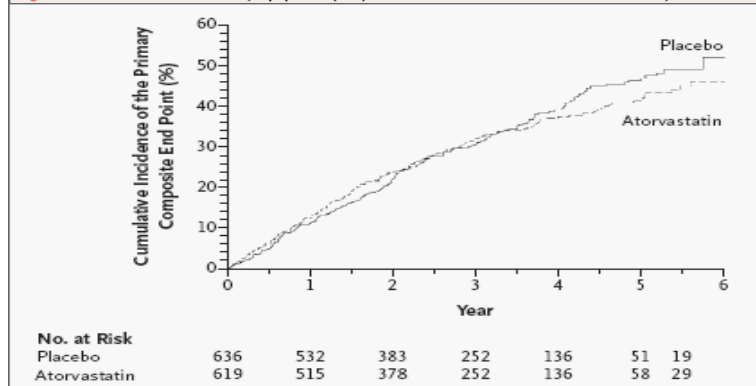


Figure 3. Estimated Cumulative Incidence of the Composite Primary End Point.

4D – Wanner C et al. *NEJM* 2005

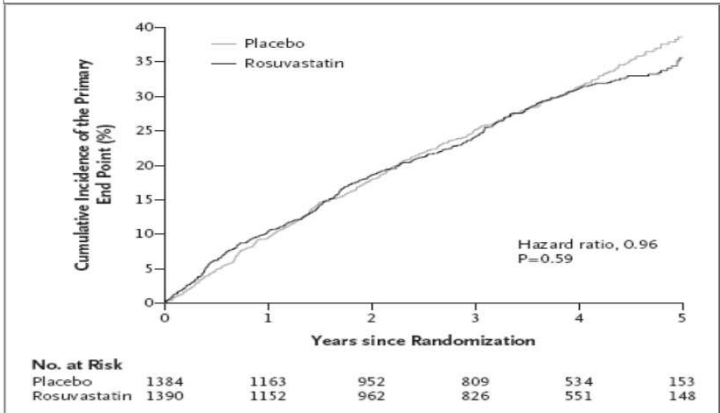
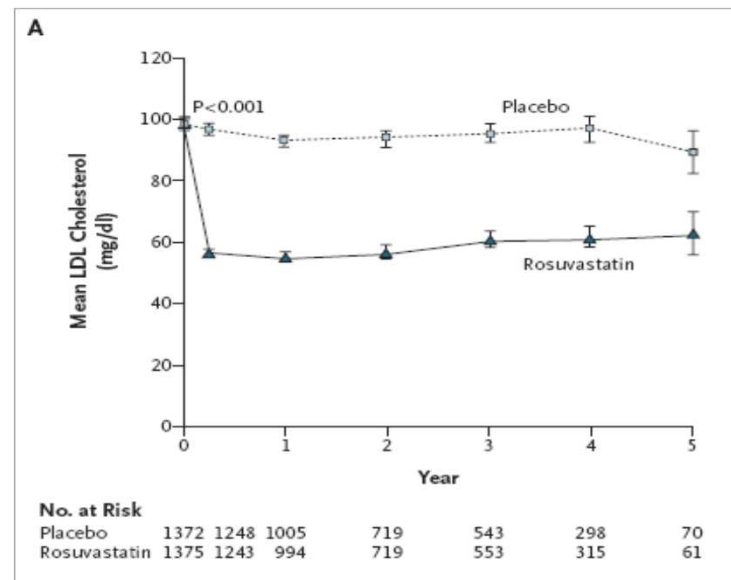
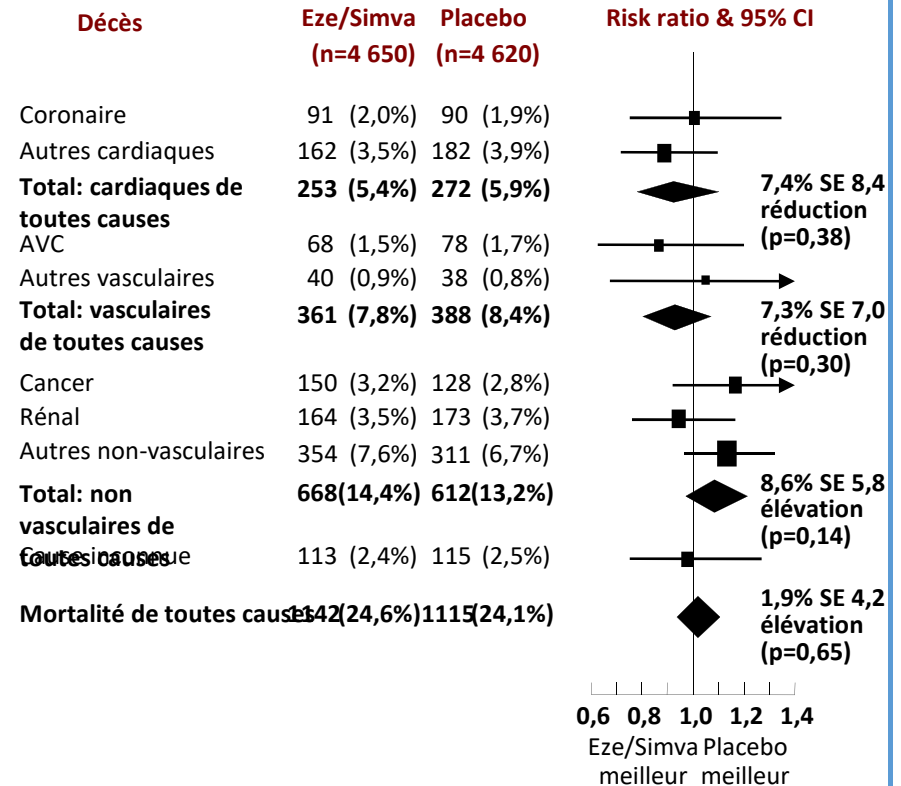
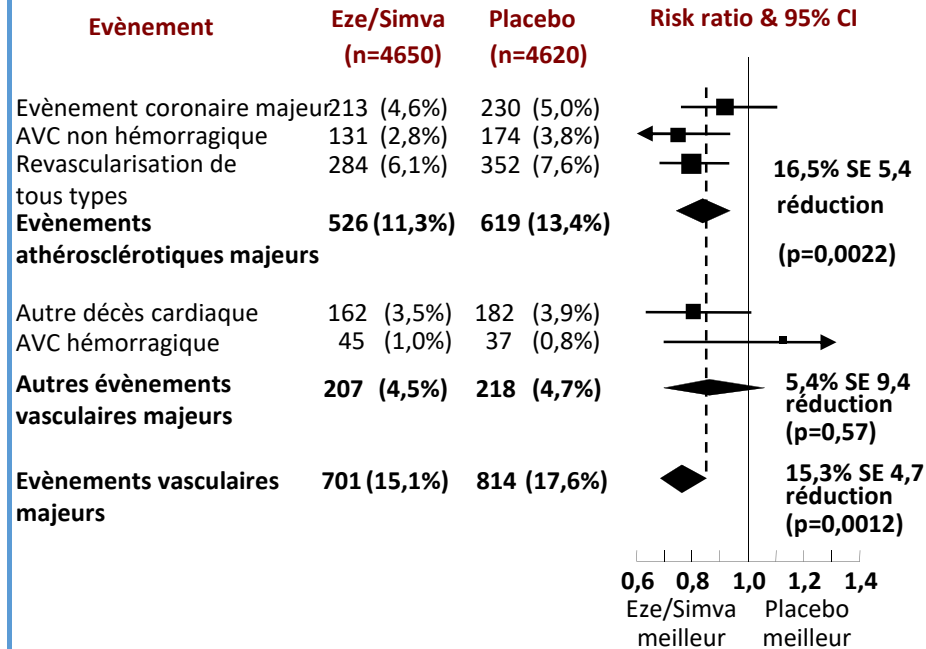


Figure 2. Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point in the Two Study Groups. The primary end point was the first major cardiovascular event.

AURORA - Fellström BC et al. *NEJM* 2009

# L'association simvastatine + Ezetimibe diminue les évènements cliniques chez les malades rénaux chroniques – Etude SHARP



# Prévention secondaire



## Recommandations alimentaires chez le coronarien

Acides gras saturés < 10% des apports énergétiques (les remplacer par des AG polyinsaturés)

Acides gras trans < 1% des apports énergétiques

< 5g /j de sel

30 – 45 g/j de fibres (céréales complètes, fruits, légumes)

200g/j de fruits (2-3 apports)

200g/j de légumes (2-3 apports)

Poissons 2 fois /semaine (dont un gras)

Consommation d'alcool limitée à 2 verres/j (20g/j) pour les H et 1 verre/j (10g/j) pour les F non enceintes



## Recommandations concernant l'activité physique

Jeunes adultes en bonne santé : 2,5 – 5h d'activité physique aérobie par semaine (intensité modérée) ou 1 – 2,5 h d'exercice intense. Les sujets sédentaires doivent être incités à suivre un programme de réentraînement à l'effort modéré.

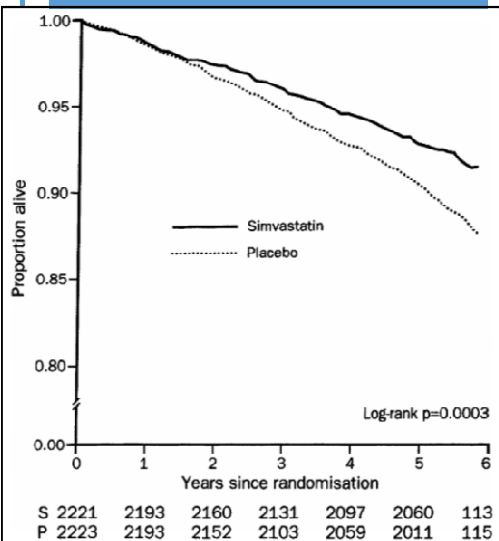
L'activité physique aérobie modérée devrait être répartie sous la forme de séances  $\geq 10$  minutes réparties dans la semaine (4-5 séances)

Les patients en prévention secondaire devraient effectuer au moins 3 séances par semaine d'exercice modéré à intense à raison de 30 minutes par séance.



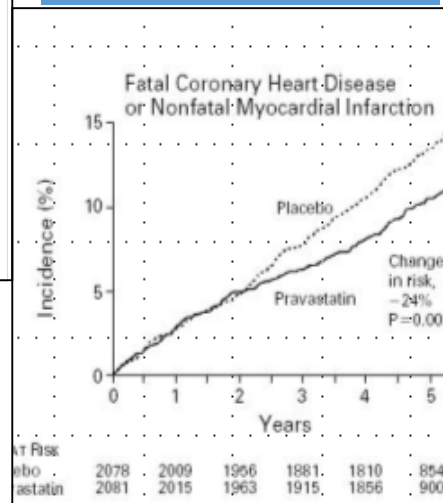
# Efficacité des statines versus placebo en prévention secondaire

4S Simva 20 à 40  
coronariens  
LDL: 1.88 g/l



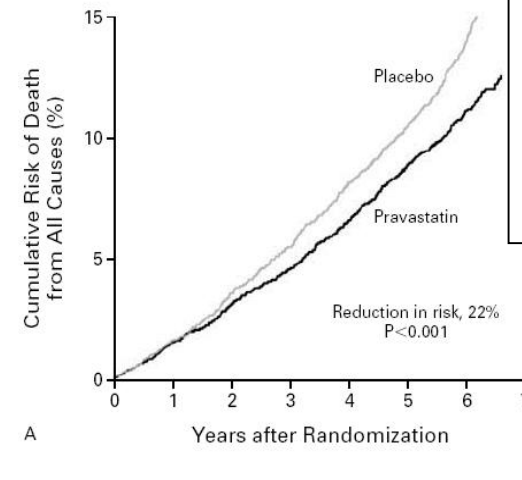
Réduction mortalité totale:  
-30 % vs pbo

