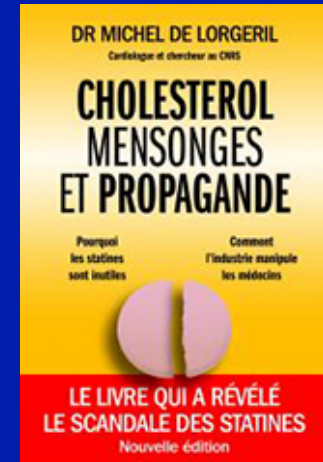




# Faut-il encore traiter le cholestérol en 2015 ?



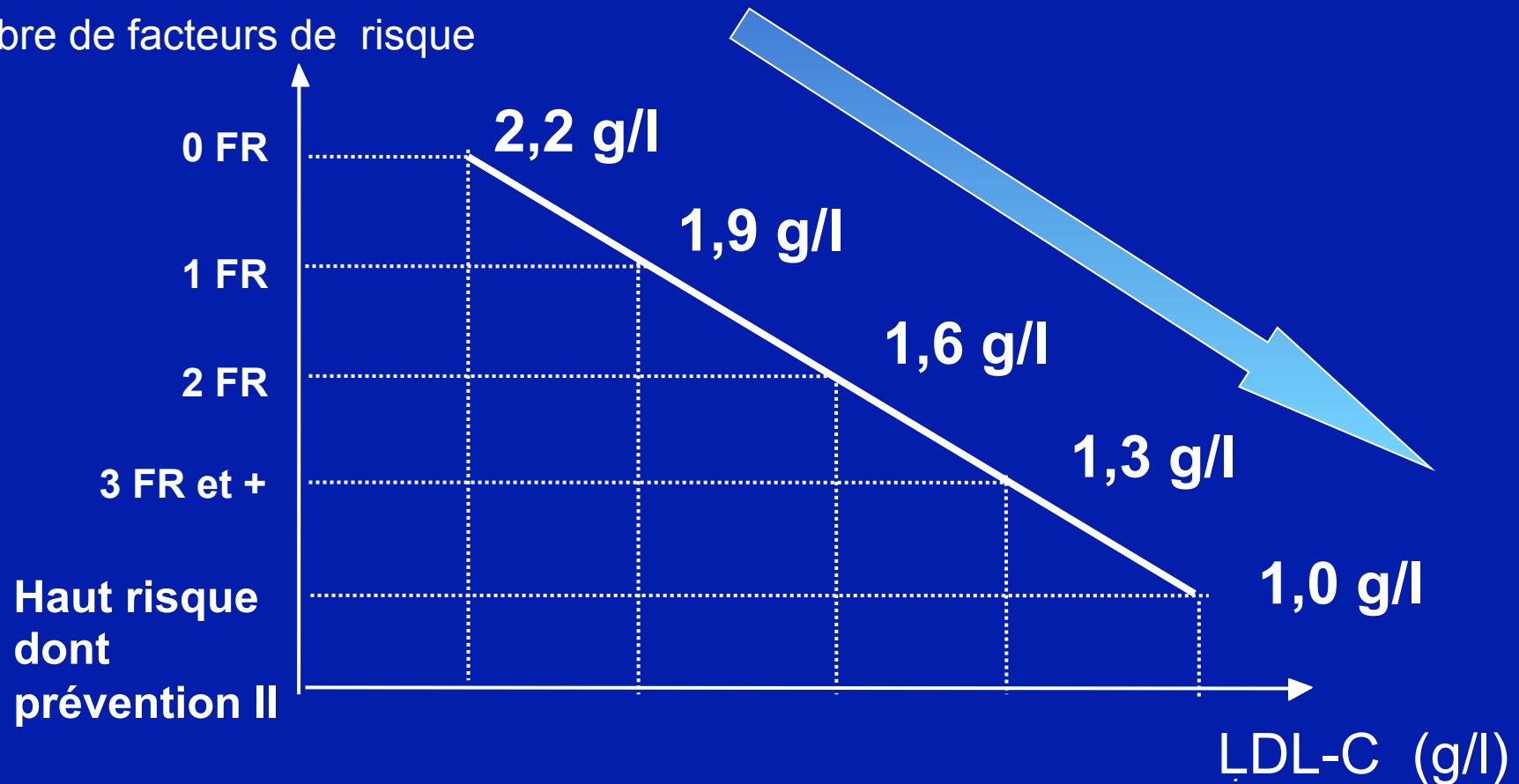
Dr François Paillard  
*Centre de Prévention CV  
& consultation des facteurs de risque  
CHU Rennes*



- Traiter les chiffres ? très rarement
- Traiter le risque élevé ? Priorité ++

# Le niveau de cholestérol LDL optimal dépend du RCVA : AFSSAPS 2005

Nombre de facteurs de risque



# Recommandations internationales pour le traitement hypolipémiant

- ESC

- AHA

# Recommendations for treatment targets for LDL-C

Recommendations	Class	Level
<p>In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes *, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level <math>\geq 10\%</math>) the LDL-C goal is <math>&lt; 1.8</math> mmol/L (less than <math>\sim 70</math> mg/dL) and/or <math>\geq 50\%</math> LDL-C reduction from baseline.</p> <p><b>MCV avérée et Diabète <math>&gt; 40a + 1</math> FR <math>&lt; 0.7</math> g/l</b></p>	I	A
<p>In patients at HIGH CV risk (type 2 diabetes **, markedly elevated single risk factors, a SCORE level <math>\geq 5</math> to <math>&lt; 10\%</math>) an LDL-C goal <math>&lt; 2.5</math> mmol/L (<math>\sim 100</math> mg/dL) should be considered.</p> <p><b>Diabète <math>&lt; 40a</math> ou 0 FR; Hchol famil.; HTA sévère <math>&lt; 1.0</math> g/l</b></p>	IIa	A
<p>In subjects at MODERATE risk (SCORE level <math>&gt; 1</math> to <math>\leq 5\%</math>) an LDL-C goal <math>&lt; 3.0</math> mmol/L (less than <math>\sim 115</math> mg/dL) should be considered.</p> <p><b>RCV modéré = SCORE 1-5% <math>\sim 2-3</math> FDR <math>&lt; 1.15</math> g/l</b></p>	IIa	C

\* over the age of 40 with one or more other CVD risk factor(s) or target organ damage

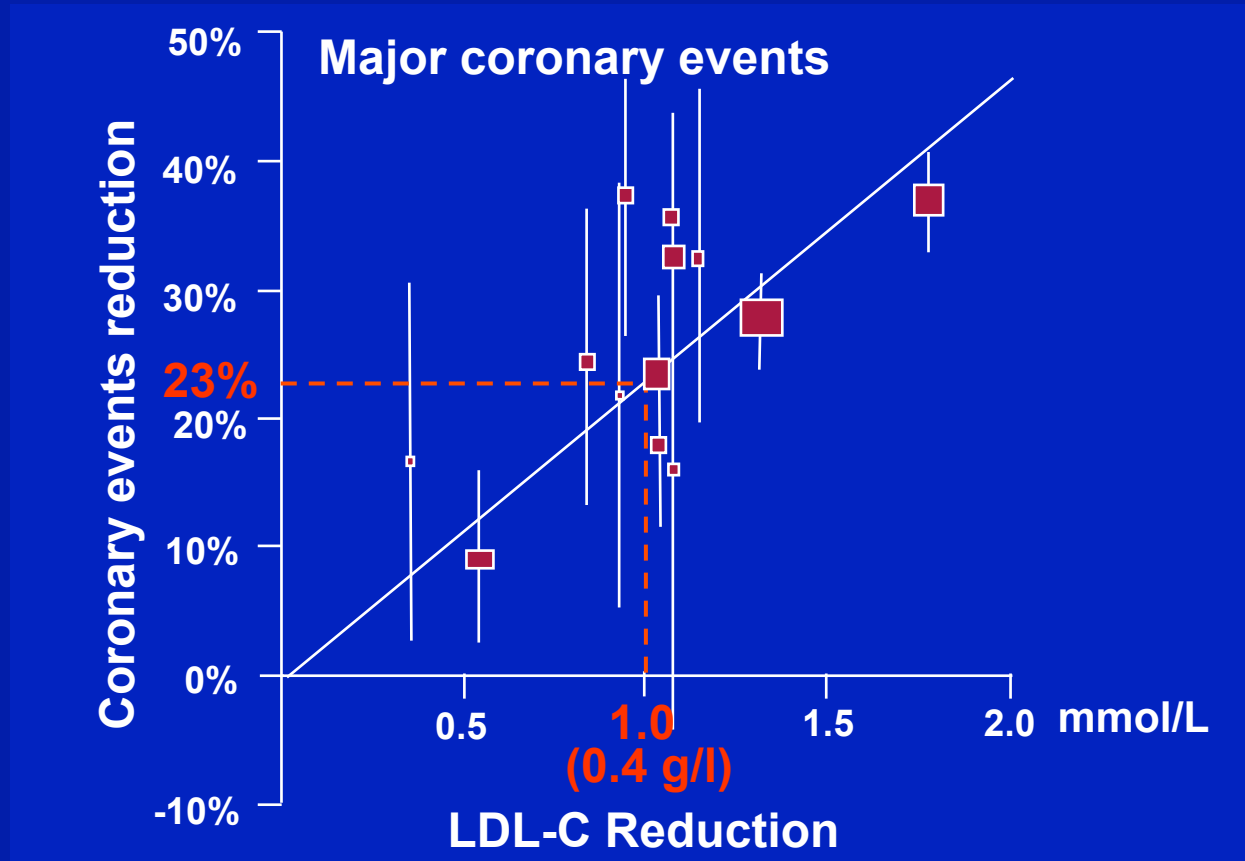
\*\* Except those at very high risk



# Recommandations ESC en pratique

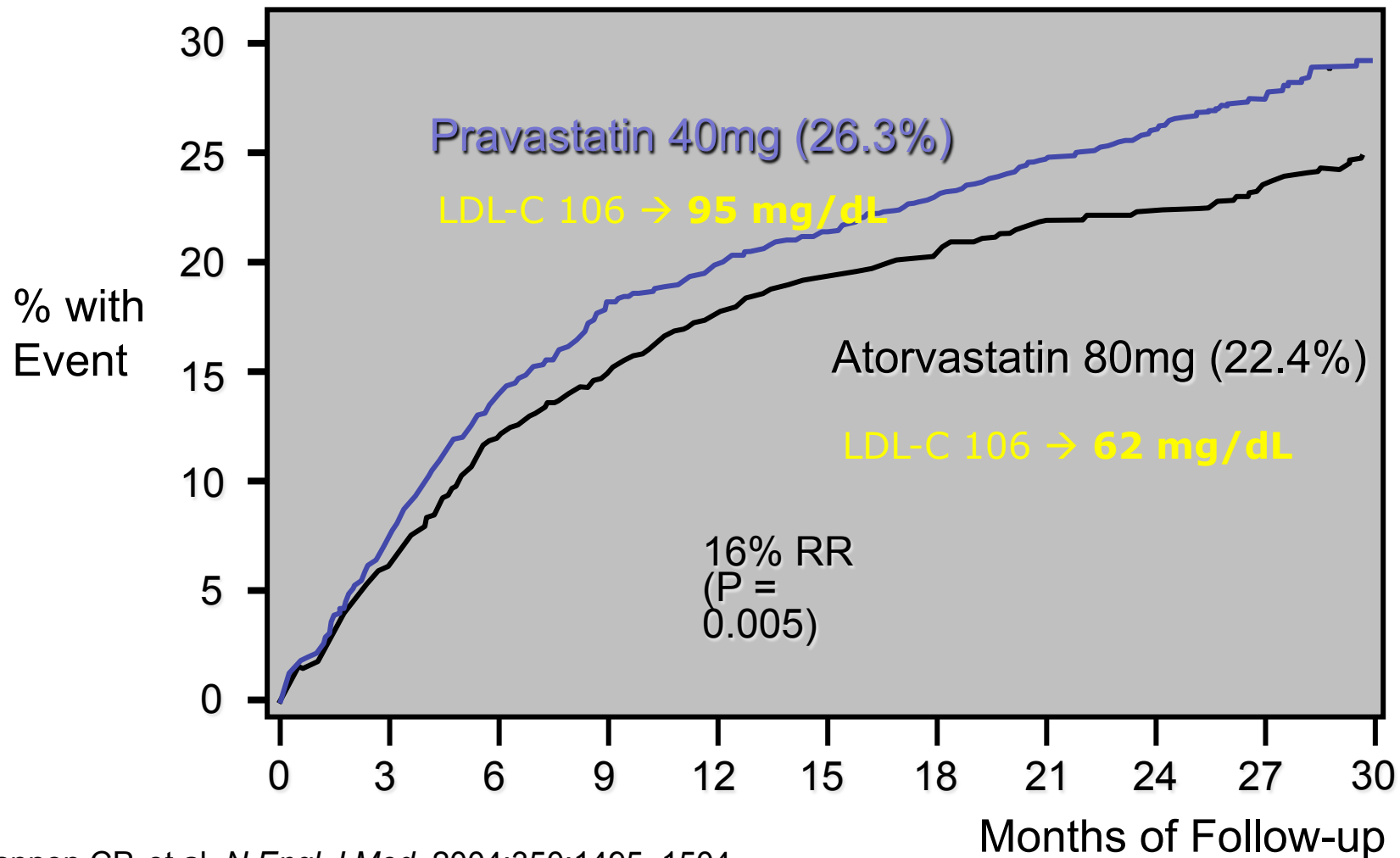
Catégories de risque	Cible	Commentaires et indications spécifiques <i>(personnel, hors reco)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV avérée</li> <li>• Diabète &gt; 40 ans avec FDR</li> </ul>	<b>&lt; 0,7 g/l</b>	<i>Sujet jeune; Athérosclérose diffuse, agressive; FDR persistant= tabac, hypoHDL, atcd familiaux Baisse LDL &lt; 50%</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 FDR majeur: HTA sévère; Hchol familiale</li> <li>• Diabète sans autre FDR</li> <li>• SCORE 5-10 %</li> </ul>	<b>&lt; 1 g/l</b>	<i>A considérer aussi pour sujets très haut risque mais avec baisse de LDL &gt; 50% (hors reco)</i>
RCV modéré = SCORE 1-5 % ~ 2 à 3 FDR	<b>&lt; 1,15 g/l</b>	<i>Objectif discutable / études Et proche de celui de la catégorie haut risque...</i>
Bas risque = SCORE < 1%	<b>&lt; 1,9 g/l</b>	<i>Recommandations hygiéno-diététiques à privilégier chez les sujets bas risque</i>