CARE Prava 40  
Coronariens,  
IDM récent  
LDL: 1.35 g/l

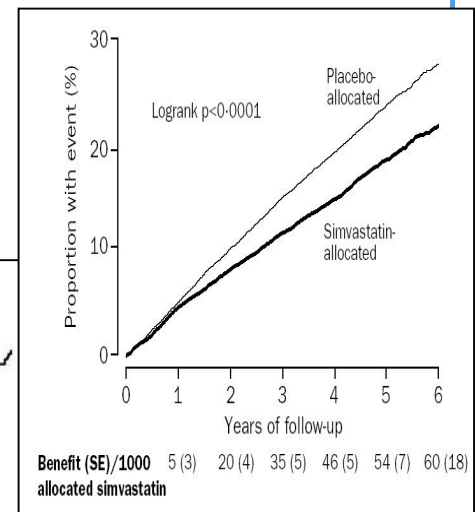


Réduction des Ev coronaires  
majeurs : -24% vs pbo

LIPID Prava 40  
coronariens  
LDL : 1.55 g/l



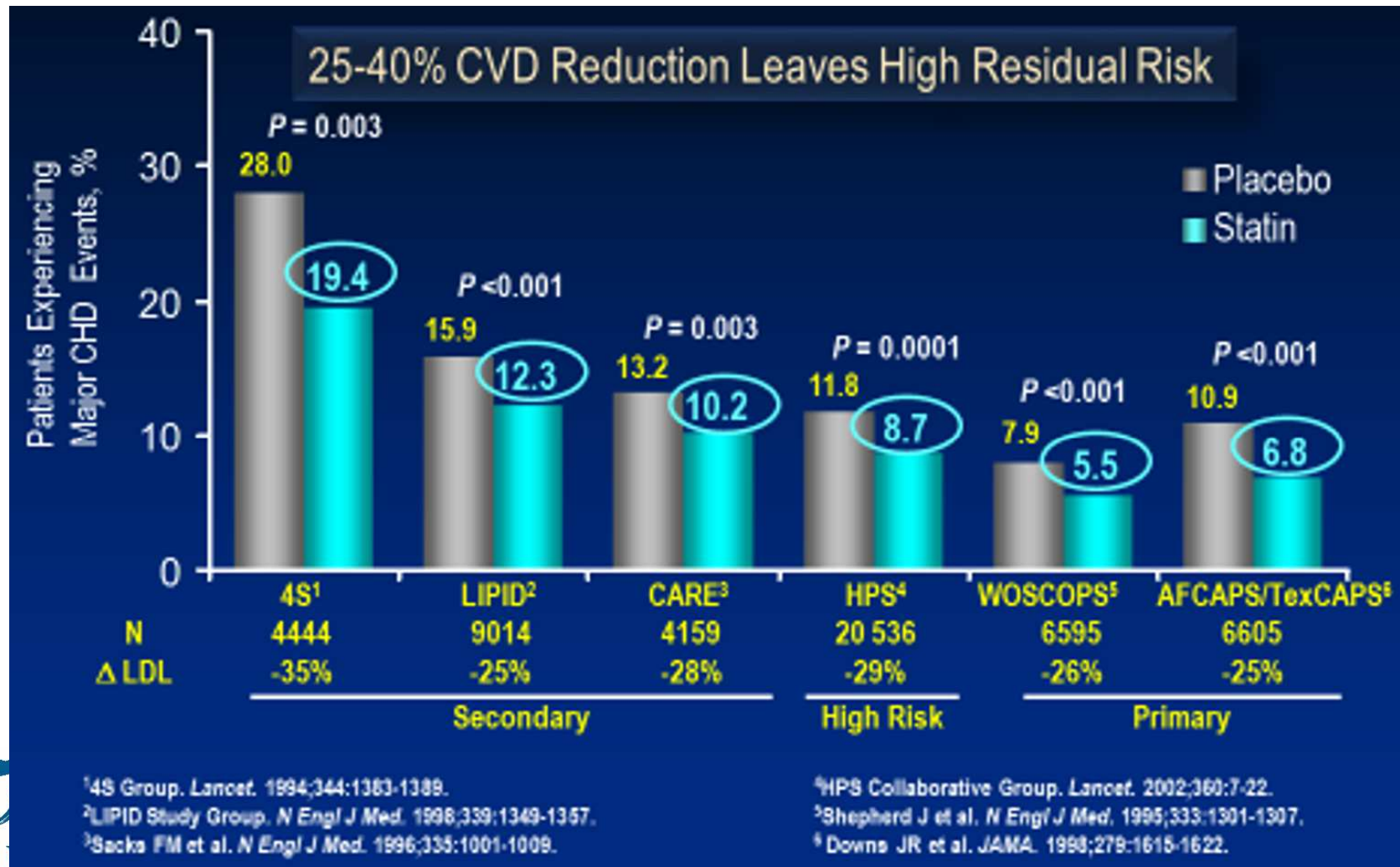
HPS  
Ht risque CV avec +/-  
Hypercholestérolémie  
Simva 40  
LDL : 1,3 g/l



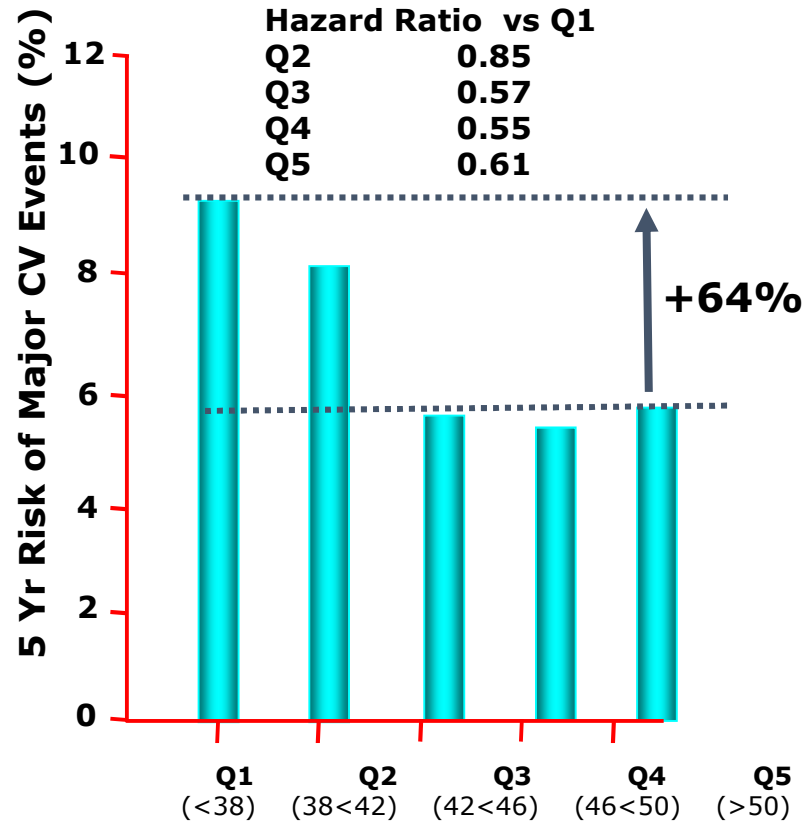
Réduction mortalité totale:  
-12% vs pbo

# Il n'existe pas de seuil de cholesterol en dessous duquel la maladie coronaire ne se développe plus.

Risque résiduel observé sous statines



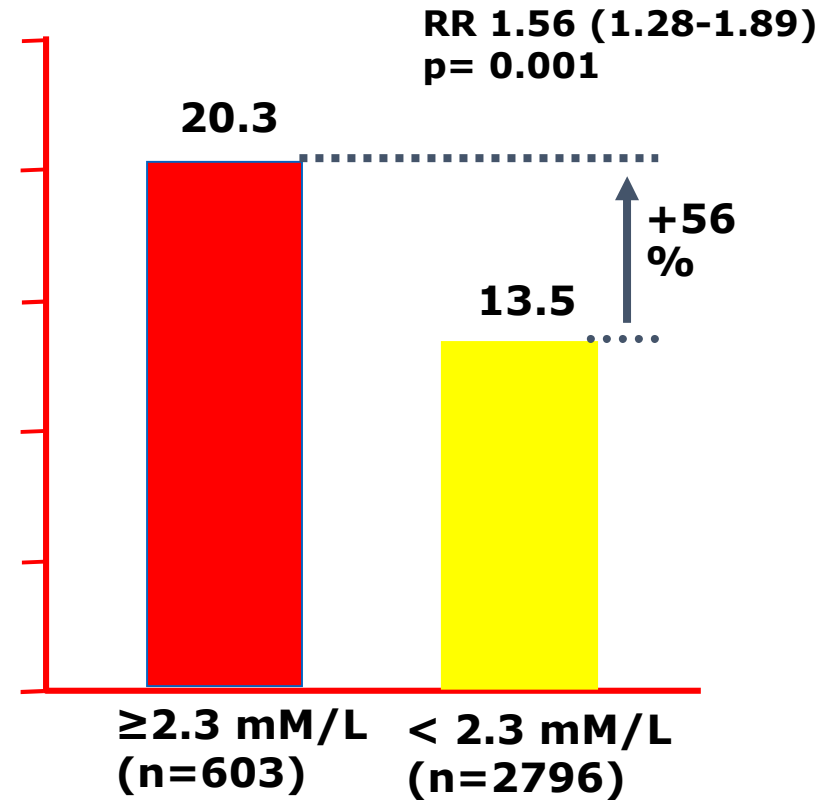
HDL-C ↓ & TG ↑ restent prédictifs d'événements CV même lorsque le LDL-C est < 0,7 g/L  
TNT & PROVE-IT



**On-Treatment Quintile of HDL-C  
In Pts with LDL-C < 1.8 mmol/L**



**30-day risk of death, MI  
or recurrent ACS (%)**



**On-Treatment TG  
In Pts with LDL-C < 1.8 mmol/L**

# Statines fortes dose vs doses modérés en prévention secondaire : atorvastatine 80 mg

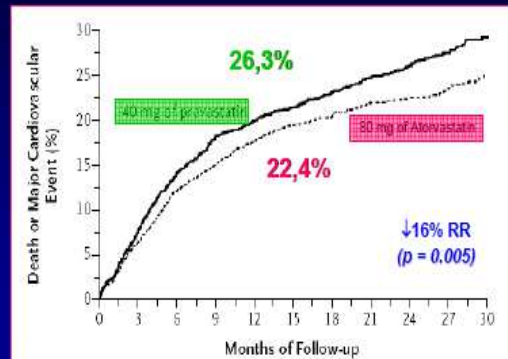
Syndrome coronaire aigu < 10j  
LDLc\* = 1,06 g/l