# There is a linear relationship between LDLc reduction and major coronary events reduction (% risk reduction)

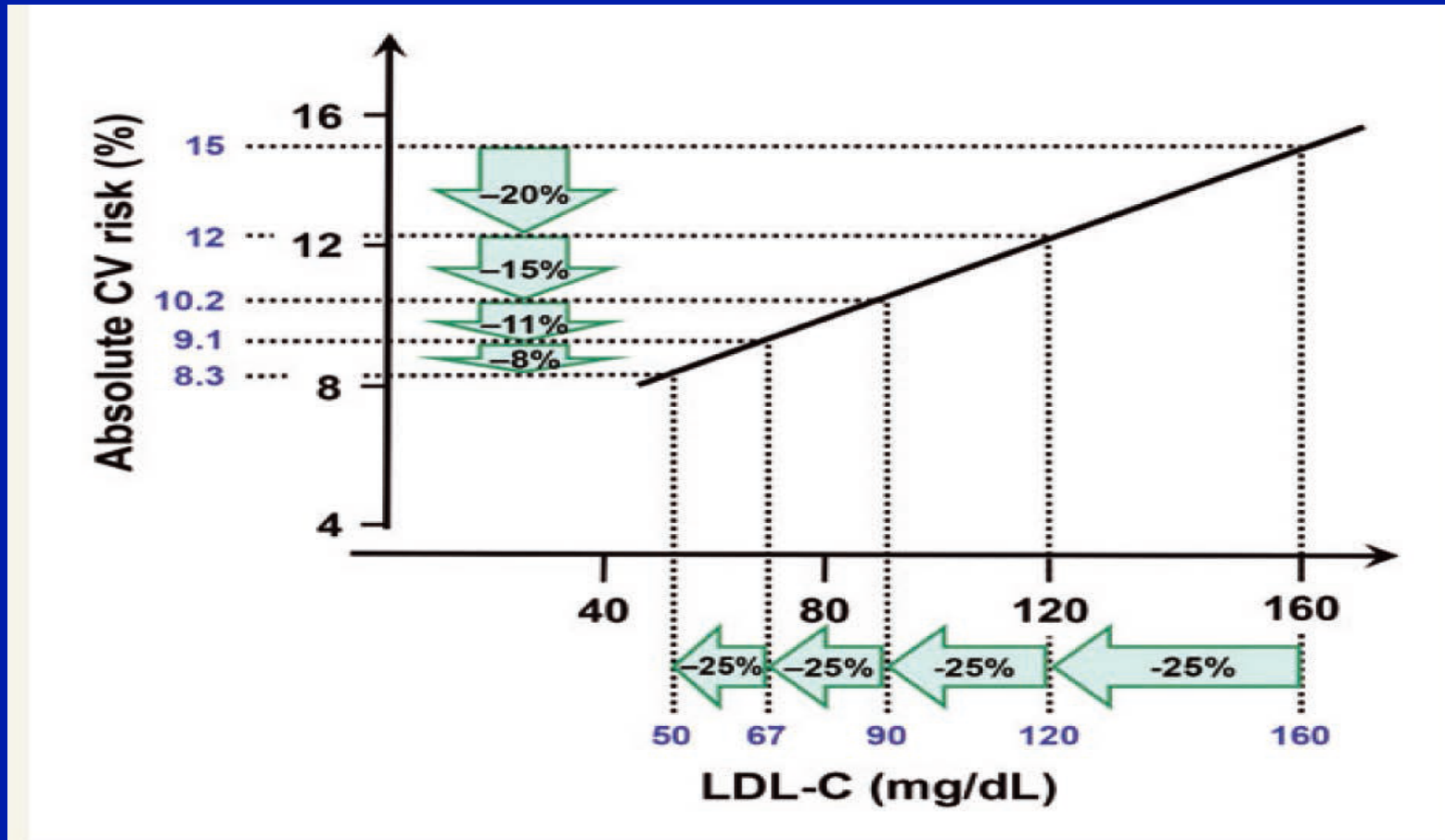


*Total mortality is reduced by 12% (RR 0.88; CI 0.84-0.91) per 1 mmol/l LDLc reduction*

# PROVE-IT Study : Further lower LDL-cholesterol is associated with less All-Cause Deaths and Major CV Events



For the same percentage of LDL-c reduction, the risk reduction is reduced at lower levels of LDL-c

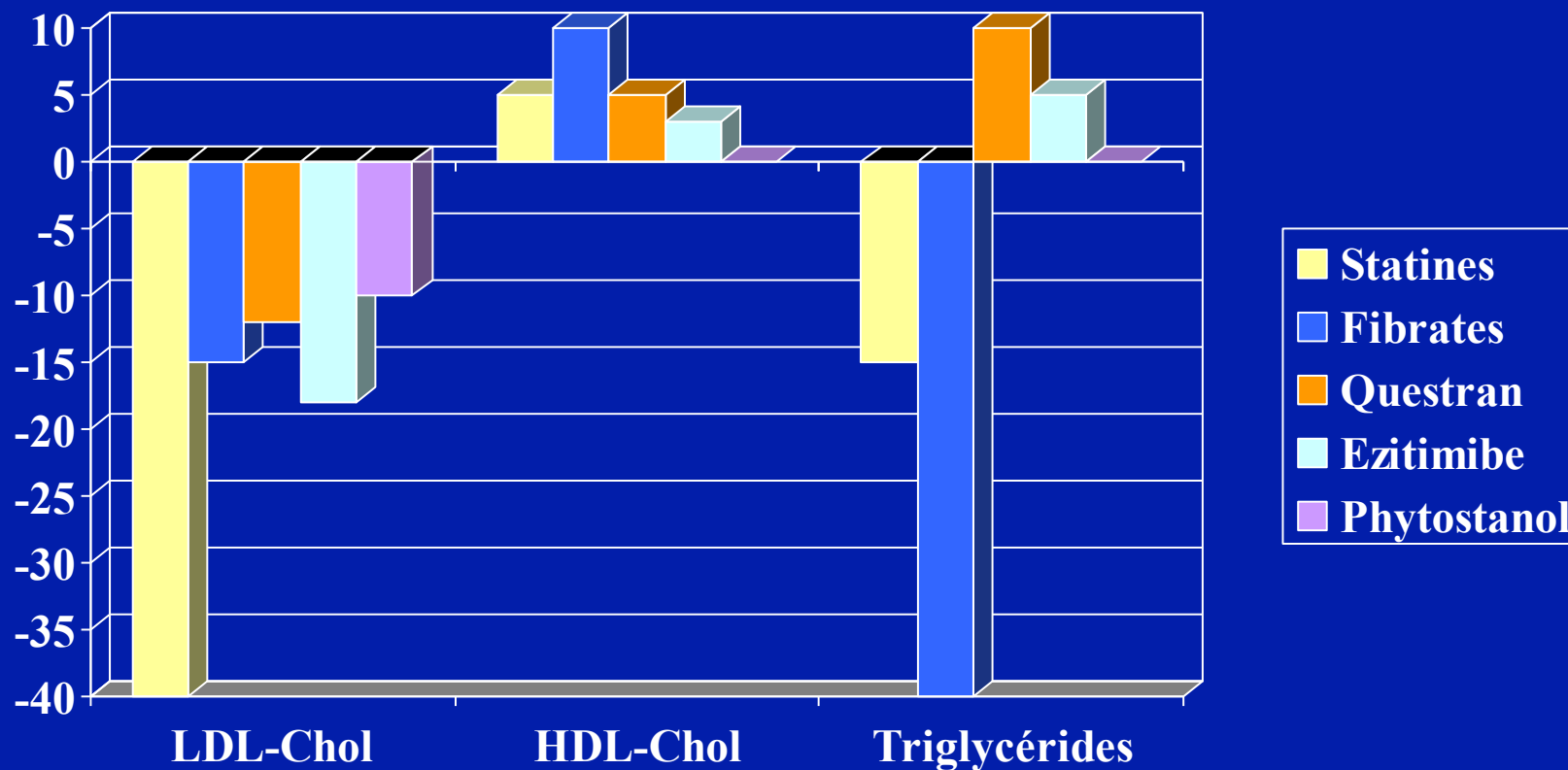


**Figure 2** Diminishing risk reduction for the same relative LDL-C lowering with lower baseline LDL-C. Calculations based on the CTTC analysis.<sup>2</sup>



# Traitement Hypolipémiant

*Modifications schématiques des valeurs lipidiques observées avec différents traitements*



## Madame Y., âgée de 52 ans.

CC1

- **Hypercholestérolémie** découverte à 30ans (pilule); notion de Cholestérol total # 2,5-2,6 g/l; traitée par intermittence entre 35 & 44 ans avec quelques arrêts; elle ne souhaite pas de traitement médicamenteux car elle a lu que c' était dangereux. Elle est non fumeuse. Son père a fait un AVC à 78 ans.
- Récemment ménopausée, elle souhaite un THM.
- Elle est sédentaire mais envisage de reprendre la course à pied.
- Son examen est normal. Son ECG est normal.
- Son bilan montre un bilan: CT 2,81 g/l; LDL-C 1,94 g/l; HDL-C 0,63 g/l; TG 1,20g/l.