Coronariens stables  
LDLc\* = 1,22 g/l

Coronariens stables  
LDLc\* = 1,5 g/l

## PROVE-IT – TIMI 22

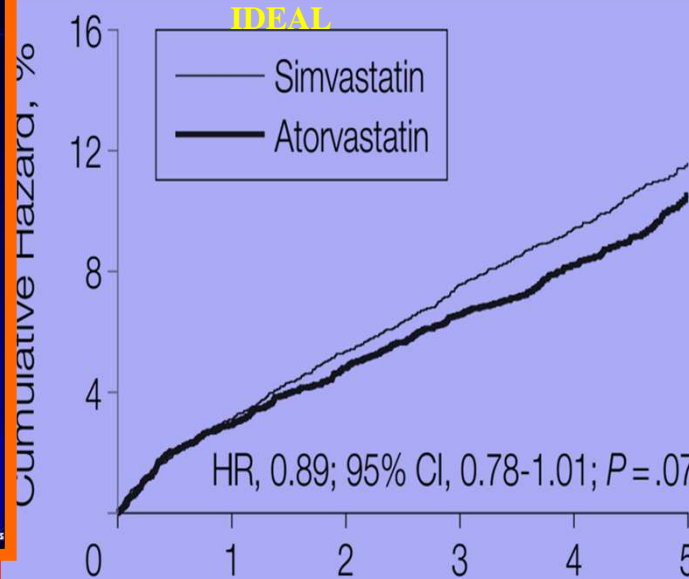
### Mortalité ou ECVM



Cannon et al. NEJM 2004; 19 mars

**-16% Ev CV majeurs  
(vs Prava 40)**

**Validation de < 0,7**



**-11% Ev CV majeur NS  
(vs Simva 20-40)**

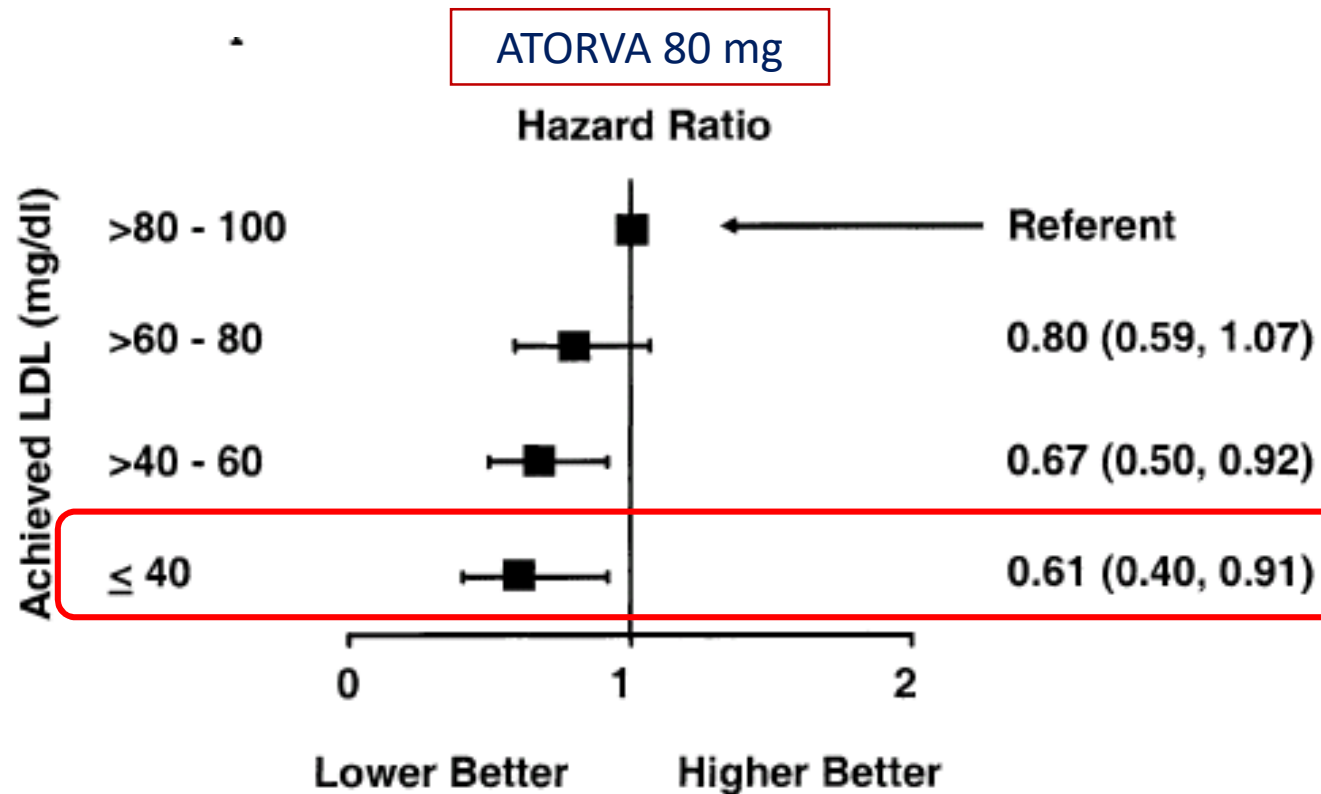
## TNT

**Atorva 80 mg  
→ 0,77g/l**

**Atorva 10 mg  
→ 1g/l**

**-22% Ev CV majeur  
Validation du 0,77**

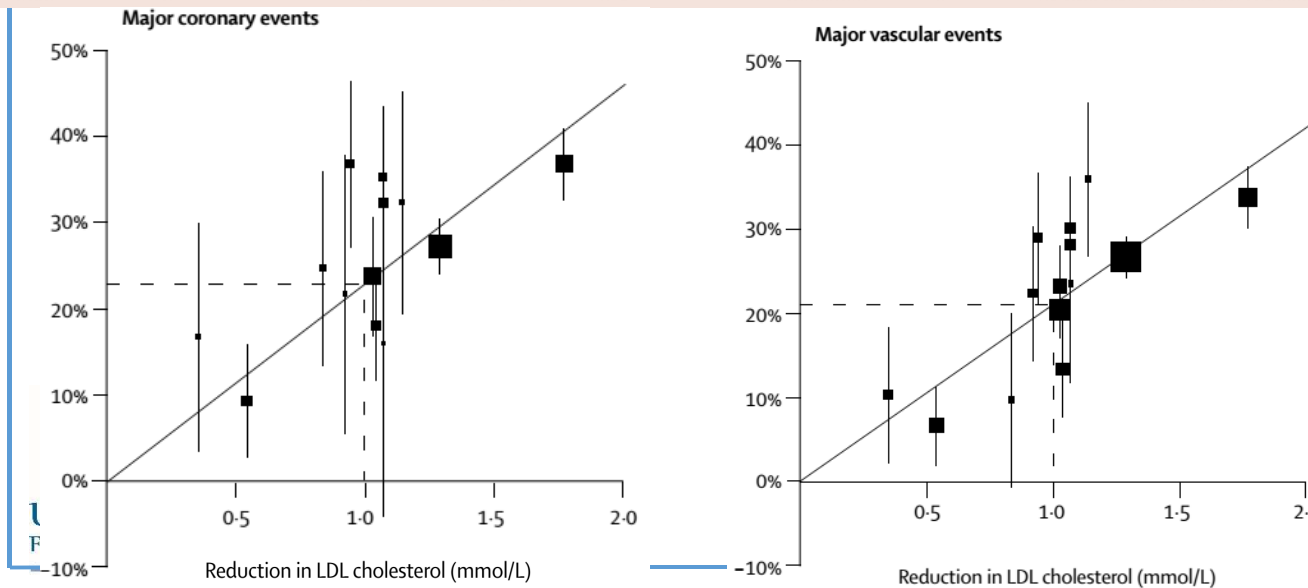
« Lower is better » avec les fortes doses (post hoc)



LDL obtenu à 4 mois et risques relatifs à 2 ans de décès et d'événements CV majeurs

# CTT : Meta regression

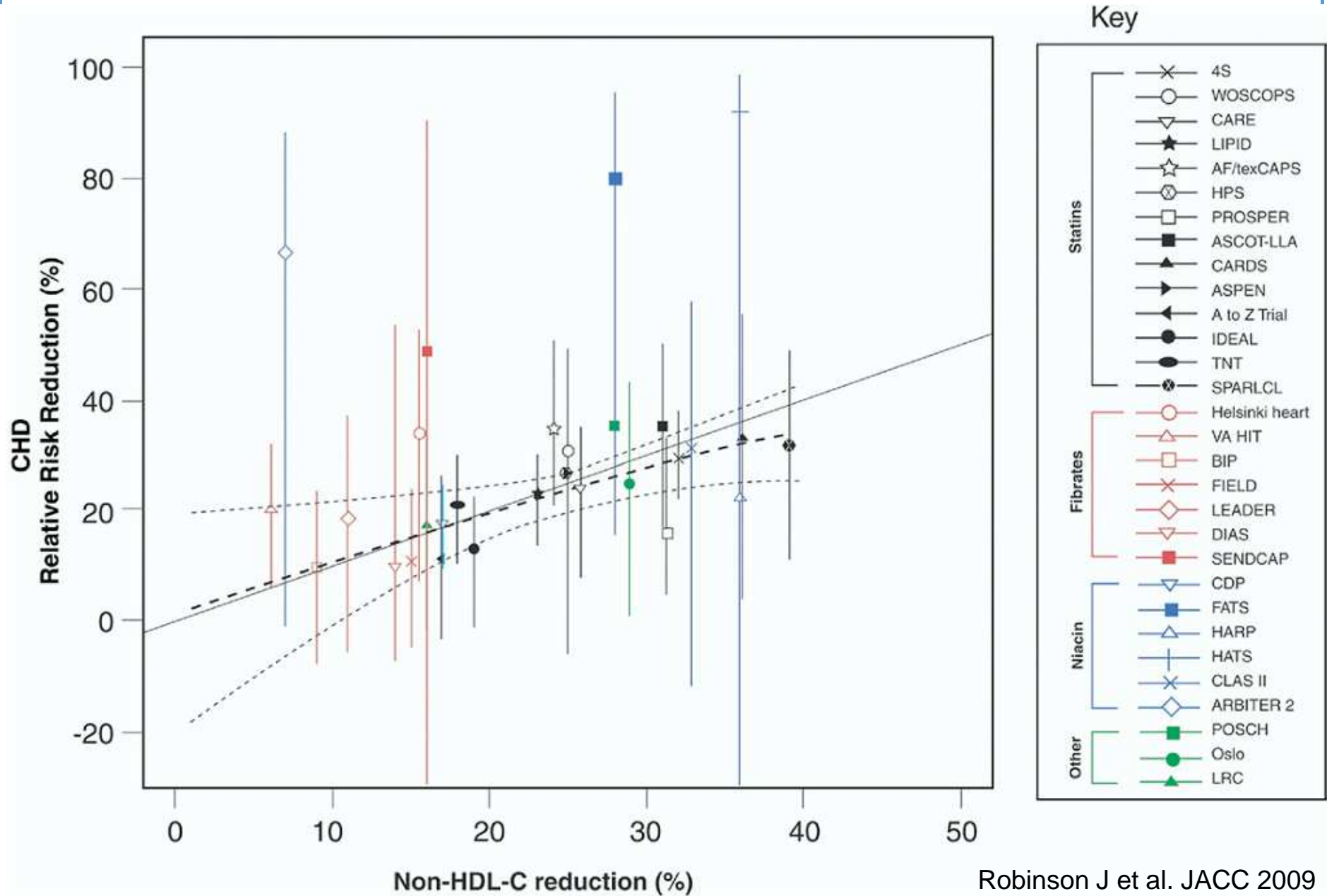
	Dates of recruitment	Year of publication of primary results	Mean duration of follow-up (years)*	Treatment comparison (mg/day)†	Number of patients	Age range (years)	Women (%)	Diabetes (%)	Baseline history of vascular disease (%)			
									MI	Other CHD‡	Other vascular§	None¶
4S	5/1988–8/1989	1994	5.2	S20–40 vs placebo	4444	35–70	827 (19%)	202 (5%)	3530 (79%)	914 (21%)	126 (3%)	0
WOSCOPS	2/1989–9/1991	1995	4.8	P40 vs placebo	6595	45–64	0	76 (1%)	0	338 (5%)	193 (3%)	6096 (92%)
CARE	12/1989–12/1991	1996	4.8	P40 vs placebo	4159	21–75	576 (14%)	586 (14%)	4159 (100%)	0	0	0
Post-CABG	3/1989–8/1991	1997	4.2	L40–80 vs L2.5–5	1351	21–74	102 (8%)	116 (9%)	662 (49%)	689 (51%)	37 (3%)	0
AFCAPS/ TexCAPS	5/1990–2/1993	1998	5.3	L20–40 vs placebo	6605	45–73 (men) 55–73 (women)	997 (15%)	155 (2%)	0	10 (<1%)	9 (<1%)	6431 (97%)
LIPID	6/1990–12/1992	1998	5.6	P40 vs placebo	9014	31–75	1516 (17%)	782 (9%)	5754 (64%)	3248 (36%)	905 (10%)	10 (<1%)
GISSI Prevention	1/1994–5/1996	2000	1.9	P20 vs no treatment	4271	19–90	587 (14%)	582 (14%)	4271 (100%)	0	179 (4%)	0
LIPS	4/1996–10/1998	2002	3.1	F80 vs placebo	1677	18–80	271 (16%)	202 (12%)	744 (44%)	933 (56%)	142 (8%)	0
HPS	7/1994–5/1997	2002	5.0	S40 vs placebo	20 536	40–80	5082 (25%)	5963 (29%)	8510 (41%)	4876 (24%)	8865 (43%)	3161 (15%)
PROSPER	12/1997–5/1999	2002	3.2	P40 vs placebo	5804	70–82	3000 (52%)	623 (11%)	776 (13%)	1105 (19%)	1026 (18%)	3254 (56%)
ALLHAT–LLT	3/1994–5/1998	2002	4.8	P40 vs usual care	10 355	≥55	5051 (49%)	3638 (35%)	0	1188 (11%)	0	9167 (89%)
ASCOT–LLA	2/1998–5/2000	2003	3.2	A10 vs placebo	10 305	40–79	1942 (19%)	2527 (25%)	0	15 (<1%)	1435 (14%)	8860 (86%)
ALERT	6/1996–10/1997	2003	5.1	F40 vs placebo	2102	30–75	715 (34%)	396 (19%)	319 (15%)	81 (4%)	241 (11%)	1702 (81%)
CARDS	11/1997–6/2001	2004	3.9	A10 vs placebo	2838	40–75	909 (32%)	2838 (100%)	0	9 (<1%)	97 (3%)	2738 (96%)
Total	..	..	4.7	..	90 056	..	21 575 (24%)	18 686 (21%)	28 725 (32%)	13 406 (15%)	13 255 (15%)	41 354 (46%)



Relation entre réduction proportionnelle de l'incidence des évènements CV et réduction moyenne du LDL-C à 1 an sous statines



# Relation baisse du non-HDL et risque



# Les niveaux de preuve en prévention secondaire

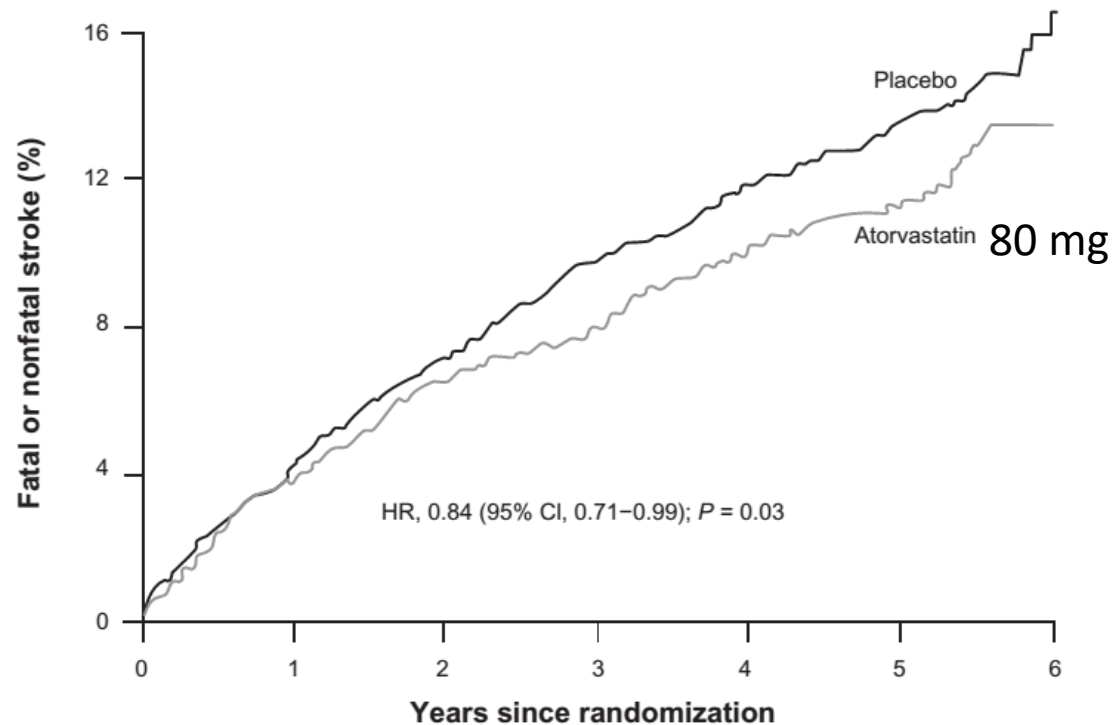
## Infarctus du myocarde comparaison des Hypolipémiants

Effet de différents hypolipémiants sur le risque de décès

• Statines prev 1 <sup>re</sup>	0.86 (0.76 to 0.99)	
• Statines prev 2 <sup>re</sup>	0.78 (0.71 to 0.86)	étude LIPID
Statines	0.87 (0.81 to 0.94)	
• Fibrates prev 1 <sup>re</sup>	1.25 (1.05 to 1.48)	
• Fibrates prev 2 <sup>re</sup>	0.96 (0.86 to 1.08)	
Fibrates	1.00 (0.91 to 1.11)	→ Justification NDP élevé des statines
• Résines	0.84 (0.66 to 1.08)	
• Niacine	0.96 (0.86 to 1.08)	
• Régime	0.97 (0.91 to 1.04)	

## Accident Vasculaire Cerebral : étude SPARCL

AVC - AIT



**No at risk**

Atorvastatin	2365	2208	2106	2031	1935	922	126
Placebo	2366	2213	2115	2010	1926	887	137

# Les niveaux de preuve en prévention secondaire

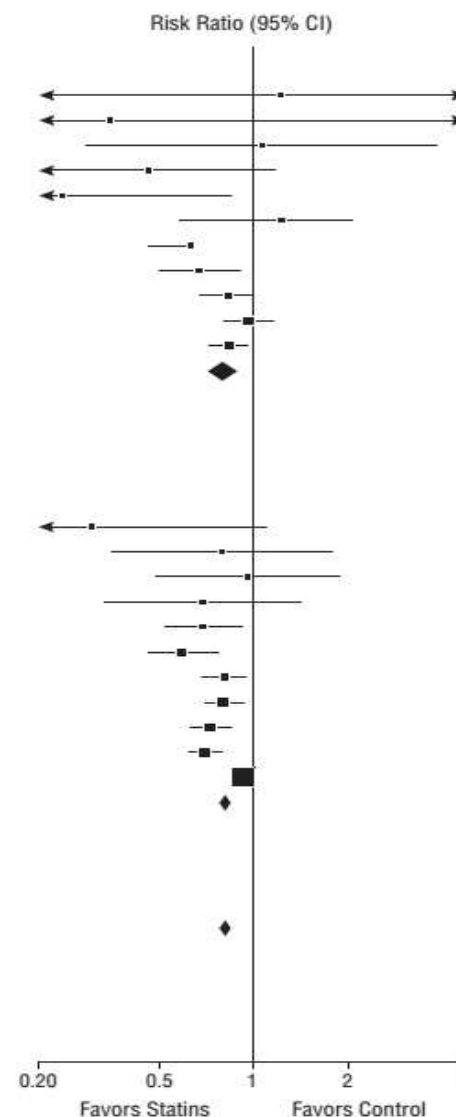
## Meta analyse Statine en prévention secondaire

Gutierrez et al. Arch Intern Med 2012

Study or Subgroup	Statins		Control		Weight, %	Risk Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.1.1 Women</b>						
FLORIDA study	1	41	1	51	0.0	1.24 (0.08-19.29)
Fluvastatin on CE	0	69	1	71	0.0	0.34 (0.01-8.27)
CCAIT study	4	30	4	32	0.1	1.07 (0.29-3.89)
PLAC-I study	5	44	12	48	0.3	0.45 (0.17-1.19)
MIRACL study	3	546	12	528	0.3	0.24 (0.07-0.85)
ASCOT-LLA	19	979	17	963	0.4	1.10 (0.57-2.10)
CARE study	33	286	63	290	1.6	0.53 (0.36-0.78)
Four S study	59	407	91	420	2.3	0.67 (0.50-0.90)
SPARCL study	134	938	174	970	4.3	0.80 (0.65-0.98)
PROSPER study	186	1495	194	1505	4.9	0.97 (0.80-1.16)
LIPID study	207	756	250	760	6.3	0.83 (0.71-0.97)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>5591</b>		<b>5638</b>	<b>20.6</b>	<b>0.81 (0.74-0.89)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>651</b>		<b>819</b>			
Heterogeneity: $\chi^2_{10} = 15.95$ ( $P = .10$ ); $I^2 = 37\%$						
Test for overall effect: $z = 4.53$ ( $P < .001$ )						

<b>1.1.2 Men</b>						
Fluvastatin on CE	3	118	9	107	0.2	0.30 (0.08-1.09)
MIRACL study	10	992	13	1020	0.3	0.79 (0.35-1.80)
FLORIDA study	14	214	16	234	0.4	0.96 (0.48-1.91)
CCAIT study	11	135	16	134	0.4	0.68 (0.33-1.42)
PLAC-I study	50	162	69	154	1.8	0.69 (0.52-0.92)
ASCOT-LLA	81	4189	137	4174	3.5	0.59 (0.45-0.77)
PROSPER study	222	1396	279	1408	7.1	0.80 (0.68-0.94)
CARE study	274	1799	341	1788	8.7	0.80 (0.69-0.92)
SPARCL study	254	1427	341	1396	8.8	0.73 (0.63-0.84)
Four S study	372	1814	531	1803	13.5	0.70 (0.62-0.78)
LIPID study	1266	3756	1364	3742	34.7	0.92 (0.87-0.98)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>16002</b>		<b>15960</b>	<b>79.4</b>	<b>0.82 (0.78-0.85)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>2557</b>		<b>3116</b>			
Heterogeneity: $\chi^2_{10} = 35.15$ ( $P < .001$ ); $I^2 = 72\%$						
Test for overall effect: $z = 8.90$ ( $P < .001$ )						

<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>21593</b>		<b>21598</b>	<b>100</b>	<b>0.81 (0.78-0.85)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>3208</b>		<b>3935</b>			
Heterogeneity: $\chi^2_{21} = 51.21$ ( $P < .001$ ); $I^2 = 59\%$						
Test for overall effect: $z = 9.98$ ( $P < .001$ )						
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.04$ ( $P = .84$ ); $I^2 = 0\%$						



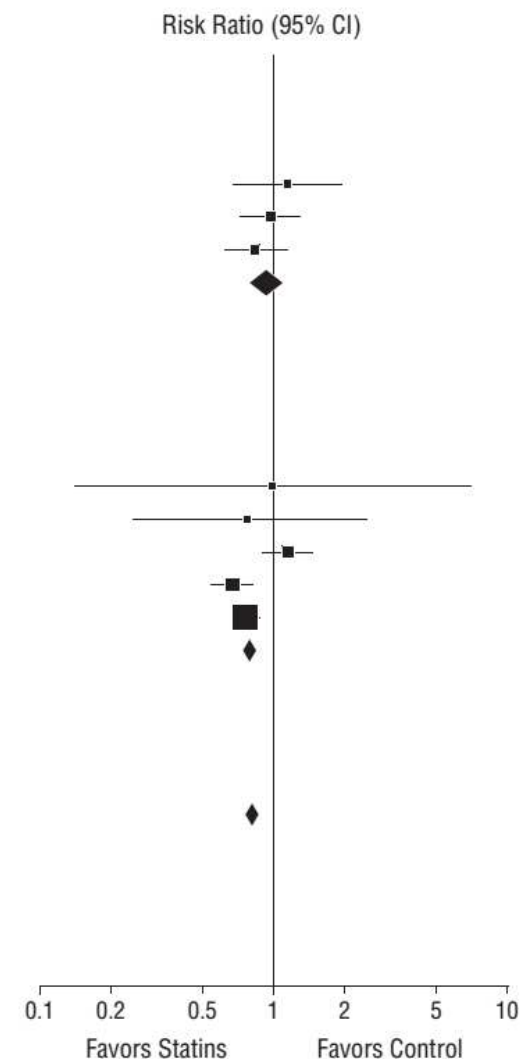
Evènements CV

# Les niveaux de preuve en prévention secondaire

## Meta analyse Statine en prévention secondaire

Gutierrez et al. Arch Intern Med 2012

Study or Subgroup	Statins		Control		Weight, %	Risk Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.2.1 Women</b>						
CCAIT study	0	30	0	32		Not estimable
FLORIDA study	0	51	0	41		Not estimable
Four S study	28	407	25	420	2.2	1.16 (0.69-1.95)
LIPID study	74	756	78	760	7.0	0.95 (0.71-1.29)
SPARCL study	70	938	87	970	7.7	0.83 (0.62-1.12)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>2182</b>		<b>2223</b>	<b>16.9</b>	<b>0.82 (0.76-1.13)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>172</b>		<b>190</b>			
Heterogeneity: $\chi^2_2=1.21$ ( $P=.55$ ); $I^2=0\%$						
Test for overall effect: $z=0.78$ ( $P=.44$ )						
<b>1.2.2 Men</b>						
CCAIT study	2	135	2	134	0.2	0.99 (0.14-6.94)
FLORIDA study	5	214	7	234	0.6	0.78 (0.25-2.42)
SPARCL study	146	1427	124	1396	11.3	1.15 (0.92-1.45)
Four S study	154	1814	231	1803	20.9	0.66 (0.55-0.80)
LIPID study	424	3755	555	3742	50.1	0.76 (0.68-0.86)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>7345</b>		<b>7309</b>	<b>83.1</b>	<b>0.79 (0.72-0.87)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>731</b>		<b>919</b>			
Heterogeneity: $\chi^2_4=14.15$ ( $P=.007$ ); $I^2=72\%$						
Test for overall effect: $z=5.05$ ( $P<.001$ )						
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>9527</b>		<b>9532</b>	<b>100</b>	<b>0.81 (0.75-0.88)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>903</b>		<b>1109</b>			
Heterogeneity: $\chi^2_7=17.38$ ( $P<.02$ ); $I^2=60\%$						
Test for overall effect: $z=4.90$ ( $P<.001$ )						
Test for subgroup differences: $\chi^2_1=2.01$ ( $P=.16$ ); $I^2=50.3\%$						



Mortalité totale

# Les niveaux de preuve en prévention secondaire

## Meta analyse Statine en prévention secondaire

Gutierrez et al. Arch Intern Med 2012

Study or Subgroup	Statins		Control		Weight, %	Risk Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.6.1 Women</b>						
FLORIDA study	0	51	0	41		Not estimable
PLAC-I study	0	44	1	48	0.2	0.36 (0.02-8.68)
MIRACL study	3	546	12	528	1.6	0.24 (0.07-0.85)
CARE study	7	286	16	290	2.1	0.44 (0.19-1.06)
LIPID study	33	756	27	760	3.6	1.23 (0.75-2.02)
PROSPER study	70	1495	61	1505	8.0	1.16 (0.83-1.62)
SPARCL study	89	938	107	970	13.9	0.86 (0.66-1.12)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>4116</b>		<b>4142</b>	<b>29.4</b>	<b>0.92 (0.76-1.10)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>202</b>		<b>224</b>			

Heterogeneity:  $\chi^2_5 = 10.65$  ( $P = .06$ );  $I^2 = 53\%$   
 Test for overall effect:  $z = 0.91$  ( $P = .36$ )

### 1.6.2 Men

PLAC-I study	0	162	1	154	0.2	0.32 (0.01-7.72)
FLORIDA study	0	214	4	234	0.6	0.12 (0.01-2.24)
MIRACL study	10	992	13	1020	1.7	0.79 (0.35-1.80)
CARE study	47	1799	62	1788	8.2	0.75 (0.52-1.09)
PROSPER study	65	1396	70	1408	9.2	0.94 (0.67-1.30)
LIPID study	136	3756	177	3742	23.4	0.77 (0.62-0.95)
SPARCL study	176	1427	204	1396	27.3	0.84 (0.70-1.02)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>9746</b>		<b>9742</b>	<b>70.6</b>	<b>0.81 (0.72-0.92)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>434</b>		<b>531</b>			

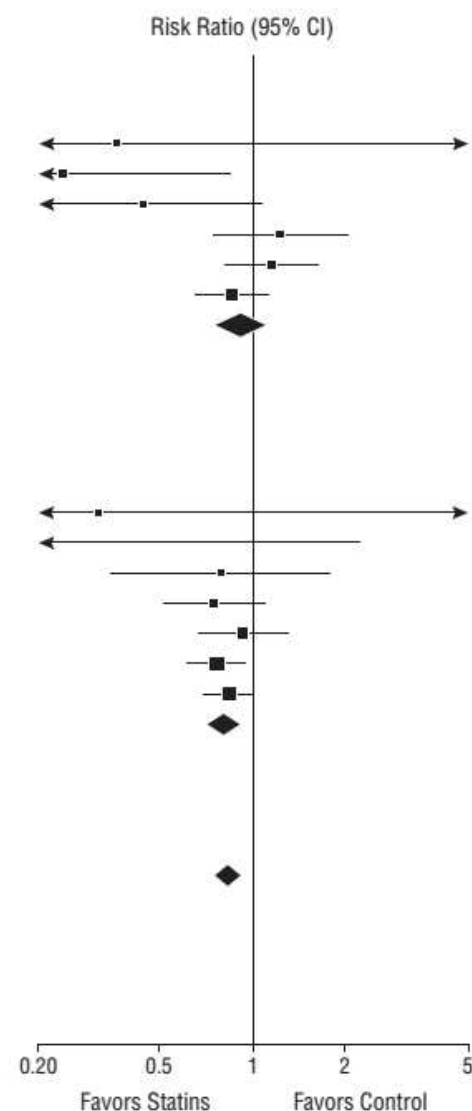
Heterogeneity:  $\chi^2_8 = 3.29$  ( $P = .77$ );  $I^2 = 0\%$   
 Test for overall effect:  $z = 3.37$  ( $P < .001$ )

<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>13862</b>		<b>13884</b>	<b>100</b>	<b>0.84 (0.76-0.93)</b>
<b>Total No. of Events</b>	<b>636</b>		<b>755</b>			