- *Qu' en pensez-vous ?*
- *Comment apprécier son risque d'événement CV ?*
- *Que lui proposer pour son cholestérol ?*

# 1) Comment estimez vous le risque CV de cette femme ?

## A - Par l'évaluation des FDR:

ici = 0 (+HDL « protecteur » > 0.6 g/l); +/- sédentarité

## B – Par l'évaluation du RCVG avec les équations de risque:

1. Faible : < 10% Framingham; < 1% SCORE
2. Modéré: 10-20% Framingham; 1-5% SCORE
3. Elevé: > 20% Framingham; > 5% SCORE

## ♥ Estimation du risque cardiovasculaire global à 10 ans

Cardio

Veillez remplir tous les champs suivants pour calculer le risque cardiovasculaire global à 10 ans :

Date : 14.02.2013

Nom :

Sexe :  Homme  Femme

Age :

Cholestérol  g/l :   
(1.0 à 5.0 g/l ou 2.6 à 12.9 mmol/l)

HDL-cholestérol  g/l :   
(0.1 à 2 g/l ou 0.26 à 5.2 mmol/l)

TA systolique (mmHg) :   
(80 à 300 mmHg)

Tabac :  Oui  Non

Traitement anti HTA :  Oui  Non

Diabétique :  Oui  Non

Risque lié au pays (\*) :  fort  faible

Calculer

# 1) Comment estimez vous le risque CV de cette femme ?

1. **Faible** : < 10% Framingham; < 1% SCORE:  
6.6% (Framingham) vs 4.6% référence;  
0.5% SCORE

1. Modéré: 10-20% Framingham; 1-5% SCORE

2. Elevé: > 20% Framingham; > 5% SCORE

## Estimation du risque cardio-vasculaire à 10 ans selon D'Agostino et Score

Date : 14/02/2013

**Madame**

Age : 52 ans

Risque lié au pays : Faible

Cholestérol total : 281 mg/dl

HDL-cholestérol : 63 mg/dl

TA systolique : 128 mmHg

HTA traitée : Non

Tabac : Non

Diabète : Non

---

### Risque à 10 ans selon **D'Agostino**

Morbidité et mortalité CV

*(population d'étude américaine)*

**Patient : 6.6 %**

Référence : 4.6 % (nota1)

Le risque est considéré élevé si >20%

### Risque à 10 ans selon **SCORE**

Mortalité CV uniquement

*(population d'étude européenne)*

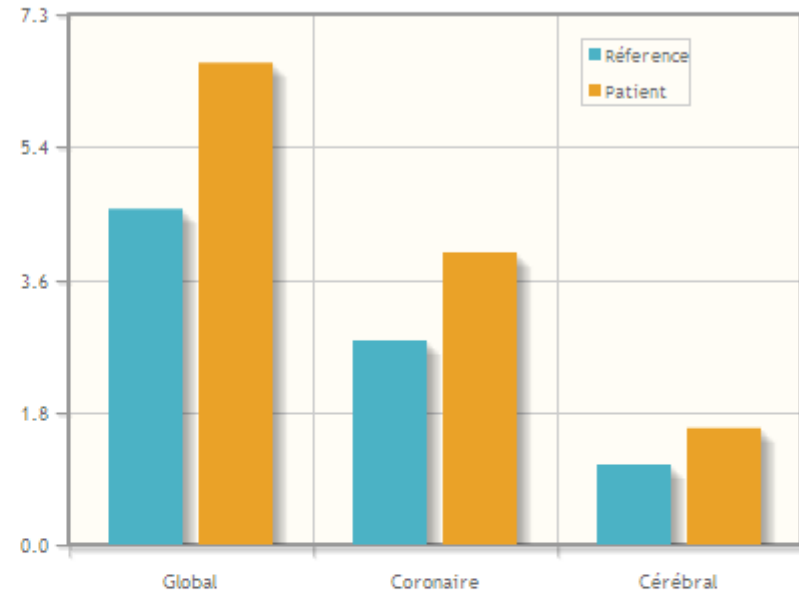
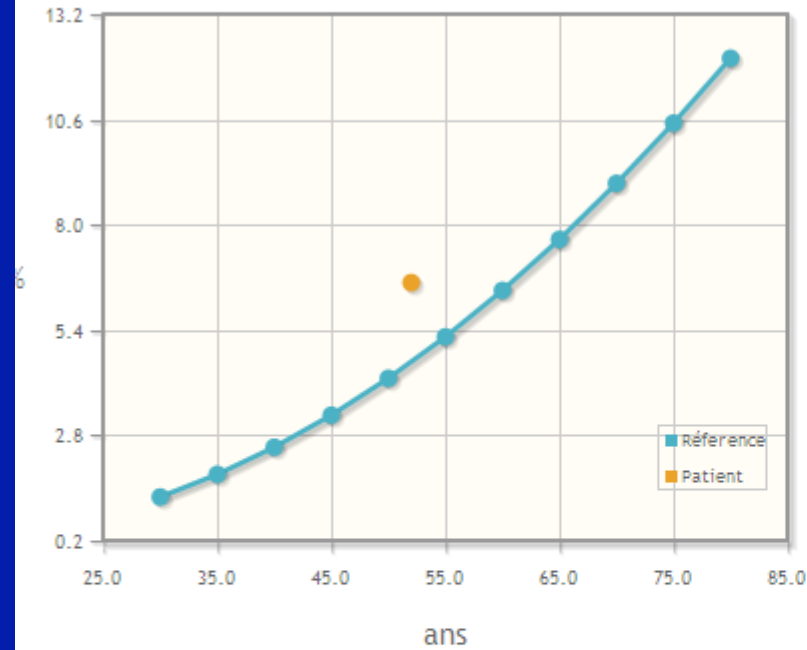
**Patient : 0.5 %**

(diabète non pris en compte dans Score)

Le risque est considéré élevé si > 5%

Pour la population française, le risque indiqué par D'Agostino doit être divisé par 2 environ (Laurier 1994, Vergnaud 2008 , Empana 2003)

## Risque CV à 10 ans selon D'agostino



### Bénéfices liés au contrôle des facteurs de risque

La normalisation du cholestérol réduit le risque de **25 %**

La normalisation de la tension réduit le risque de **6 %**

**Dans tous les cas, une alimentation équilibrée (régime méditerranéen)  
et une pratique physique régulière sont recommandées.**

## 2) Quelle est votre attitude initiale vis-à-vis de cette hypercholestérolémie ?

1. Rassurer la patiente et lui conseiller les ouvrages des Dr de Lorgeril & Even
2. Des conseils d'équilibre alimentaire et pas de traitement médicamenteux
3. Des conseils d'équilibre alimentaire + une statine dose faible
4. Recontrôler le bilan lipidique



## 2) Quelle est votre attitude initiale vis-à-vis de cette hypercholestérolémie ?

1. Rassurer la patiente et lui conseiller les ouvrages des Dr de Lorgeril & Even
2. Des conseils d'équilibre alimentaire et pas de traitement médicamenteux
3. Des conseils d'équilibre alimentaire + une statine dose modérée
4. Recontrôler le bilan lipidique

# Le mode de vie qui protège des maladies cardio-vasculaires... et d'autres maladies !

---

- Manger sain
  - Faire de l'exercice quotidiennement  
ou > 3 fois 30 mn/ semaine
  - Ne pas fumer
  - Eviter l'excès de poids (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>)
-

# Etude PREDIMED

*Feb 25, 2013 (Epub ahead of print)*

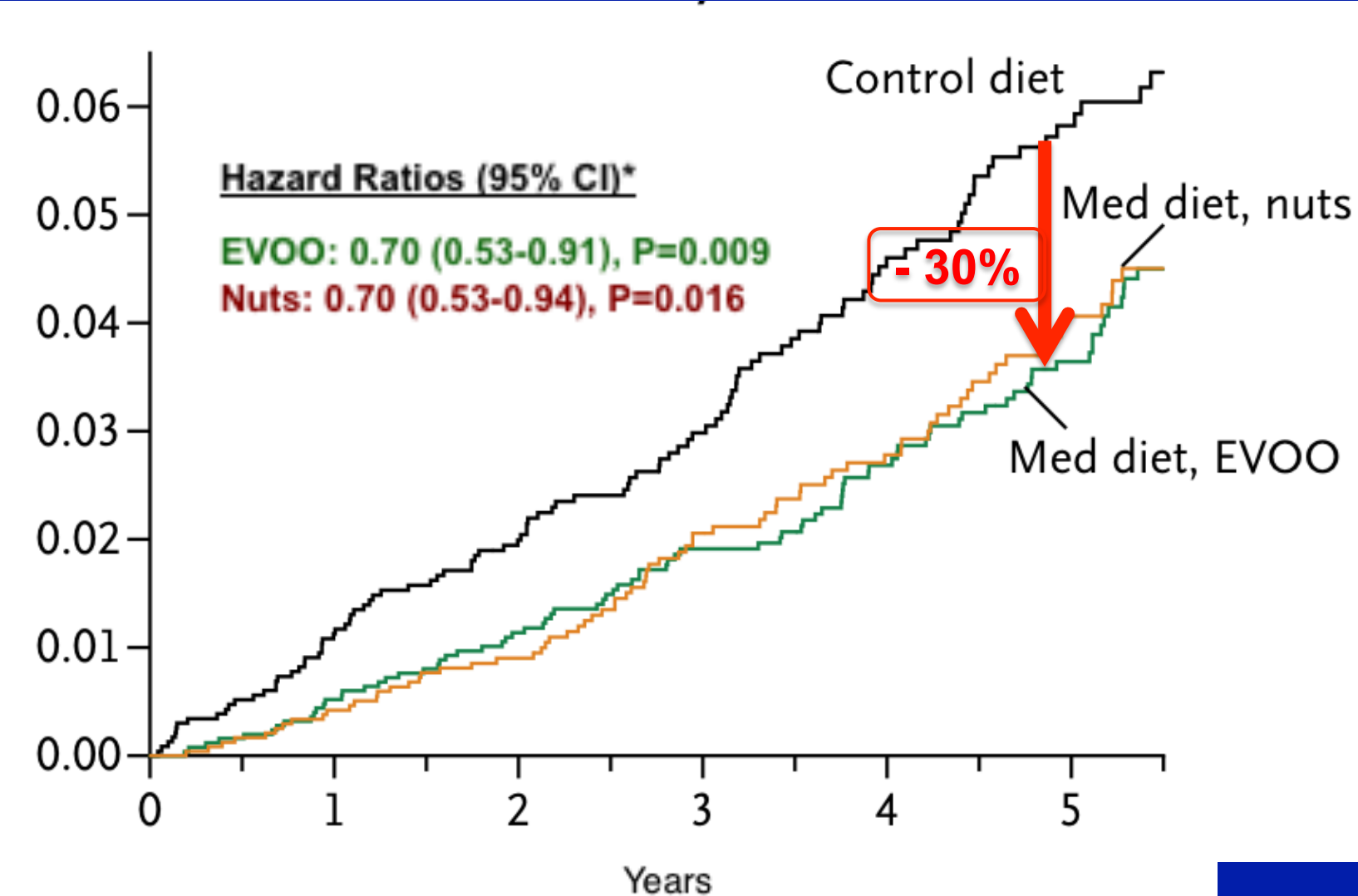
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

Ramón Estruch, M.D., Ph.D., Emilio Ros, M.D., Ph.D., Jordi Salas-Salvadó, M.D., Ph.D., Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Arós, M.D., Ph.D., Enrique Gómez-Gracia, M.D., Ph.D., Valentina Ruiz-Gutiérrez, Ph.D., Miquel Fiol, M.D., Ph.D., José Lapetra, M.D., Ph.D., Rosa Maria Lamuela-Raventós, D.Pharm., Ph.D., Lluís Serra-Majem, M.D., Ph.D., Xavier Pintó, M.D., Ph.D., Josep Basora, M.D., Ph.D., Miguel Angel Muñoz, M.D., Ph.D., José V. Sorlí, M.D., Ph.D., José Alfredo Martínez, D.Pharm, M.D., Ph.D., and Miguel Angel Martínez-González, M.D., Ph.D., for the PREDIMED Study Investigators\*

# Réduction de 30% des événements CV majeurs (IDM, AVC, DC cardiovasc)



**Number at risk**

Control group	2450	2268	2020	1583	1268	946
MeDiet+EVOO	2543	2486	2320	1987	1687	1310
MeDiet+Nuts	2454	2343	2093	1657	1389	1031

**3) Si vous ne décidez pas de traitement médicamenteux, quelle valeur limite proposeriez vous pour rediscuter ce choix ?**

1. Cholestérol total 3 g/l
2. Cholestérol total 3,5 g/l
3. LDL-Cholestérol total 1,9 g/l
4. LDL-Cholestérol total 2,2 g/l
5. LDL-Cholestérol total 2,5 g/l

**3) Si vous ne décidez pas de traitement médicamenteux, quelle valeur limite proposeriez vous pour rediscuter ce choix ?**

1. Cholestérol total 3 g/l
2. Cholestérol total 3,5 g/l
3. LDL-Cholestérol total 1,9 g/l
4. LDL-Cholestérol total 2,2 g/l
5. LDL-Cholestérol total 2,5 g/l