Heterogeneity:  $\chi^2_{12} = 15.29$  ( $P < .23$ );  $I^2 = 22\%$

Test for overall effect:  $z = 3.31$  ( $P < .001$ )

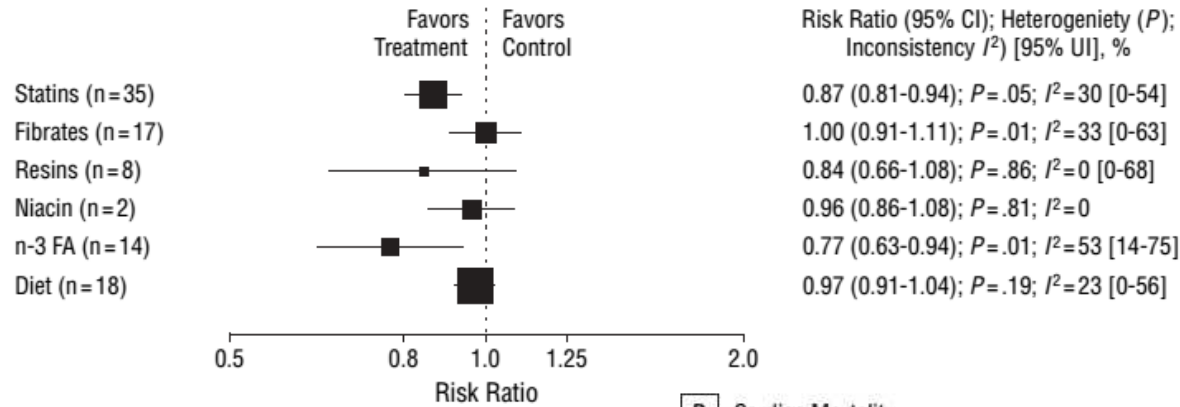
Test for subgroup differences:  $\chi^2_1 = 1.23$  ( $P = .27$ );  $I^2 = 18.8\%$



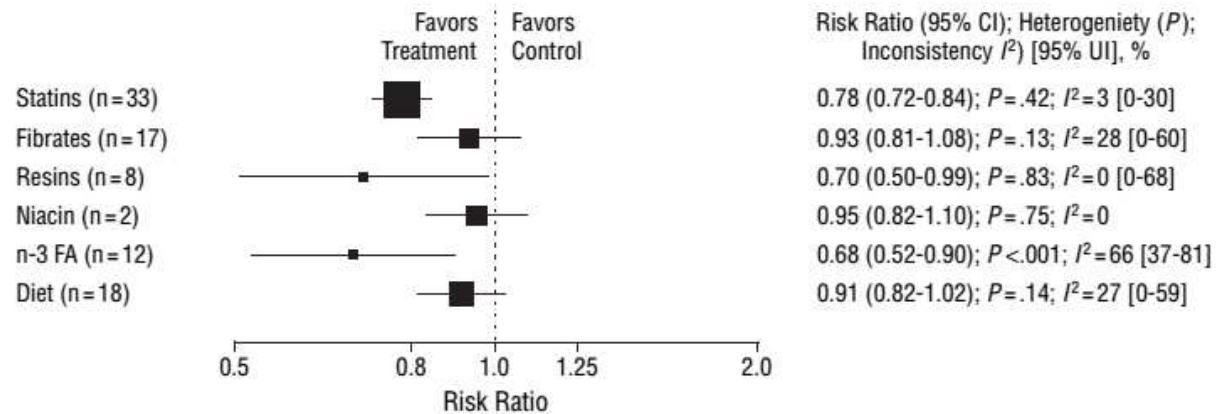
AVC

# Effets des différentes molécules disponibles sur la mortalité

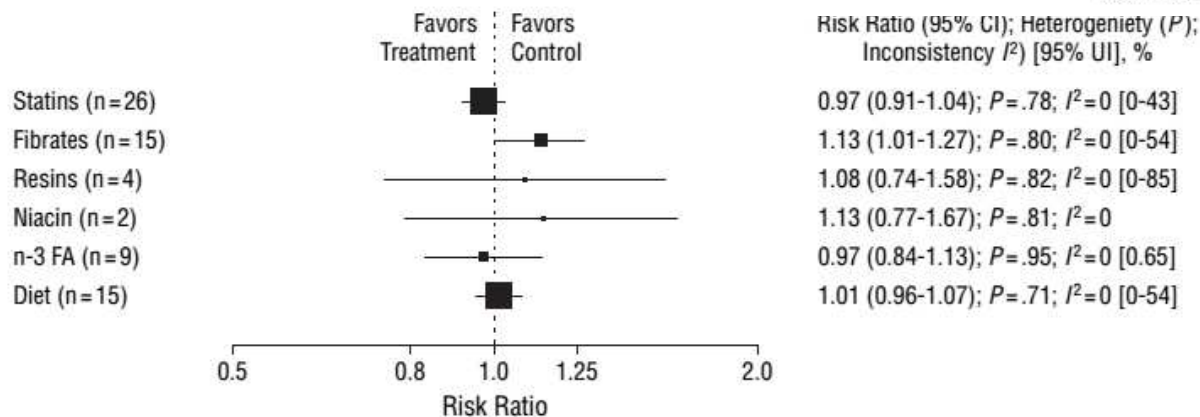
## A Overall Mortality



## B Cardiac Mortality



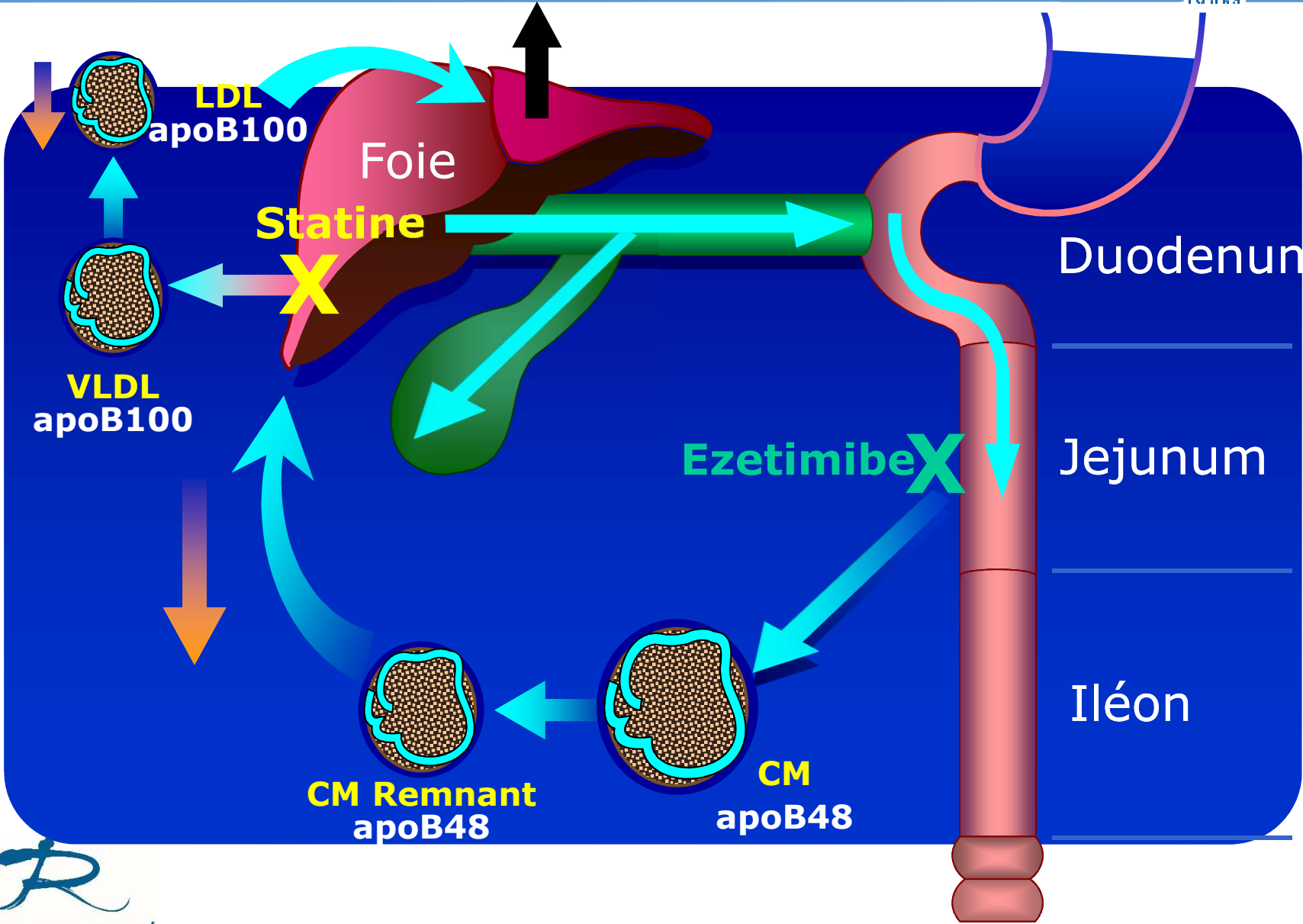
## C Mortality From Causes Other Than Cardiovascular Diseases



# Au delà des statines



# Double action



## Design

N = 18.144  
1.148 sites  
39 pays

Patients post-SCA < 10 j stabilisés  
LDL  $\leq$  1,25 g/L (ou  $\leq$  1 g/L sous statine)

Entre  
octobre 2005  
et juillet 2010

Aspirine + Prise en charge Standard

Double aveugle

Simva 40 mg

Eze/simva 10/40 mg

Titré à 80 mg si LDL > 0,79 g/L

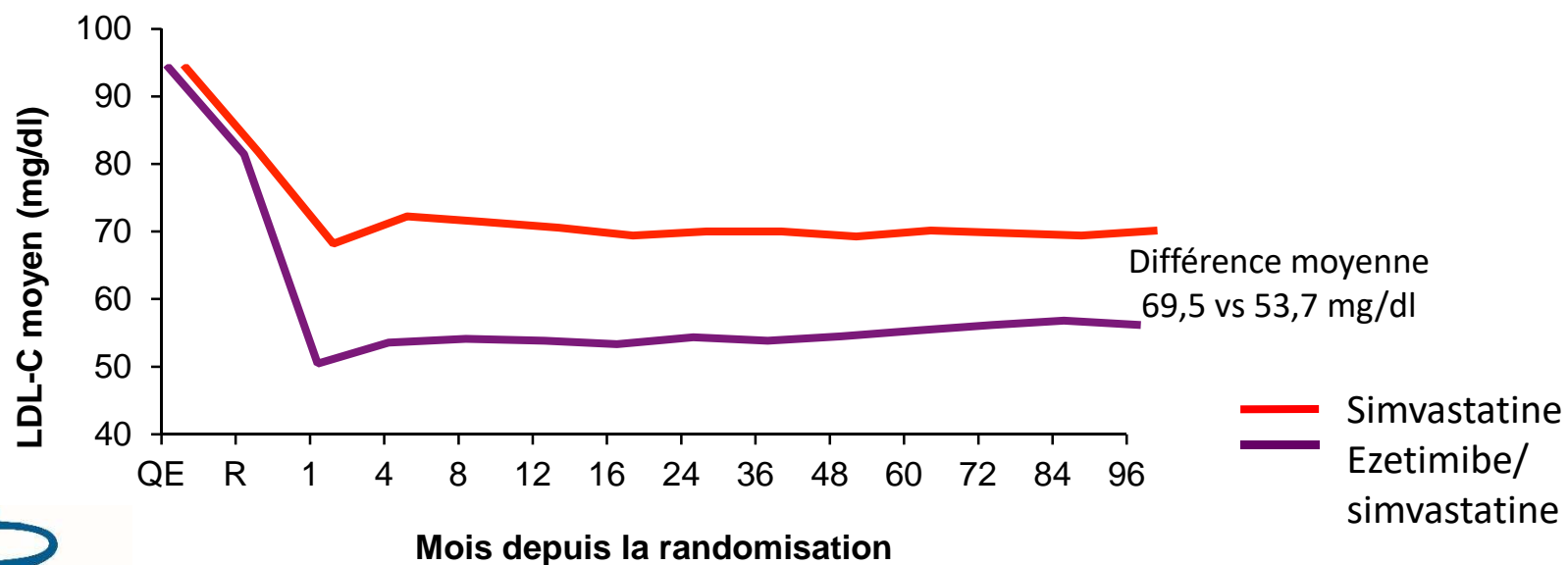
Visite de suivi à J 30 puis tous les 4 mois

Durée : minimum 2,5 ans (5.250 événements)

**Critère principal : Décès CV, IDM non fatal, hospitalisation pour angor instable, revascularisation (> 30 j après randomisation), AVC non fatal.**