# Nouvelles recommandations de l'EAS et de l'ESC sur la prise en charge des dyslipidémies

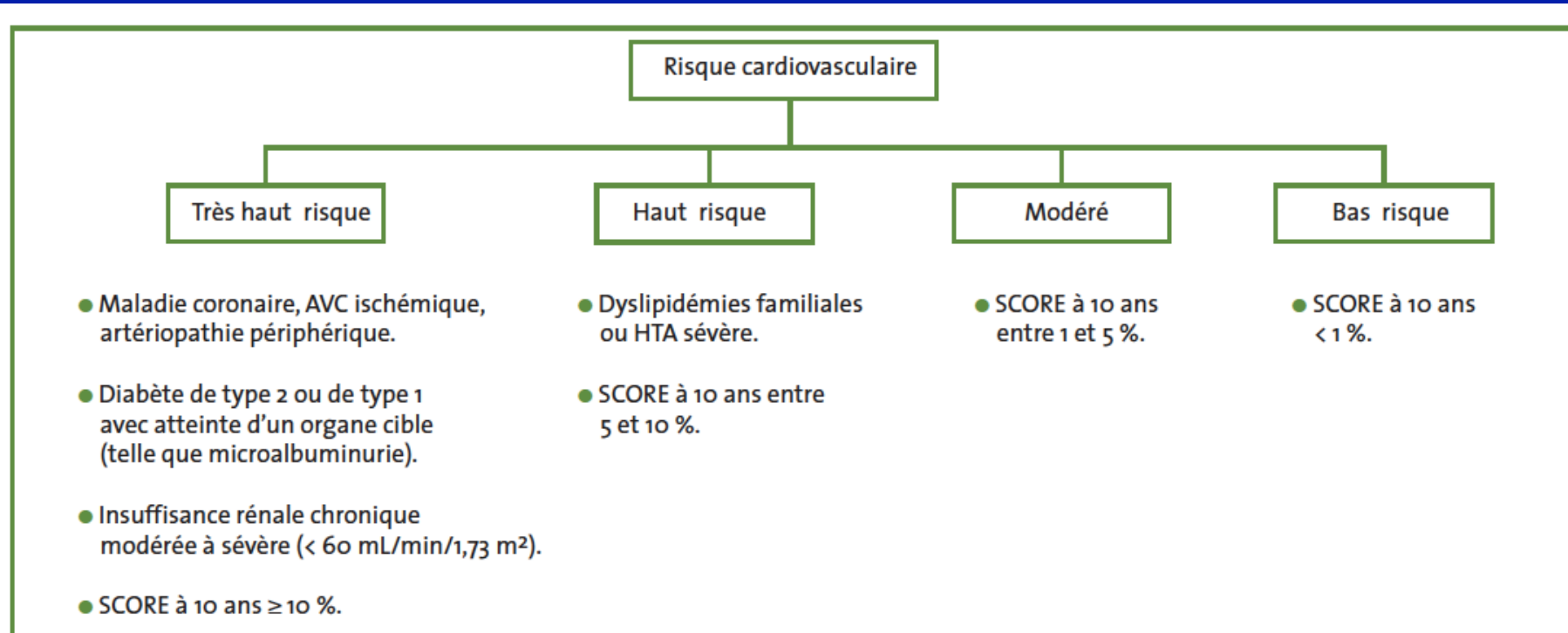
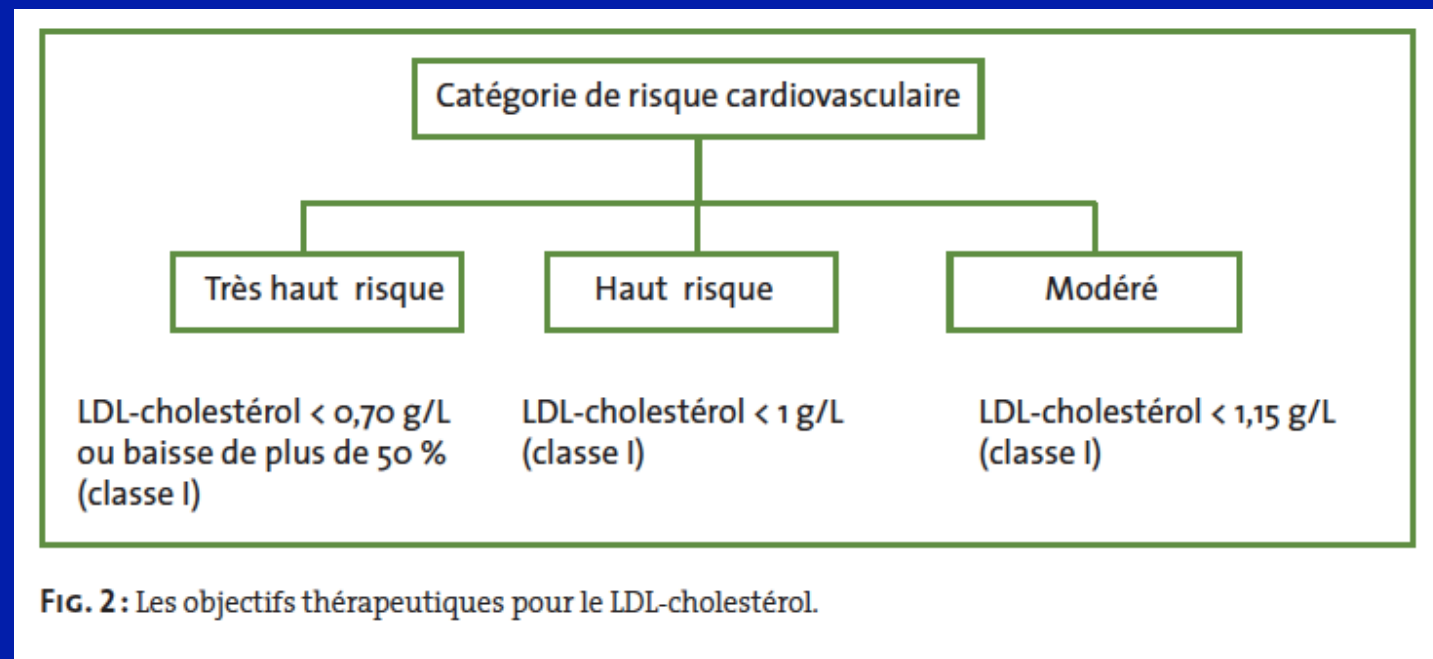


FIG. 1: Les 4 catégories de patients à risque cardiovasculaire.

# Nouvelles recommandations de l'EAS et de l'ESC sur la prise en charge des dyslipidémies (2011-2012)

- Un traitement médicamenteux peut être considéré si LDLc > 1,90 g/l sous diététique quel que soit le risque.





## 4) Autorisez vous le THM ?

1. Oui
2. Non
3. En association à statine
4. En association à aspirine
5. Sous surveillance du bilan lipidique

## 4) Autorisez vous le THM ?

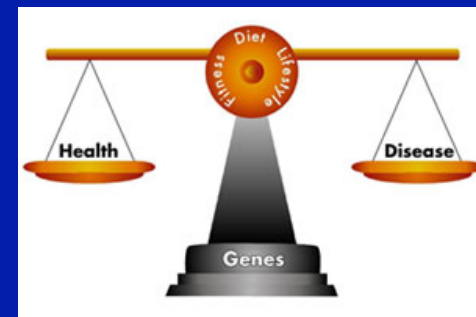
1. Oui
2. Non
3. En association à statine
4. En association à aspirine
5. Sous surveillance du bilan lipidique

# THM et risque artériel: Recommandations AFSSAPS

- La présence d' un FdR CV modéré et isolé (hypercholestérolémie, HTA, tabac) ne constitue pas une CI majeure et permanente à la prescription d' un THM.
- Chez les femmes à bas risque cardio ou cérébro vasculaire, le sur-risque CV ne justifie pas la non-prescription ou l' arrêt d' un THM qui aurait un bénéfice attendu d' une autre nature
- Les FdR CV doivent être pris en charge +.

# THM: mode d'emploi

- Le Rapport bénéfice/risque+++ doit être établi individuellement et réévalué annuellement
- Le THM doit être:
  - ↳ prescrit à la dose minimale efficace
  - ↳ pour la durée la plus courte possible (<5 ans?)
  - ↳ jusqu' à un âge « raisonnable » (65 ans?)
  - ↳ en privilégiant la voie d' administration trans-dermique et la progesterone naturelle
  - ↳ réévalué et adapté annuellement
- Pas de prescription systématique



## 5) Envisagez vous d' autres examens complémentaires ?

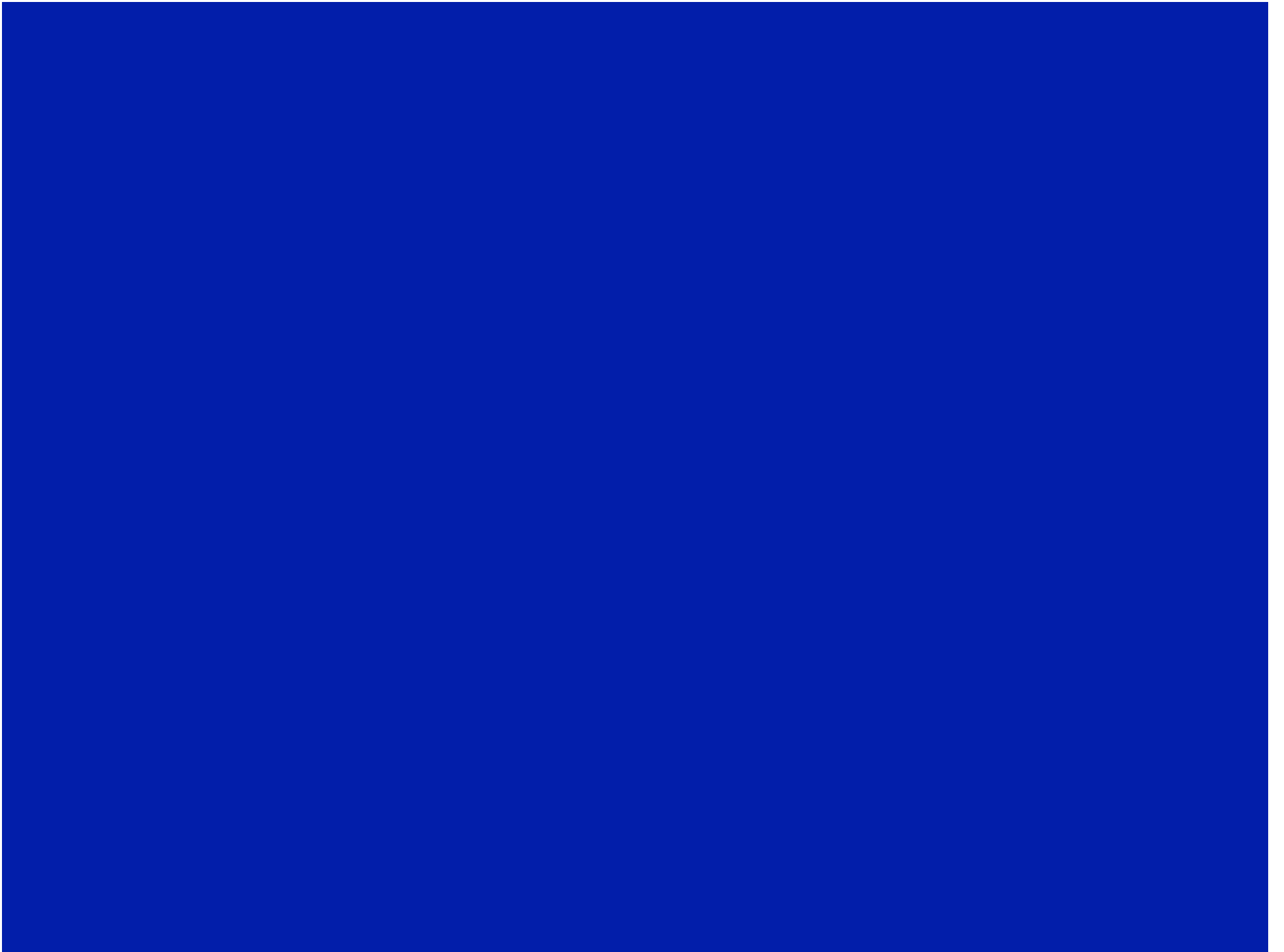
1. Non
2. Epreuve d' effort
3. MAPA
4. Echo des TSA

## 5) Envisagez vous d' autres examens complémentaires ?

1. Non
2. Epreuve d' effort *car reprise A.Physique*
3. MAPA
4. Echo des TSA

# Activité physique

- Privilégier les activités d'intensité modérée mais prolongée comme la marche rapide
- Savoir ne pas dépasser ses limites:
  - Observer la survenue de l'essoufflement
  - L'essoufflement signe le dépassement de la capacité respiratoire maximale du sujet
  - **Incapacité de parler pendant l'effort :  
il est recommandé de ralentir et même d'arrêter**
- Reprise progressive d'une activité physique sur plusieurs semaines
- Respecter les 3 phases: échauffement, effort et récupération
- S'hydrater et ne pas fumer (avant, pendant et après)





## CAS CLINIQUE – SCA

Une femme de 70 ans est hospitalisée en USIC pour un SCA. Elle présente des lésions coronaires bitronculaires et bénéficie d'une angioplastie avec stent actif de l'IVA moyenne.

### **Bilan lipidique à l'entrée:**

Cholesterol 2,25 g/l (5,8mmol/l);

TG 1,00 g/l (1,1mmol/l) ;

HDLc 0,55 g/l (1,4mmol/l) ;

LDLc 1,50 g/l (3.8mmol/l)

Parmi les thérapeutiques introduites, du Tahor 80mg est prescrit lors de son hospitalisation.

## CAS CLINIQUE - SCA

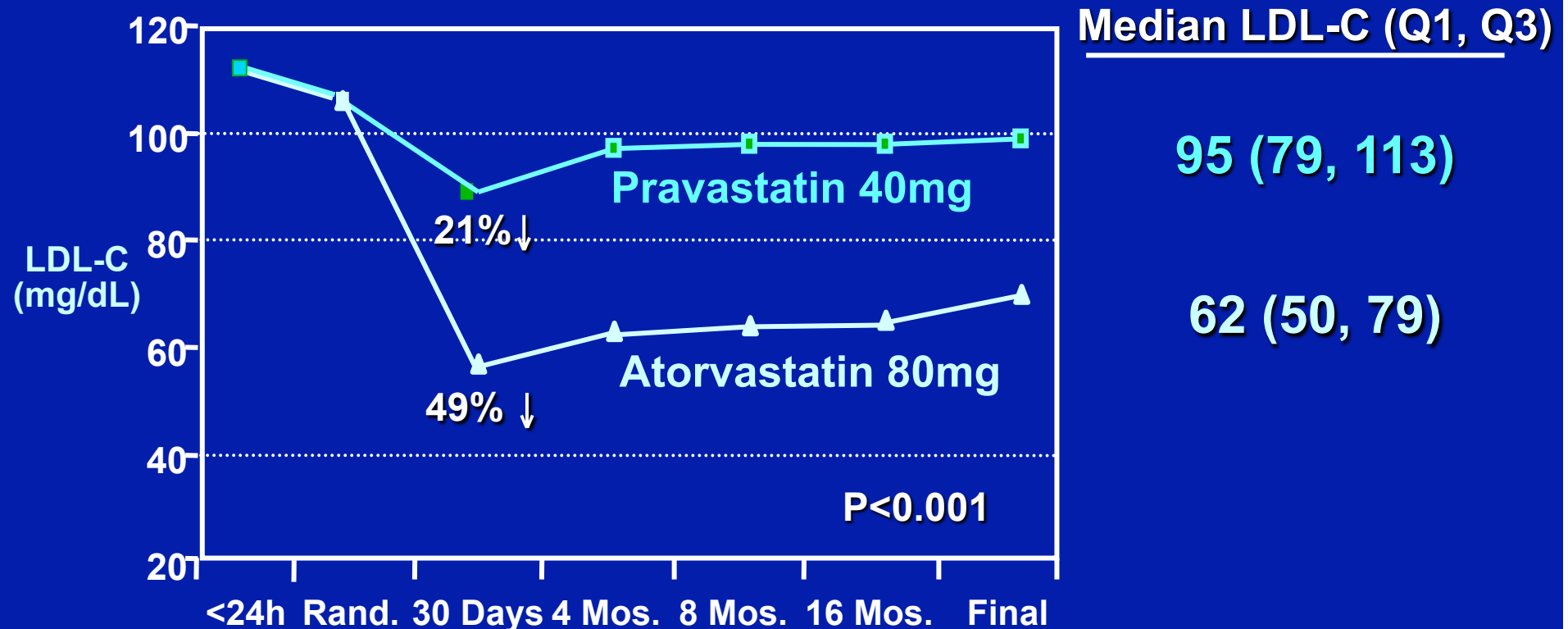
### Question 1 :

Qu'en pensez-vous ?

- A- vous auriez choisi une autre classe d'hypolipémiant
- B- vous auriez choisi une autre statine
- C- vous auriez prescrit un dosage plus faible
- D- vous n'auriez pas prescrit de traitement médicamenteux hypolipémiant d'emblée

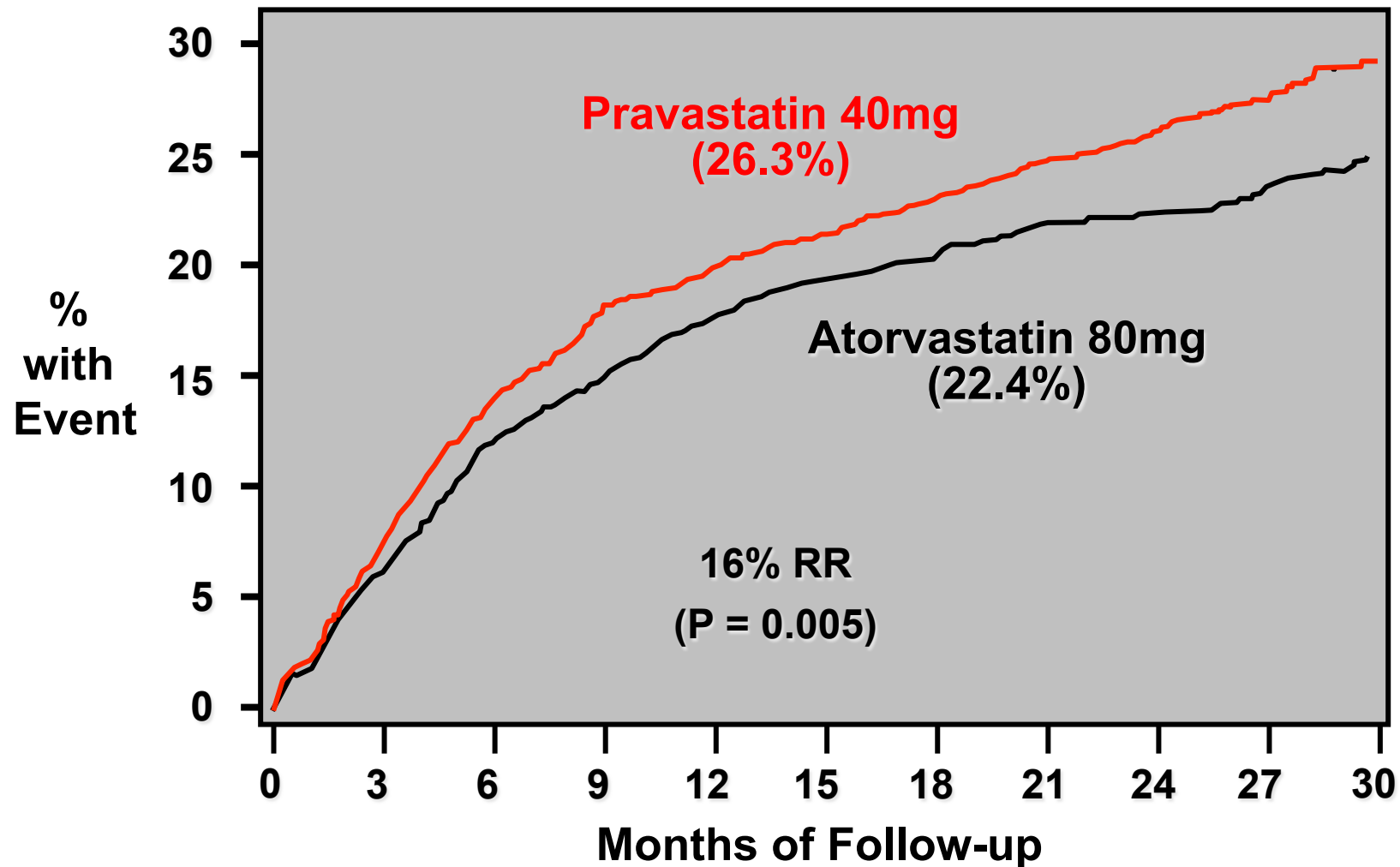
# Etude PROVE-IT

## Variations du LDL-c après SCA



- Note: Changes in LDL-C may differ from prior trials:
- 25% of patients on statins prior to ACS event
  - ACS response lowers LDL-C from true baseline

# PROVE-IT Mortalité toutes causes ou Evénement CV majeur

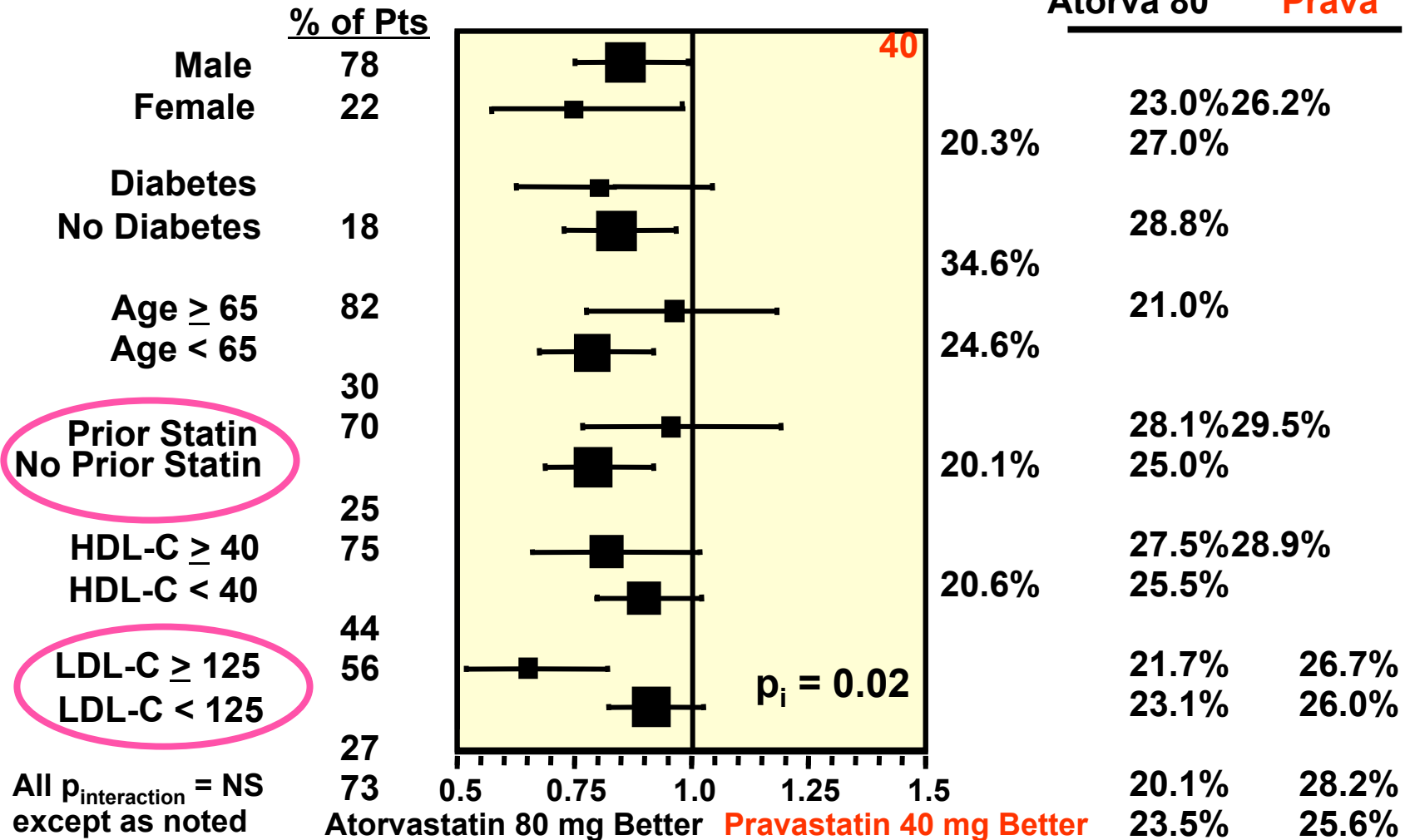




# Subgroups: Reduction in All-Cause Mortality or Major CV Events

2 Year Event Rates

Atorva 80      **Prava**



All  $p_{interaction}$  = NS  
except as noted

## CAS CLINIQUE - SCA

Vous la revoyez à 1 mois de son SCA. Elle vous décrit des douleurs musculaires diffuses inhabituelles des 4 membres.

### Question 2 :

Que faites-vous ?