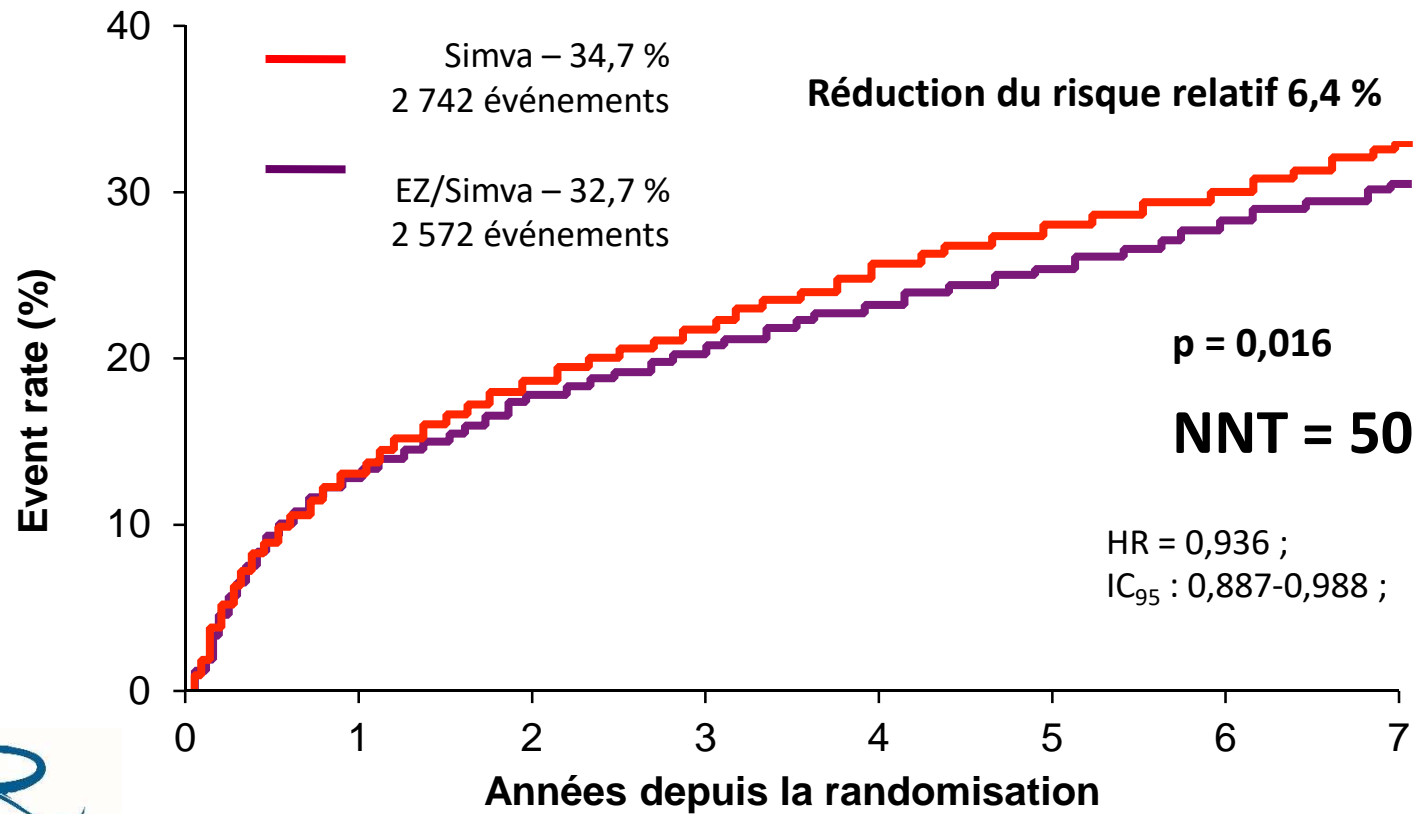
## Evolution du LDL-c

Moyenne à 1 an	LDL-C	TC	TG	HDL	CRP us
Simva	69,9	145,1	137,1	48,1	3,8
Eze/Simva	53,2	125,8	120,4	48,7	3,3
$\Delta$ en mg/dl	-16,7	-19,3	-16,7	+0,6	-0,5

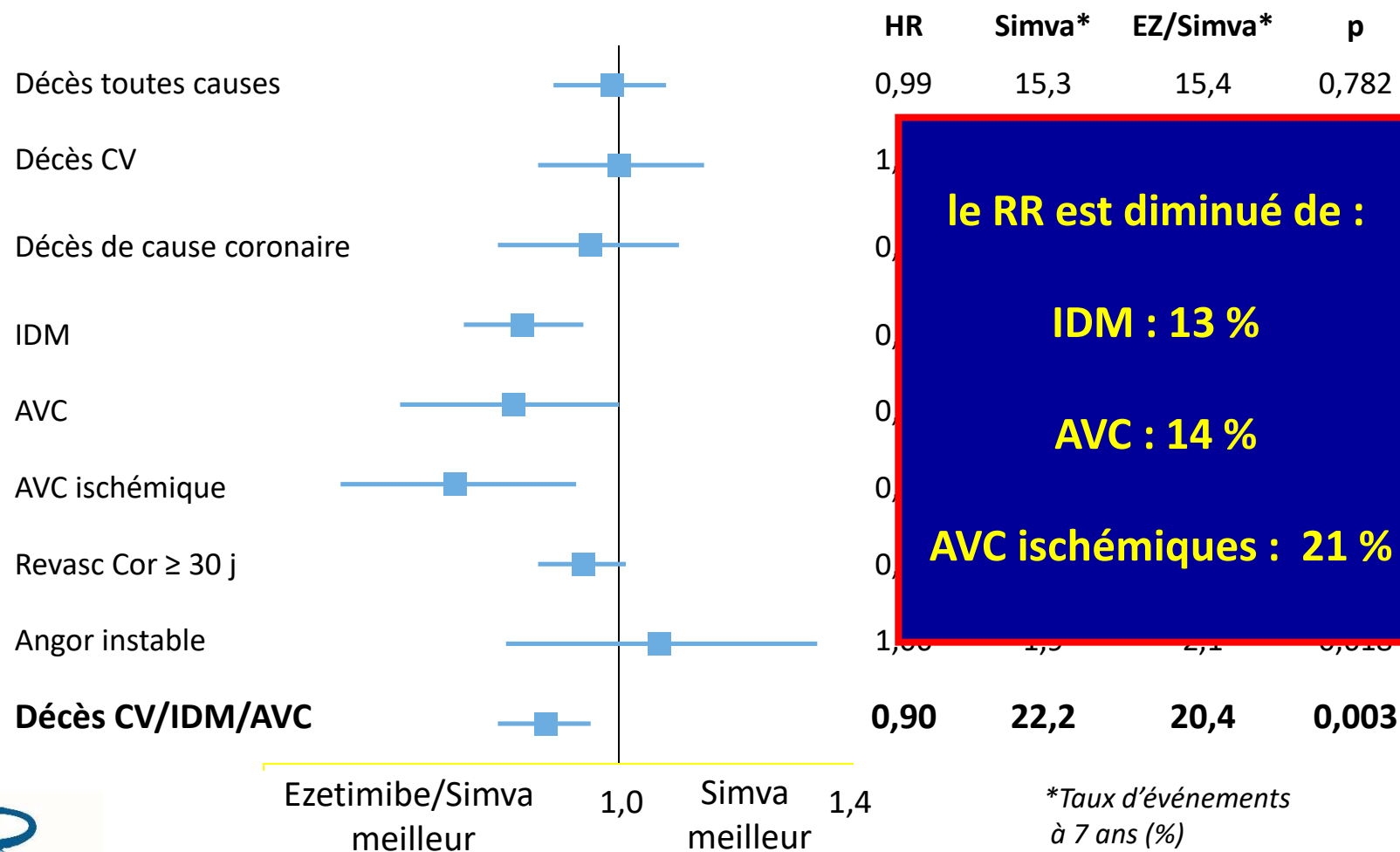


# Résultats: critère principal

## Décès CV, IDM, AVC réhospit. pour angor instable, revasc. coronarienne



## Résultats: critères secondaires individuels

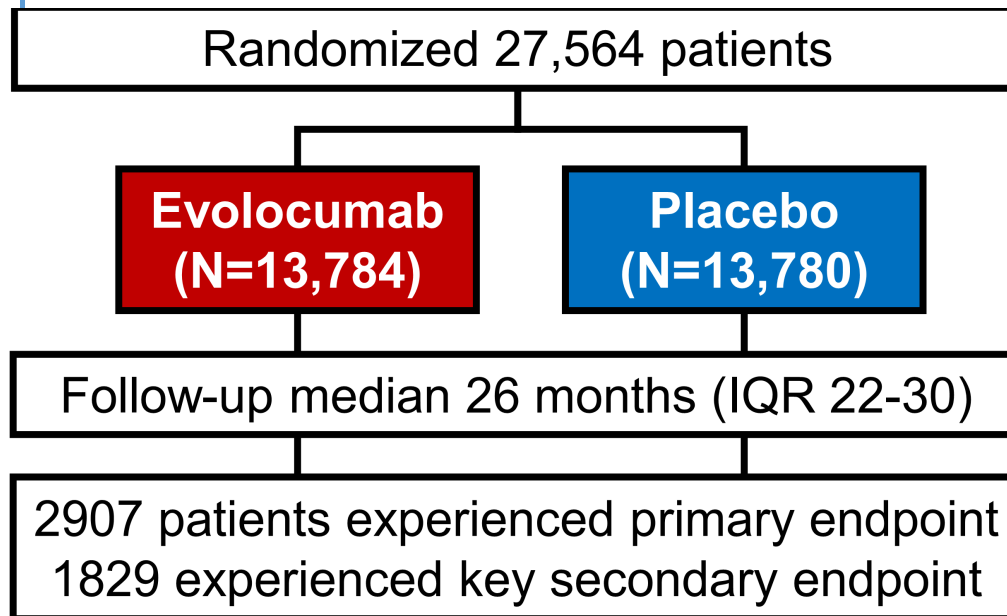
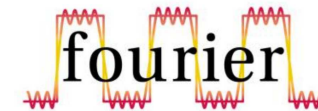


# Anti PCSK9 Evolocumab : Etude FOURIER

**Hypothèse :** Chez des patients stables à haut risque CV sous statine l'ajout d'évolocumab réduit le risque de MACE

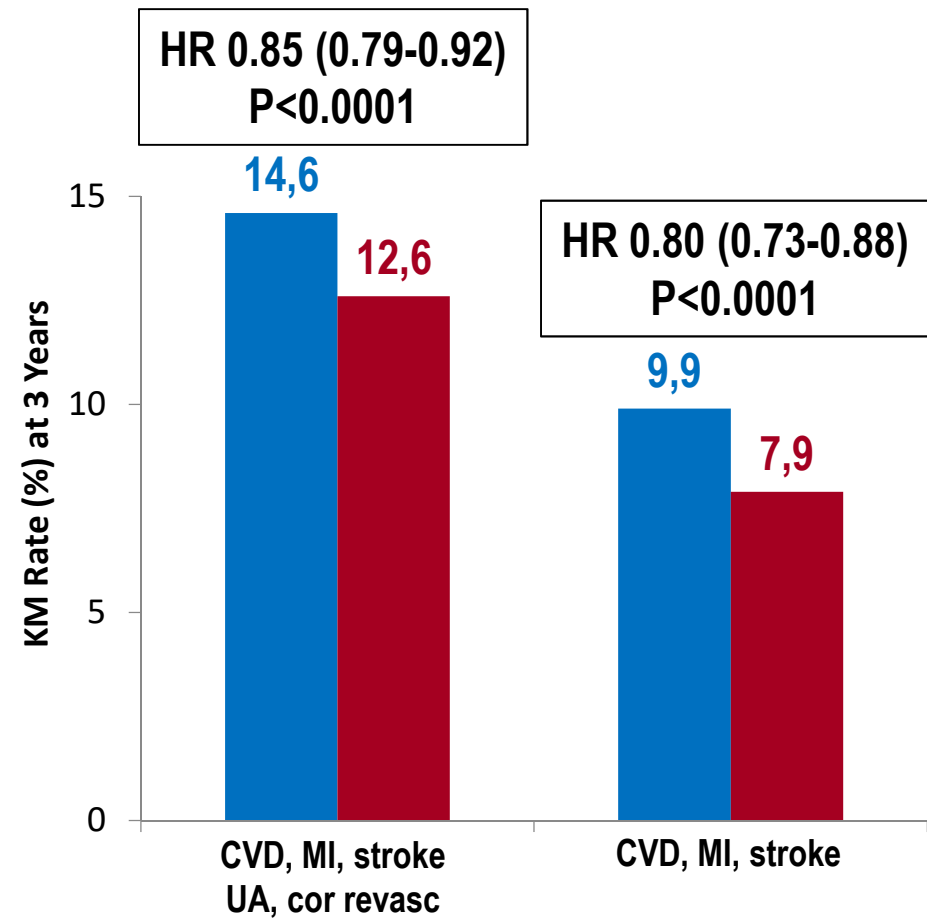
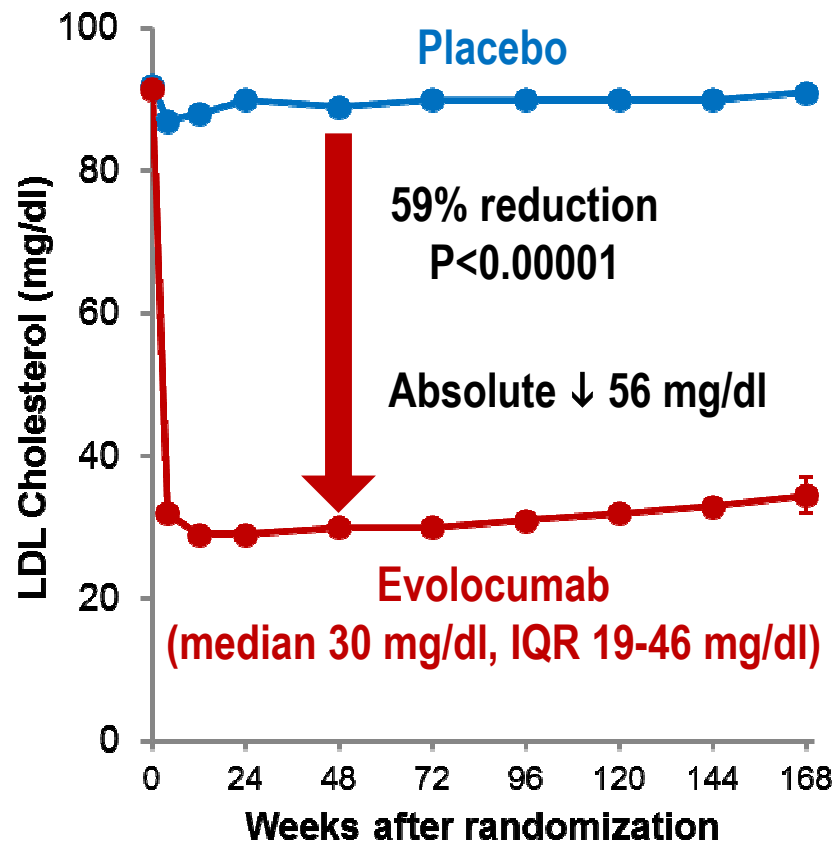
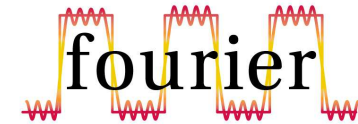
**Critère majeur :** décès CV, IDM, ACV, Hospit pour AI, revascularisation coronaire