- A- vous interrompez son traitement par statine
- B- vous diminuez le dosage de sa statine
- C- vous changez de statine
- D- vous continuez son traitement sans modification
- E- vous prescrivez un autre traitement hypolipémiant
- F- vous dosez les CPK

## Post SCA: Cas general ; sujet < 75 ans ; pas de risque particulier d'intolérance (Cf.)

---

- Atorvastatine 80 mg/j pendant 1 an dès J1
- Bilan à 3 mois : EAL, Transaminases
- Objectif général LDL < 0.7 g/l (surtout sujet jeune, maladie coronaire sévère, évolutive, hypoHDL < 0.4 g/l ou Lp(a) élevée (> 75 nmol/l) ;
- Objectif peut être nuancé (LDL-c < 1 g/l) si sujet > 65-70 ans, atteinte peu sévère ; autre FDR modifiable (tabac...) au 1<sup>er</sup> plan...
- Réduire posologie (Atorva 10-40 mg ou Prava 40 mg) si LDL-c < 0.5 g/l (1.3 mmol/l) à 3 mois
- Association possible Ezetimibe 10 mg à 3 mois si réponse LDL insuffisante (> 0.7 à 1 g/l selon les cas). *Mais nécessite demande accord préalable de CPAM (idem pour Inegy)...*

# Sujets avec risque majoré d'intolérance

## ➤ Quelle condition à risque ?

- ✓ Age > 75 ans
- ✓ Femme avec faible masse musculaire
- ✓ Insuffisance rénale ou hépatique
- ✓ Notion d'atcd d'atteinte ou intolérance musculaire personnelle ou familiale
- ✓ Dysthyroïdie
- ✓ Interactions médicamenteuses potentielles; excès d'alcool.

## ➤ Conduite

- ✓ Envisager posologie réduite au cas par cas et selon les paramètres lipidiques initiaux : Atorvastatine 10-40 mg ; Pravastatine 20-40 mg...
- ✓ Doser aussi les CPK à 2-3 mois



Sous Tahor 10mg par jour, les douleurs ont disparu.  
Le bilan lipidique (à 3 mois) montre :

## Atorvastatine 10

CT: 1,86 g/l (4,8 mmol/l)  
TG: 0,92 g/l (1,0 mmol/l)  
HDLc: 0,53 g/l (1,4 mmol/l)  
LDLc: 1,15 g/l (3,0 mmol/l)  
*[= - 23% / bilan initial ]*

## Rappel (bilan initial)

CT 2,25 g/l (5.8mmol/l);  
TG 1,00 g/l (1,1mmol/l) ;  
HDLc 0,55 g/l (1,4mmol/l) ;  
LDLc 1,50 g/l (3,8mmol/l)

## CAS CLINIQUE - SCA

Question 3 :

Qu'en pensez-vous ?

- A- Sous-estimation du bilan initial
- B- Mauvais repondeur à la statine
- C- Mauvaise observance du traitement
- D- Hyperlipidémie secondaire
- E- Toutes les réponses possibles

# Effet des traitements hypolipémifiants

	<u>HDL-C</u>	<u>Triglycerides</u>	<u>LDL-C</u>
Fibrates	↑ 10-25%	↓ 20-50%	↓ 5-20%
Statines	↑ 5-15%	↓ 10-45%	↓ 20-60%
Resines	↑ 3-5%	↑ 0-20%	↓ 20%
Ezetimibe	↑ 2-8%	↓ 5-10%	↓ 20%
Niaspan LP	↑ 15-35%	↓ 20-40%	↓ 5-25%

## CAS CLINIQUE - SCA

Question 4 :

Que faites-vous?

- A- Vous ne modifiez pas son traitement
- B- Vous augmentez le Tahor à 20mg
- C- Vous associez de l'Ezetrol 10mg
- D- Vous remplacez le Tahor par Inegy 10/20 mg

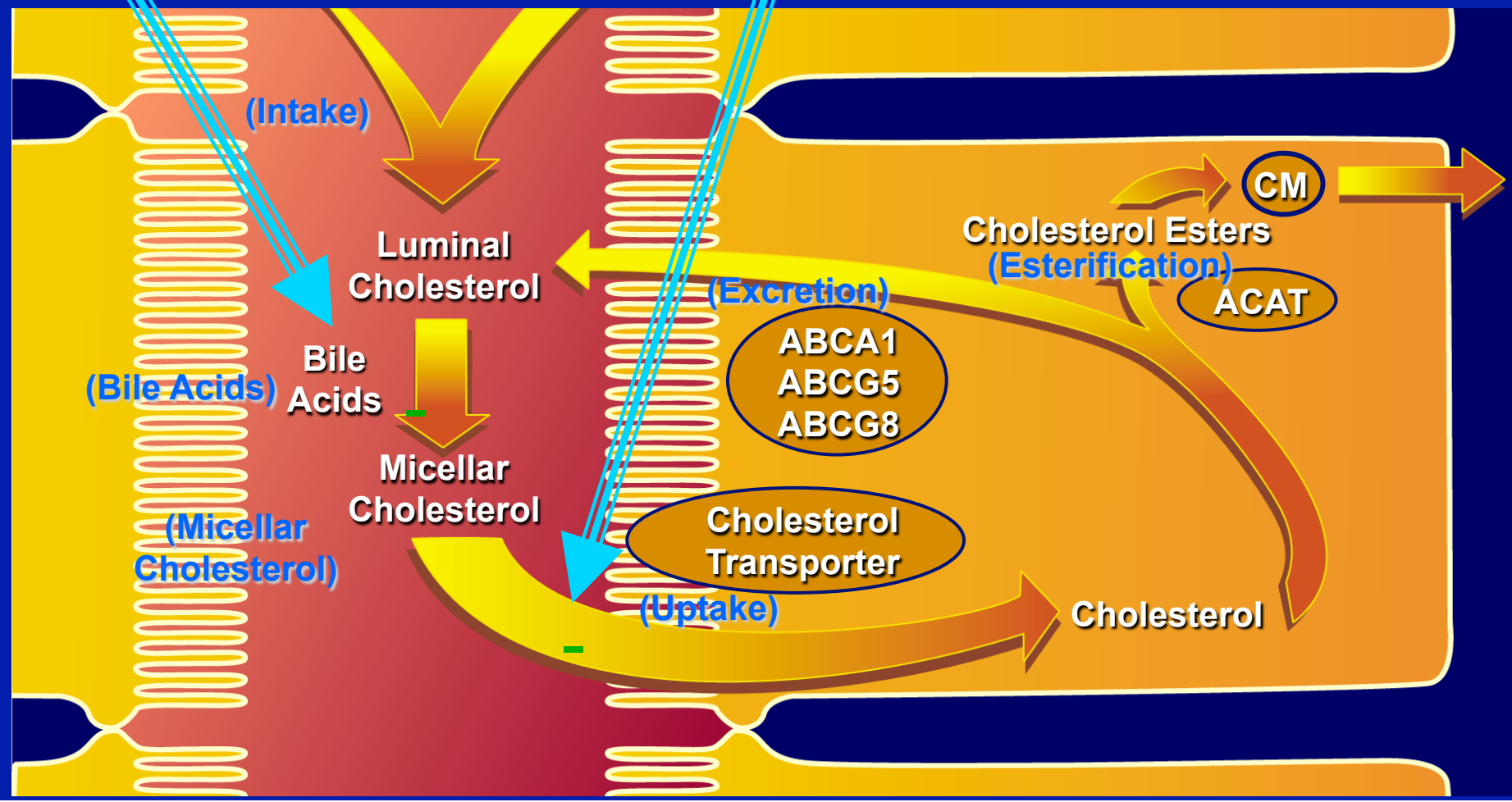
# Absorption intestinale du cholestérol

Phytostérols  
Résines

Ezetimibe

Dietary Cholesterol 1/4 | Biliary Cholesterol 3/4

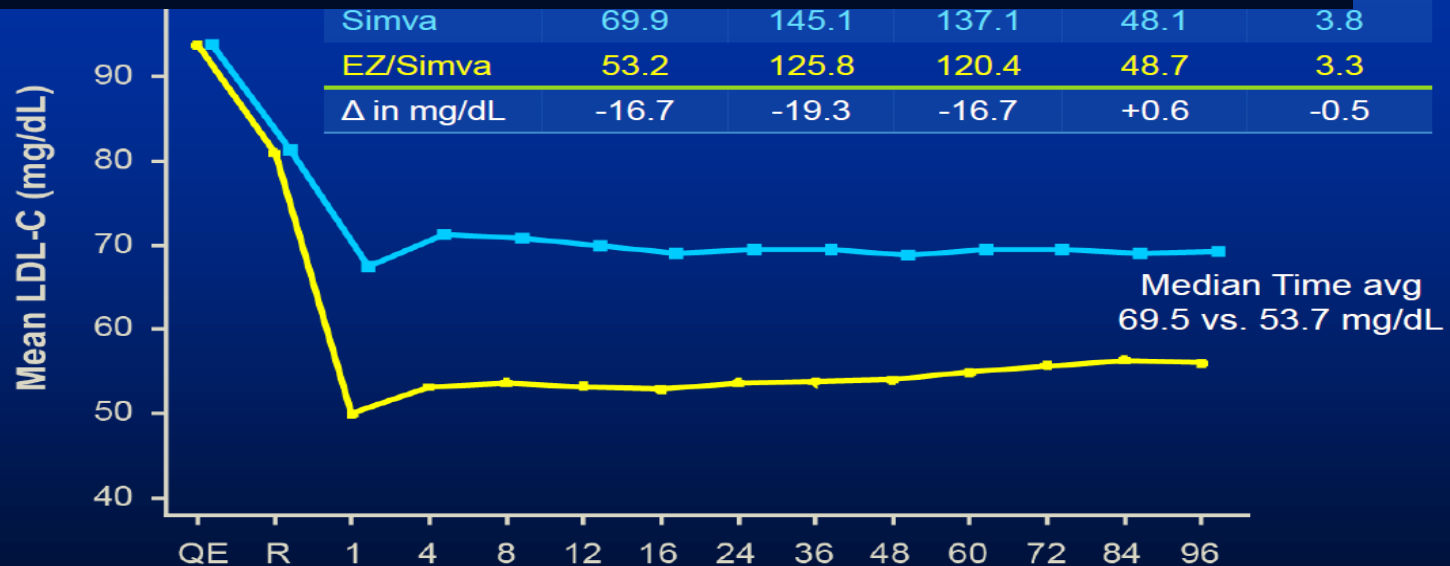
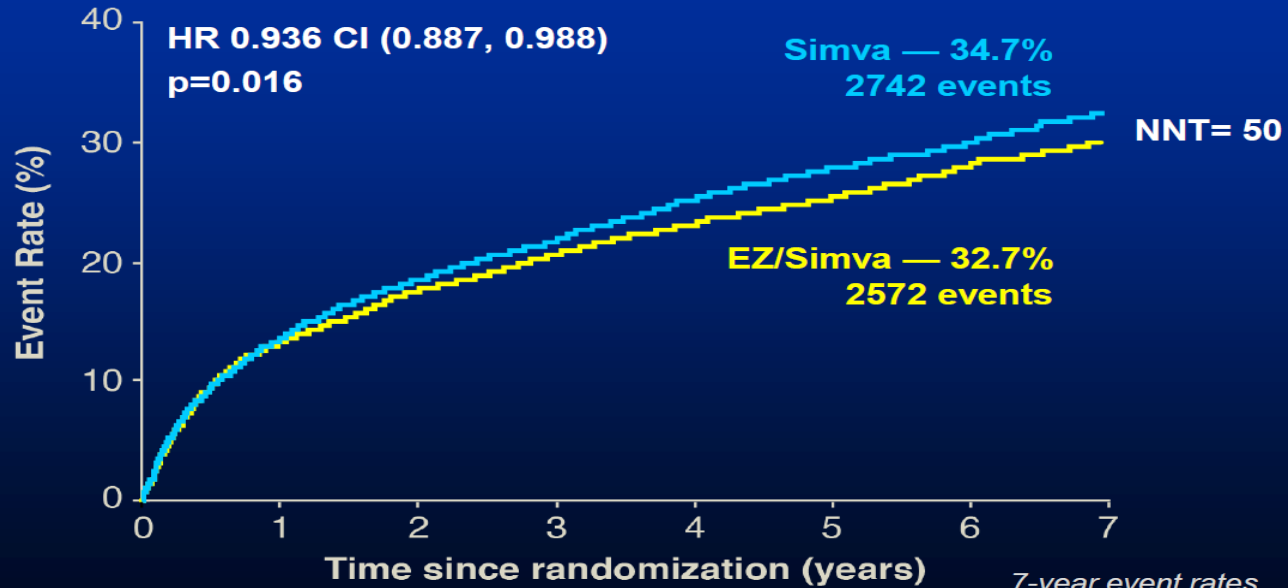
Intestinal Epithelial Cell



# Primary Endpoint — ITT



Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



Clin 2

Une hypercholestérolémie importante est découverte chez un homme de 45 ans lors d'un bilan systématique.

Son père, hypercholestérolémique, a eu un IDM à 52 ans, et une sœur a également une hypercholestérolémie sévère. Les autres facteurs de risque sont un tabagisme de l'ordre de 10 cigarettes par jour et une sédentarité.

Le patient est asymptomatique, son examen clinique CV (PA 120/72) et son ECG sont normaux. Il n'y a pas de dépôt lipidique extravasculaire décelé.

Bilan :

CT	3.14 g/l
HDL-C	0.41 g/l
TG	1.95 g/l
LDL-C	2.34 g/l

## CAS CLINIQUE N° 2

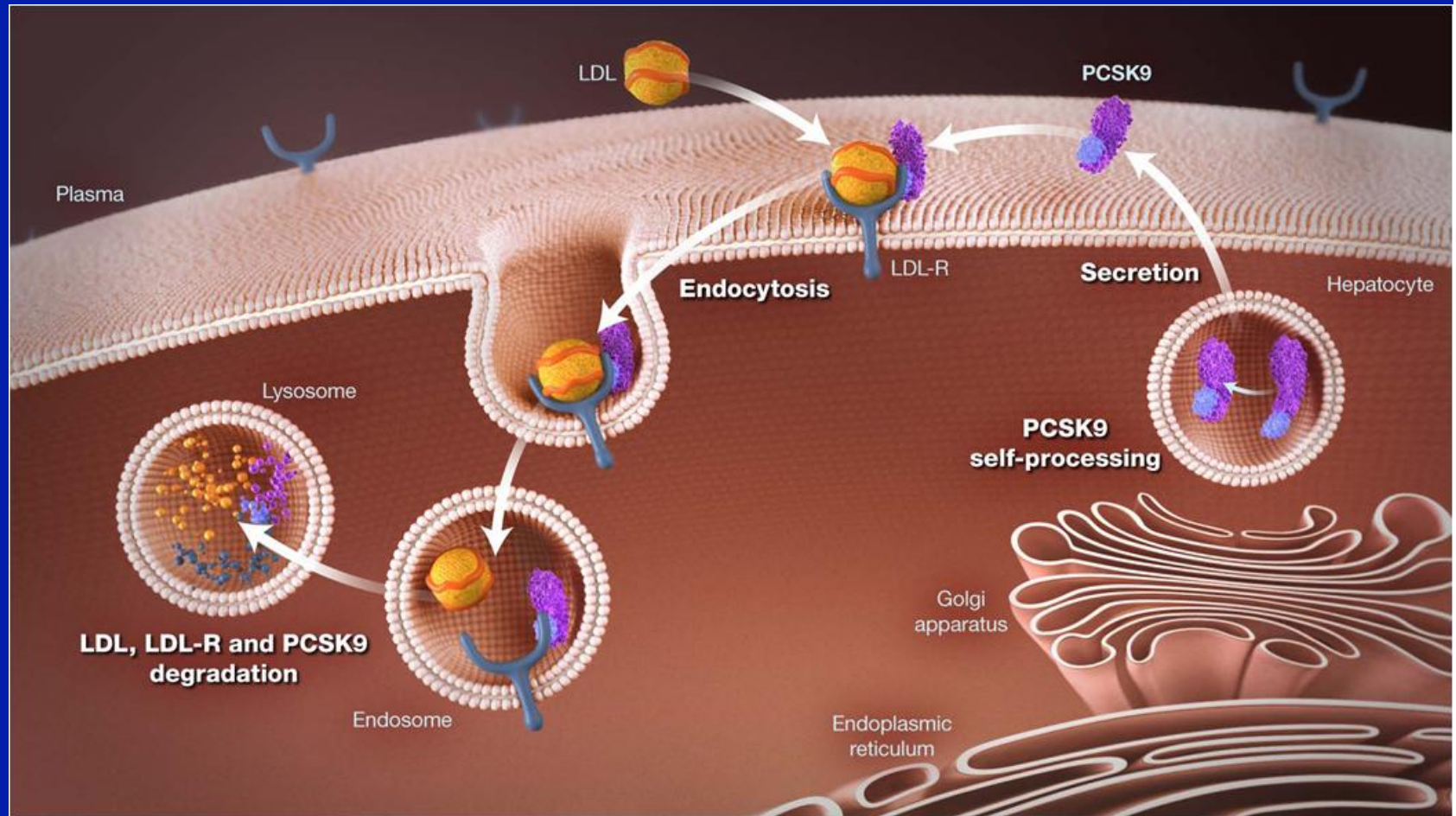
### Question 1 :

Quel est le diagnostic le plus vraisemblable ?

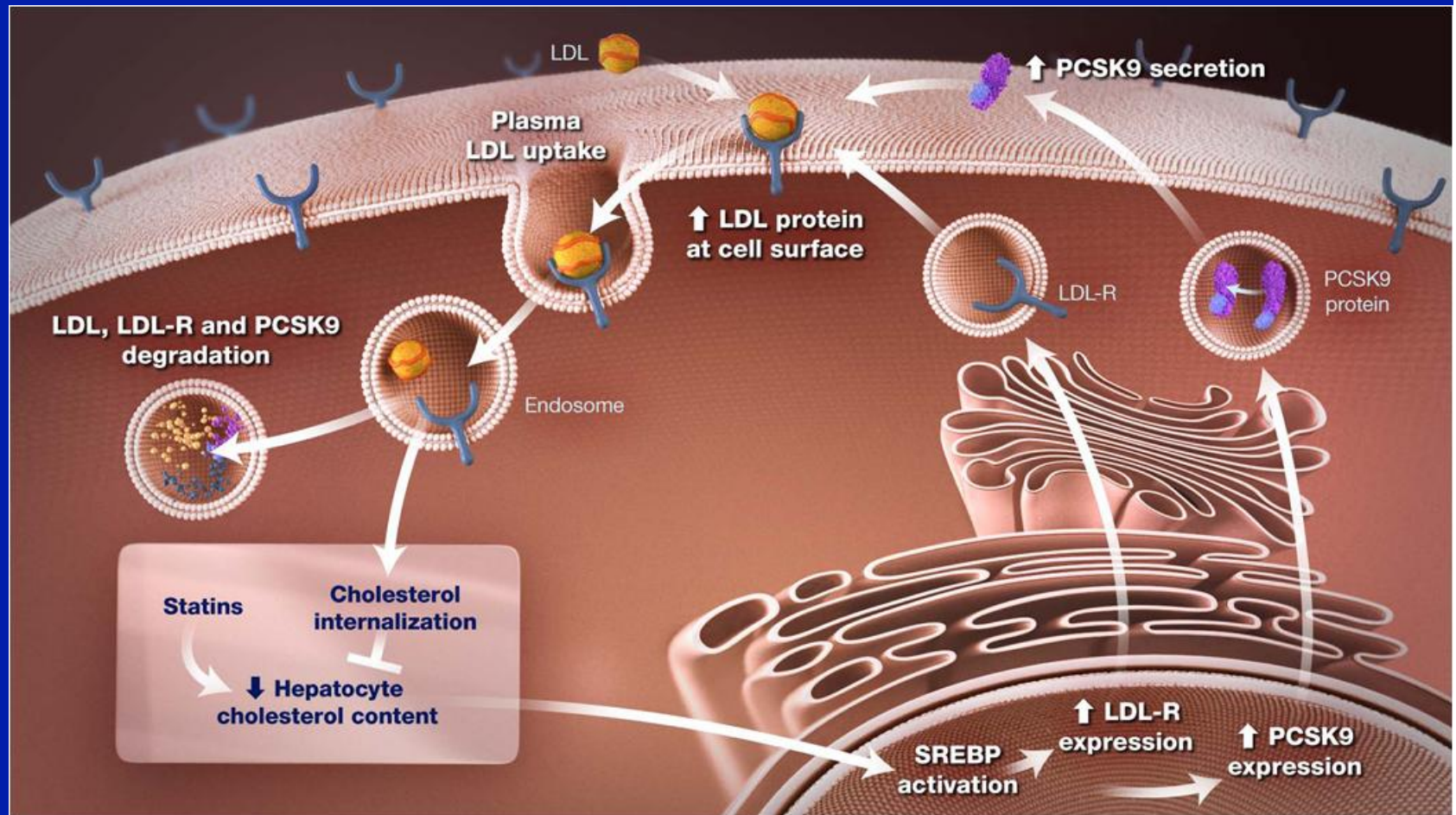
1. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote par déficit en LDL récepteurs
2. Hypercholestérolémie familiale due à une mutation de l'apoB 3500
3. Hyperlipidémie combinée familiale
4. Hypercholestérolémie commune polygénique



# Expression hépatique des récepteurs au LDL et régulation par la protéine PCSK9



# Les statines augmentent à la fois l'expression des récepteurs au LDL et l'expression du PCSK9



## 2 formes d'Hypercholestérolémie Familiale



**Homozygote**

**1 / 1 000 000<sup>1</sup>**

**~ 65 sujets<sup>2</sup>** 

**Hétérozygote**

**1 / 500<sup>1</sup>**

**~ 130 000 sujets<sup>2</sup>** 

# Biologie

- ▶ L'HF est une hypercholestérolémie pure (type IIa – classification de Frederickson).

## Forme Homozygote

- ▶ LDL-c entre 6 à 8 fois la normale<sup>1</sup>
- ▶  $6 < \text{LDL-c} < 12 \text{ g/l}^1$   
↔  $15 < \text{LDL-c} < 30 \text{ mmol/l}$
- ▶ Triglycérides normaux<sup>3-4</sup>

## Forme Hétérozygote

- ▶ LDL-c au moins 2 fois la normale<sup>2</sup>
- ▶  $1,9 < \text{LDL-c} < 4,0 \text{ g/l}^2$   
↔  $4,9 < \text{LDL-c} < 10,0 \text{ mmol/l}$
- ▶ Triglycérides normaux<sup>3-4</sup>

- ▶ Les taux de Lp(a) chez les patients HF sont souvent élevés, notamment chez les patients les plus atteints par les complications cardio-vasculaires<sup>5</sup>.

1. Luc *et al.* *Presse Med.* 2011; 40(2) : 138-150.

2. Civeira *et al.* *Atherosclerosis*. 2004; 173 : 55-68.

3. van Aalst-Cohen *et al.* *Seminars in Vascular Medicine*. 2004; 4(1) : 31-41.

4. Catapano *et al.* *Atherosclerosis*. 2011; 217S : S1-S44.

5. Nenseter *et al.* *Atherosclerosis*. 2011 ; 216(2) : 426-433.

# Xanthomes

Xanthomes au niveau des tendons d'Achille<sup>1</sup>



Xanthomes tubéreux (HFho)<sup>3</sup>



Xanthomes au niveau des extenseurs des doigts<sup>2</sup>



# Score diagnostique DUTCH

**80% des sujets atteints d'HF ne seraient pas diagnostiqués<sup>1</sup>.**

► Il existe un score diagnostique permettant de caractériser la forme familiale d'hypercholestérolémie.