**Critère secondaire clef :** décès CV, IDM, AVC



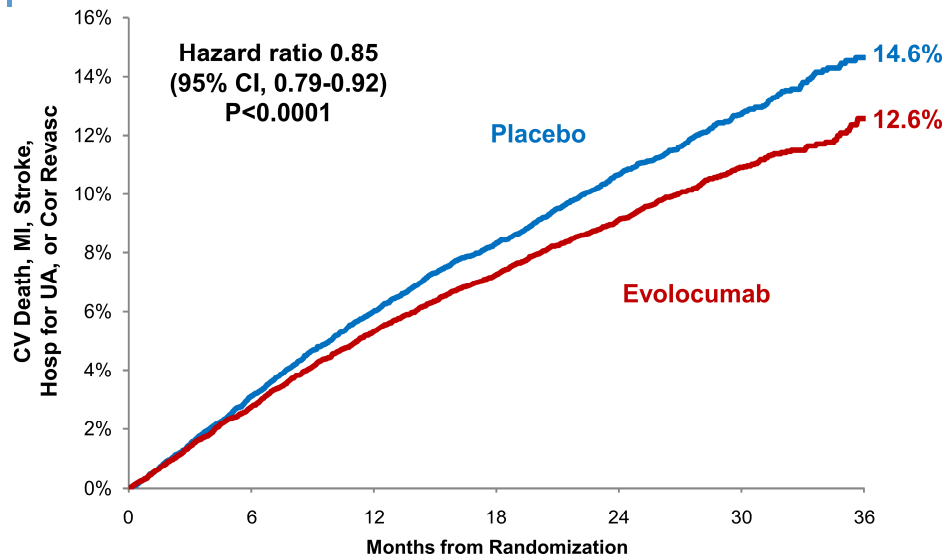
Characteristic	Value
Age, years, mean (SD)	63 (9)
Male sex (%)	75
Type of cardiovascular disease (%)	
Myocardial infarction	81
Stroke (non-hemorrhagic)	19
Symptomatic PAD	13
Cardiovascular risk factor (%)	
Hypertension	80
Diabetes mellitus	37
Current cigarette use	28

# Anti PCSK9 Evolocumab : Etude FOURIER

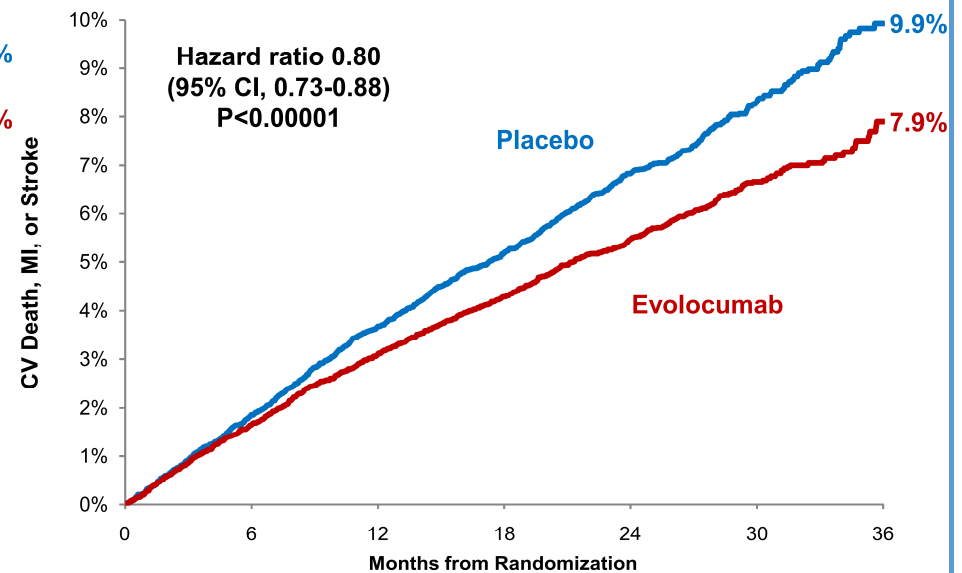


# Anti PCSK9 Evolocumab : Etude FOURIER

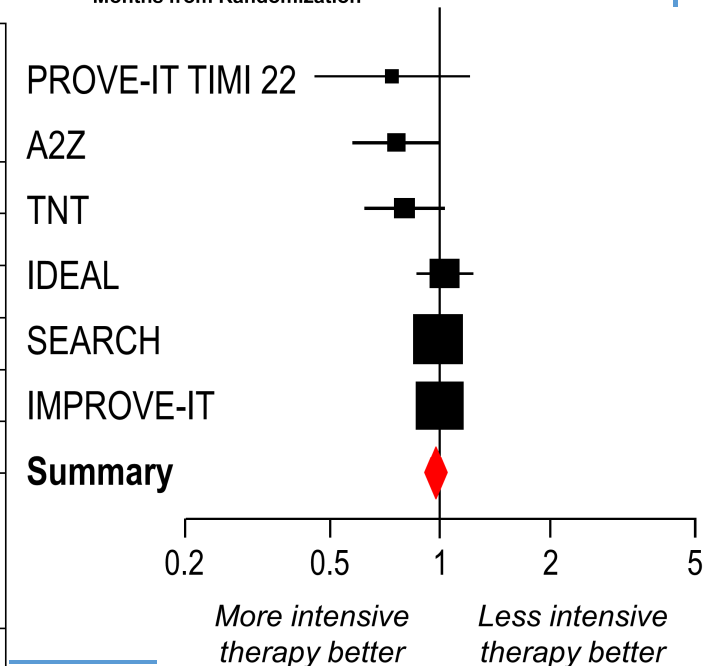
15% de Réduction du critère majeur



20% de Réduction du critère secondaire clef



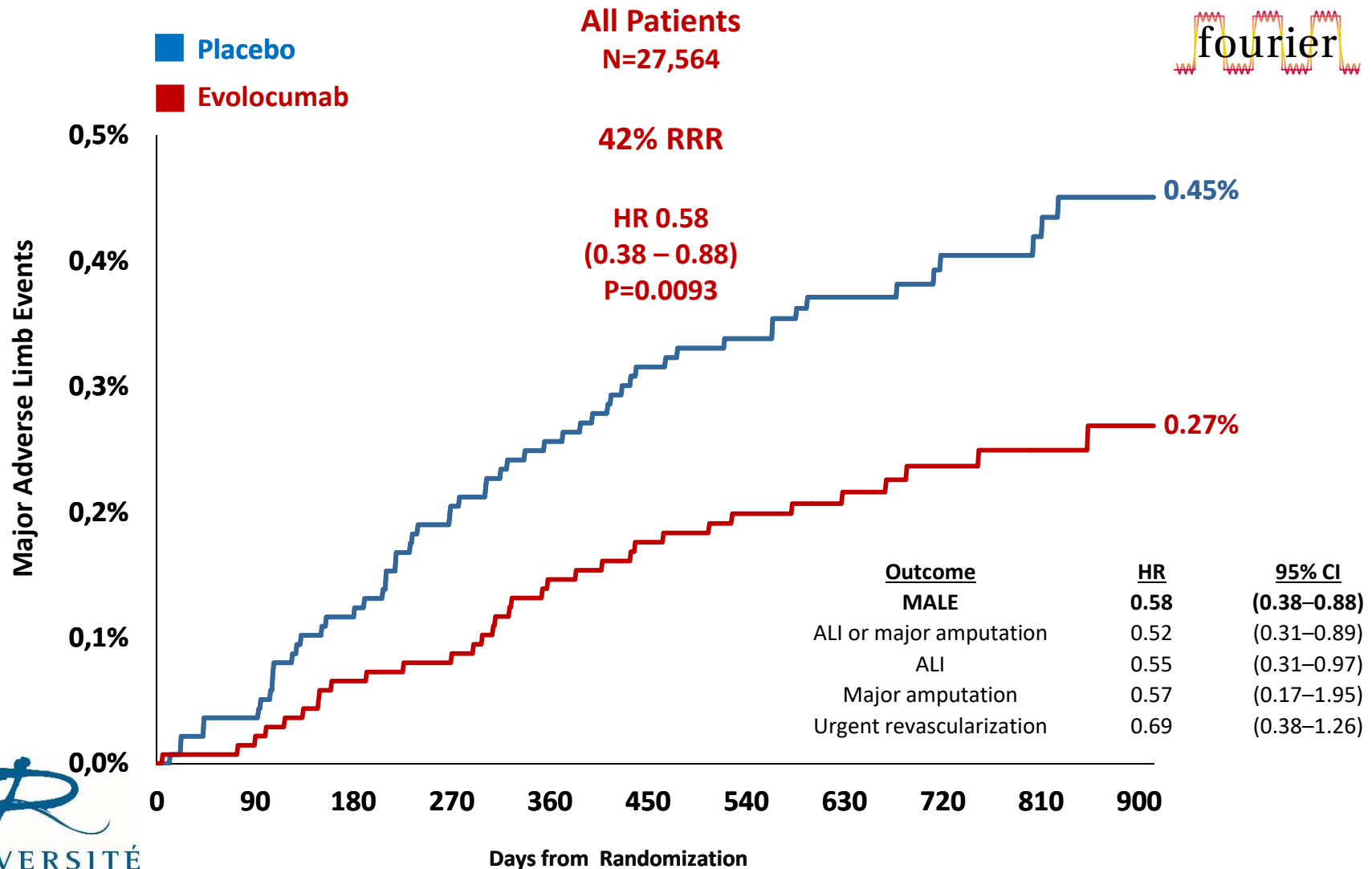
Endpoint	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	HR (95% CI)
	3-yr Kaplan-Meier rate		
CVD, MI, stroke, UA, or revasc	12.6	14.6	0.85 (0.79-0.92)
CV death, MI, or stroke	7.9	9.9	0.80 (0.73-0.88)
Cardiovascular death	2.5	2.4	1.05 (0.88-1.25)
MI	4.4	6.3	0.73 (0.65-0.82)
Stroke	2.2	2.6	0.79 (0.66-0.95)
Hosp for unstable angina	2.2	2.3	0.99 (0.82-1.18)
Coronary revasc	7.0	9.2	0.78 (0.71-0.86)
Urgent	3.7	5.4	0.73 (0.64-0.83)
Elective	3.9	4.6	0.83 (0.73-0.95)
Death from any cause	4.8	4.3	1.04 (0.91-1.19)





# Anti PCSK9 Evolocumab : Etude FOURIER

## Major Adverse Limb Events



# Anti PCSK9 Evolocumab : Etude FOURIER

## Biochimie

		Valeurs de référence	Antériorités
✓ Glycémie .....	0,91 g/L	0,74 à 1,09	14/10/15
Hexokinase - Roche Diagnostic Module C6000 - Plasma Fluoré	5,05 mmol/L	4,11 à 6,05	0,84 4,66
✓ Aspect du plasma .....	Limpide		14/10/15
Roche Diagnostic Module C6000			Limpide
✓ Cholestérol .....	0,95 g/L	Inf. à 2,00	14/10/15
Colorimétrie - Roche Diagnostic Module C6000 - Plasma hépariné	2,45 mmol/L	Inf. à 5,20	0,88 2,27
✓ Cholestérol H.D.L. ....	0,62 g/L	Sup. à 0,55	14/10/15
Colorimétrie- Roche Diagnostic Module C6000 - Plasma hépariné	1,60 mmol/L	Sup. à 1,45	0,52 1,34
Rapport Cholestérol total / H.D.L. ....	1,53	Inf. à 5,00	1,69
			14/10/15
✓ Triglycérides .....	0,55 g/l	Inf. 2,00	14/10/15
Colorimétrie - Roche Diagnostic Module C6000 - Plasma hépariné	0,63 mmol/L	Inf. à 2,26	0,90 1,03
✓ Calcul du Cholestérol L.D.L .....	0,2 g/L		14/10/15
	0,57 mmol/L		0,2 0,46
Rapport Cholestérol H.D.L./L.D.L .....	2,82		2,89

### Niveau de risque cardio-vasculaire

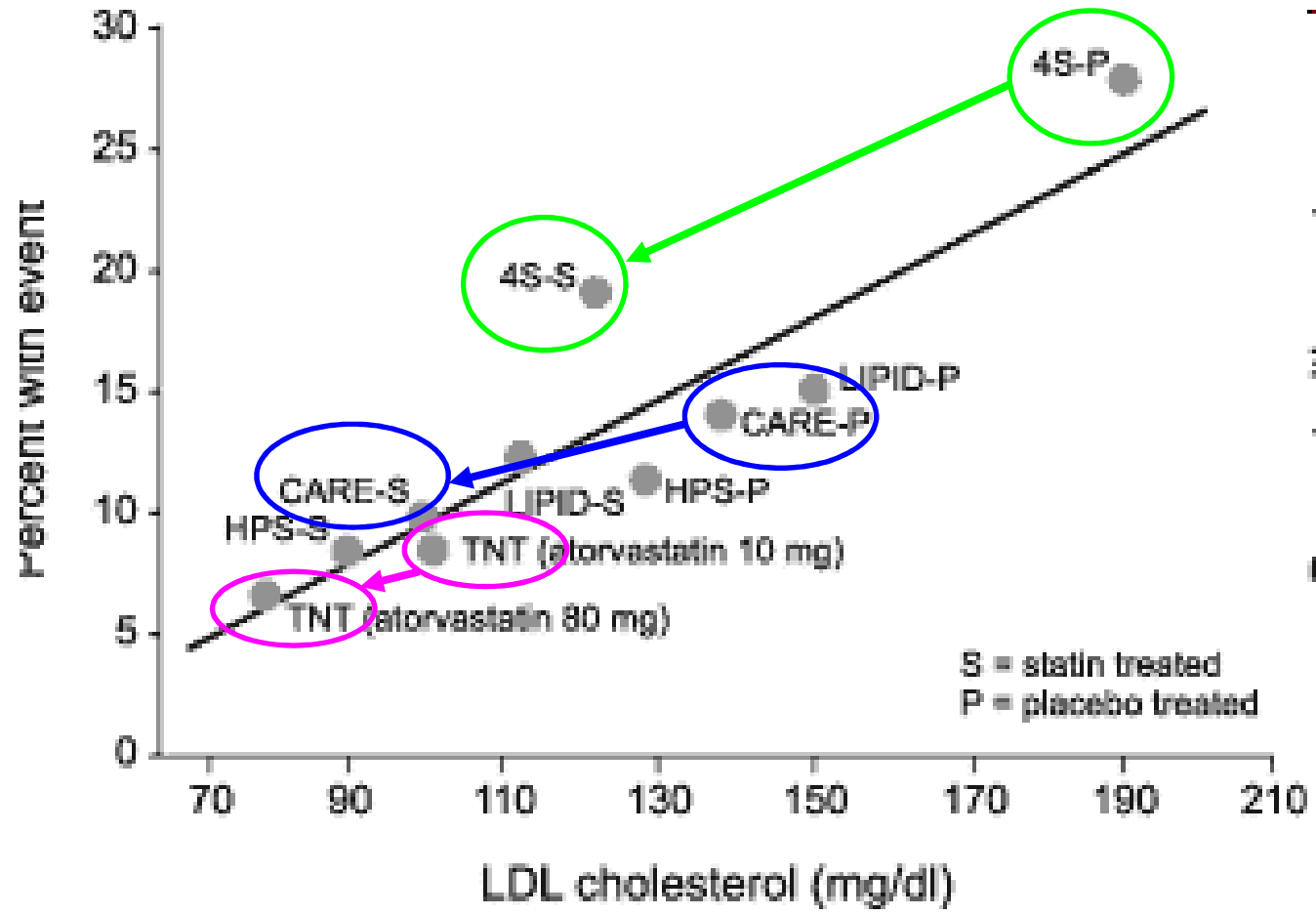
Faible	SCORE < 1%	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)
Modéré	1% < SCORE < 5%	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	

# Quelle prise en charge proposer pour diminuer le risque résiduel

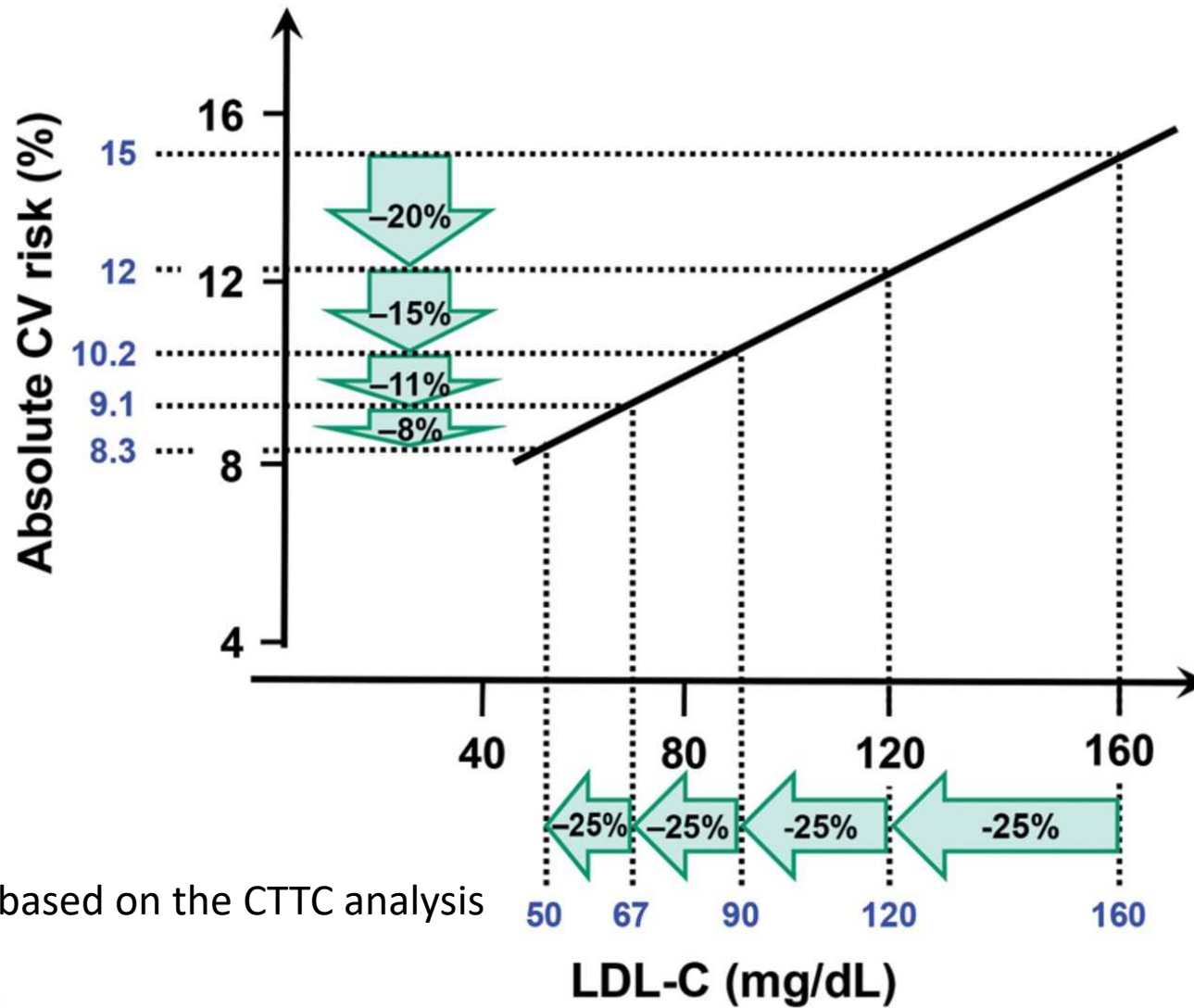
- Identifier les patients à risque : diabète, profile lipidique (HDL, TG), malades rénaux chroniques
- Intensifier la baisse du LDL : statine à forte dose +/- ezetimib +/- anti PCSK9
- Insister sur les règles hygiéno diététiques et l'observance



« Lower is better »



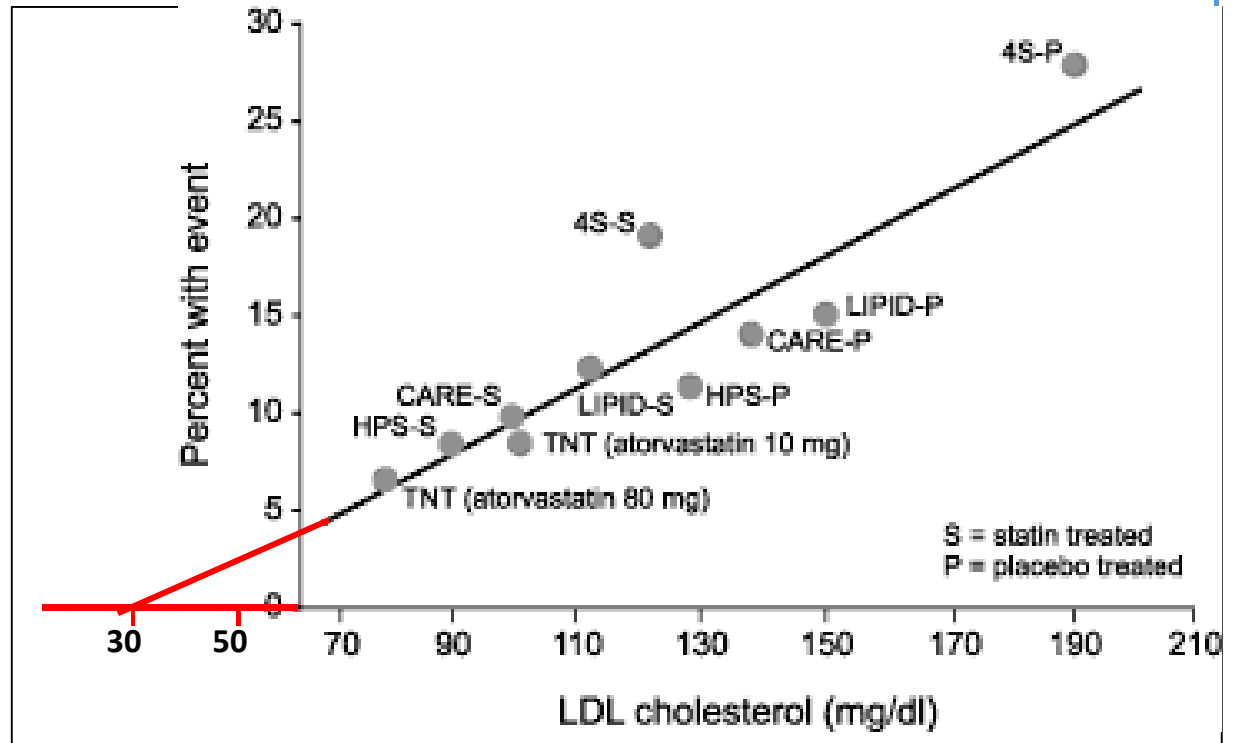
# Meta regression : « Lower is better »



Calculations based on the CTTC analysis

# Perspectives

- Des données suggérant que « **Lower is better** »
- De nouvelles molécules entraînant une diminution significative « on top » des statines



- « **Sooner is better** » ?

Données récentes de l'étude WOSCOPS **20 ans**.

Pravastatine pendant 5 ans

réduction de la mortalité totale de 13% à 20 ans

réduction de la mortalité CV de 27% à 20 ans

réduction des hospitalisations pour IC 31%



# Prise en charge du risque familial

## COMPTE-RENDU DE CONSULTATION

Cher Confrère,

Je revois ce jour **Monsieur** [REDACTED] pour le suivi de son hypercholestérolémie suspectée comme étant une hypercholestérolémie familiale.

Depuis l'introduction du LIPTRUSET 20 mg, le patient n'a plus de douleurs musculaires néanmoins elles ont mis 4 mois à disparaître après l'arrêt du CRESTOR. Quoiqu'il en soit sous ce traitement bien supporté sur le plan clinique le LDL cholestérol est à 1 g/l contre des valeurs autour de 2.50 g/l sans traitement, ce qui est un excellent résultat pour lui. Nous maintenons donc une thérapeutique par LIPTRUSET bien que les enzymes hépatiques aient augmenté à 2 fois la normale. Je lui remets une ordonnance pour une surveillance semestrielle de son LDL cholestérol et de son foie.

Enfin, il m'apporte les prises de sang prescrites pour ses 3 enfants âgés de 8, 11 et 14 ans qui retrouvent chez tous les enfants des taux de LDL cholestérol strictement physiologiques pour leurs âges, c'est-à-dire inférieurs à 0.9 g/l. Cela est très rassurant et le patient va donc annoncer cette bonne nouvelle à sa famille.

Je ne prévois pas de nouveau rendez-vous de consultation dans l'immédiat mais reste à votre disposition en cas d'échappement thérapeutique à savoir un LDL cholestérol qui dépasserait 1.3 g/l et/ou des douleurs et/ou une cytololyse hépatique à plus de 3 fois la normale.

Bien confraternellement.



# Les nouvelles cibles

## Nouvelles stratégies ciblant le métabolisme lipidique

### Cible LDL

- ApoB Antisense
- Inhibiteurs de MTP
- Inhibiteurs de **PCSK9**

### Cible TG

- Acides Gras n-3
- Inhibiteurs de l'ApoC3
- Thérapie génique LPL
- Inhibiteurs de DGAT

### Cible HDL

- Inhibiteurs de ~~CETP\*~~
- Cible LCAT
- Cible ApoA1
- Agonistes ABCA1 /  
Inhibiteurs de miR-33
- Agonistes de PPAR
- Niacine ?



Merci

*But you don't forget to take  
your anti cholesterol medicine! ...*



Merci