**Un LDL-c > 1,90 g/l associé à un antécédent cardiovasculaire doit faire penser à une HF<sup>1</sup>**

## Score Dutch-MEDPED

Score

### Histoire familiale

Accident cardiovasculaire prématuré chez un apparenté de 1<sup>er</sup> degré

1

Apparenté de 1<sup>er</sup> degré avec un taux de LDL-c > 95<sup>e</sup> percentile

1

Apparenté de 1<sup>er</sup> degré avec xanthome(s) +/- arc cornéen

2

Enfant(s) de moins de 18 ans avec un taux de LDL-c > 95<sup>e</sup> percentile

2

### Histoire personnelle

Coronaropathie prématurée

2

Accident vasculaire périphérique ou cérébrovasculaire prématuré

1

### Signes cliniques

Xanthome(s) tendineux

6

Arc cornéen avant 45 ans

4

### Examen biologique / bilan sanguin (avant traitement)

LDL-c >330 mg/dl (> 8,5 mmol/l)

8

250 mg/dl < LDL-c < 329 mg/dl (6,5-8,5 mmol/l)

5

**190 mg/dl < LDL-c < 249 mg/dl (4,9-6,5 mmol/l)**

3

155 mg/dl < LDL-c < 189 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l)

1

### Génotypage

Mutation fonctionnelle du récepteur aux LDL

8

Diagnostic

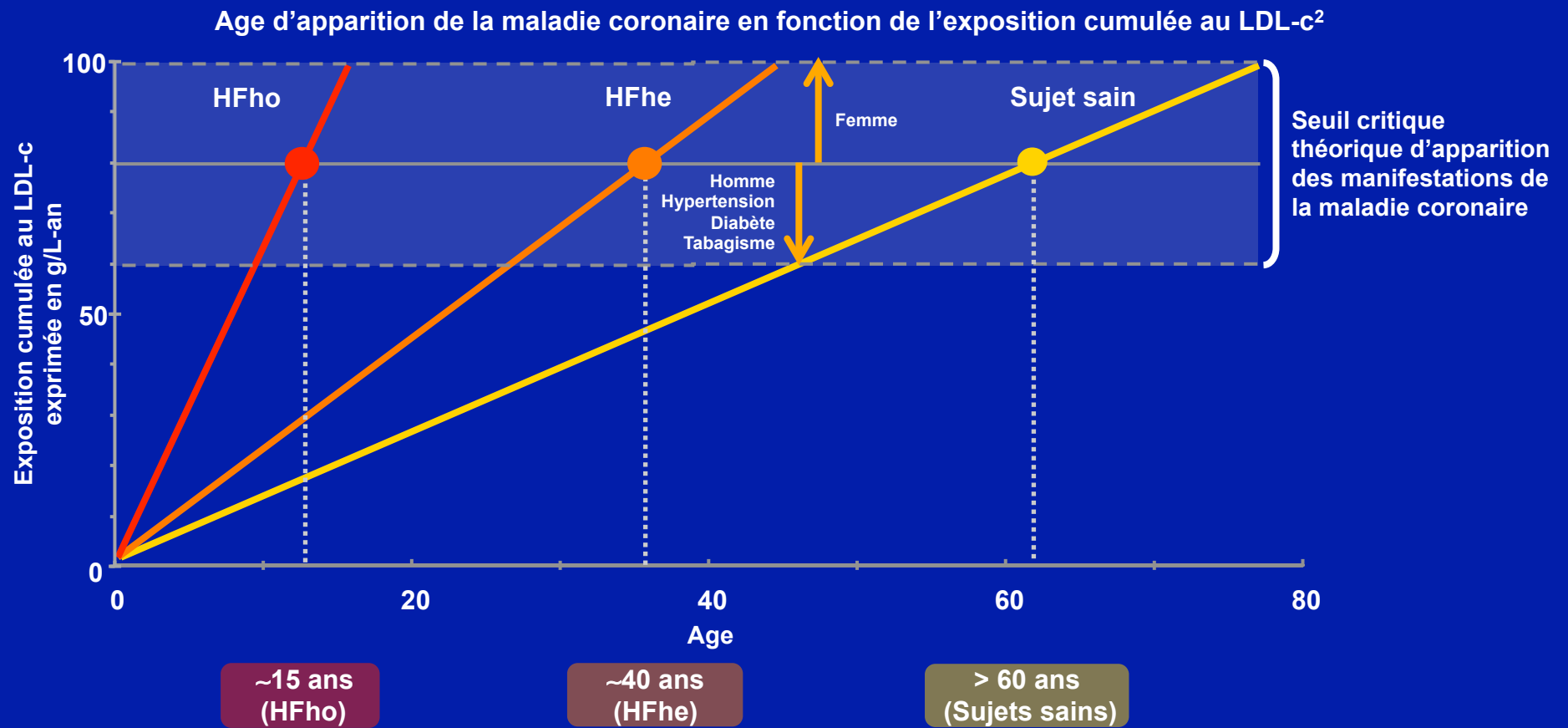
Certain  
8 points

Probable  
6-7 points

Possible  
3-5 points

# Lien entre élévation précoce du LDL-c et risque cardiovasculaire

- ▶ A taux identique de cholestérol à l'âge adulte, les sujets HF ont un risque cardiovasculaire plus élevé que les sujets atteints d'hypercholestérolémie polygénique<sup>1</sup>.

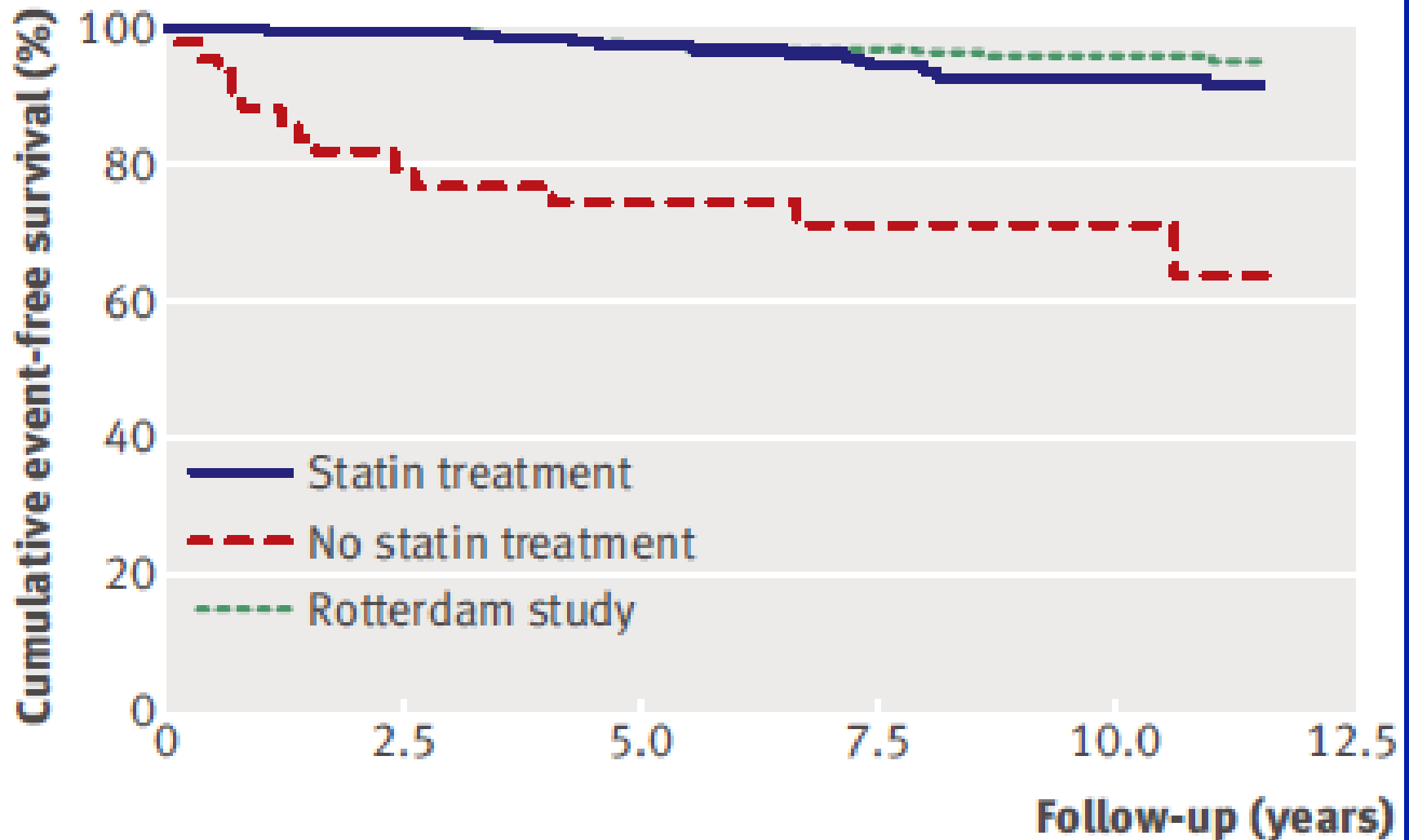


# BMJ

## Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study

Jorie Versmissen, Daniëlla M Oosterveer, Mojgan Yazdanpanah, Joep C Defesche, Dick C G Basart, Anho H Liem, Jan Heeringa, Jacqueline C Witteman, Peter J Lansberg, John J P Kastelein and Eric J G Sijbrands

BMJ





# Objectifs thérapeutiques chez les patients avec HF certaine (NSFA)

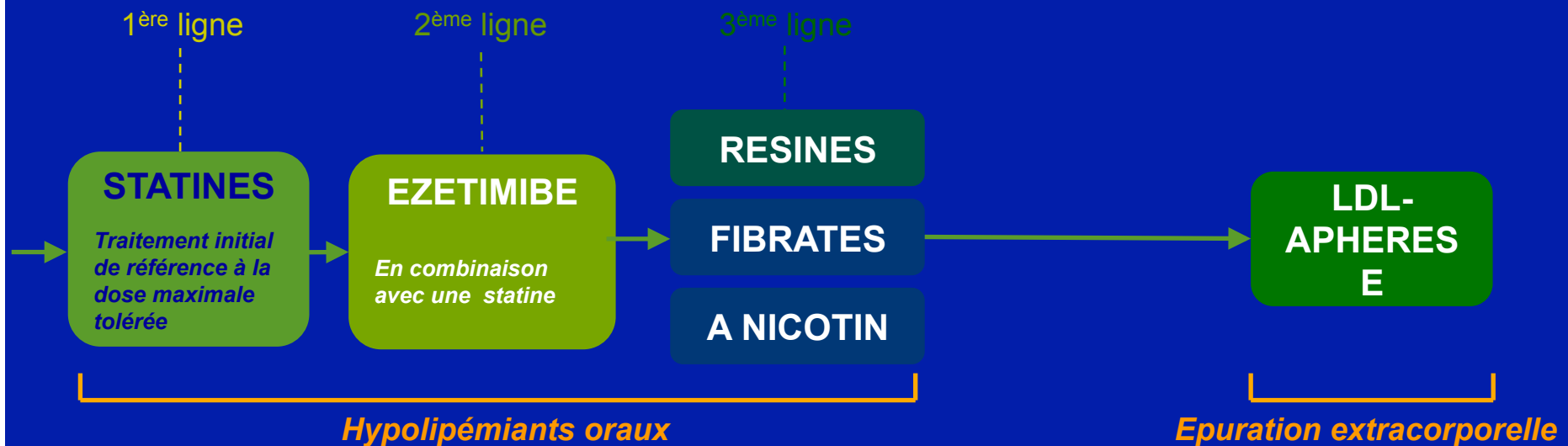
LDL-C	Catégories de patients
< 1.60 g/l	Jusqu'à 20 ans
< 1.30 g/l	Au-delà de 20 ans
< 1.00 g/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prévention secondaire *</li> <li>▪ Présence d'un facteur de risque additionnel majeur :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabète</li> <li>Tabagisme</li> <li>HDL-C &lt; 0.40 g/l</li> <li>Hypertension</li> <li>Lp(a) &gt; 500 mg/L</li> <li>Antécédents familiaux #</li> </ul> </li> <li>▪ Présence de xanthomes tendineux</li> <li>▪ Absence de traitement jusqu'à l'âge de 40 ans</li> </ul>

\* Un patient avec HF en prévention secondaire est à très haut risque de récurrence d'évènement cardiovasculaire. Un objectif LDL-C plus bas (< 0.70 g/l) est recommandé si cela est possible.

# Antécédents familiaux coronariens précoces (parent au 1<sup>er</sup> degré < 55 ans pour un homme ou < 65 ans pour une femme).

# Stratégie thérapeutique

- ▶ Pour un certain nombre de patients à haut risque CV ou présentant une dyslipidémie sévère, la monothérapie s'avère insuffisante pour atteindre les objectifs thérapeutiques recommandés<sup>1</sup>.
- ▶ Une association d'hypolipémiants est à réserver aux patients à haut risque cardiovasculaire, et, notamment aux patients ayant une HF sévère<sup>1</sup>.



## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 2 :

Quel bilan complémentaire conseillez-vous à ce patient ?

1. Test d'effort
2. Echographie carotidienne
3. Dosage de la CRP
4. Dosage de la lipoprotéine (a)
5. Aucun parmi les propositions précédentes

## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 2 :

Quel bilan complémentaire conseillez-vous à ce patient ?

1. Test d'effort
2. Echographie carotidienne
3. Dosage de la CRP
4. Dosage de la lipoprotéine (a): *1 fois (non remboursée)*
5. Aucun parmi les propositions précédentes

## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 3 :

Quelle attitude thérapeutique proposez-vous ?

Sous mesures diététiques et pravastatine 40 mg,  
le bilan lipidique de contrôle est le suivant :

*EAL actuelle*

CT 2.40 g/l  
HDL-C 0.43 g/l  
TG 1.54 g/l  
LDL-C 1.66 g/l  
(- 29%)  
*Lp(a) 520 mg/l*

*Rappel (bilan initial)*

CT 3.14 g/l  
HDL-C 0.41 g/l  
TG 1.95 g/l  
LDL-C 2.34 g/l

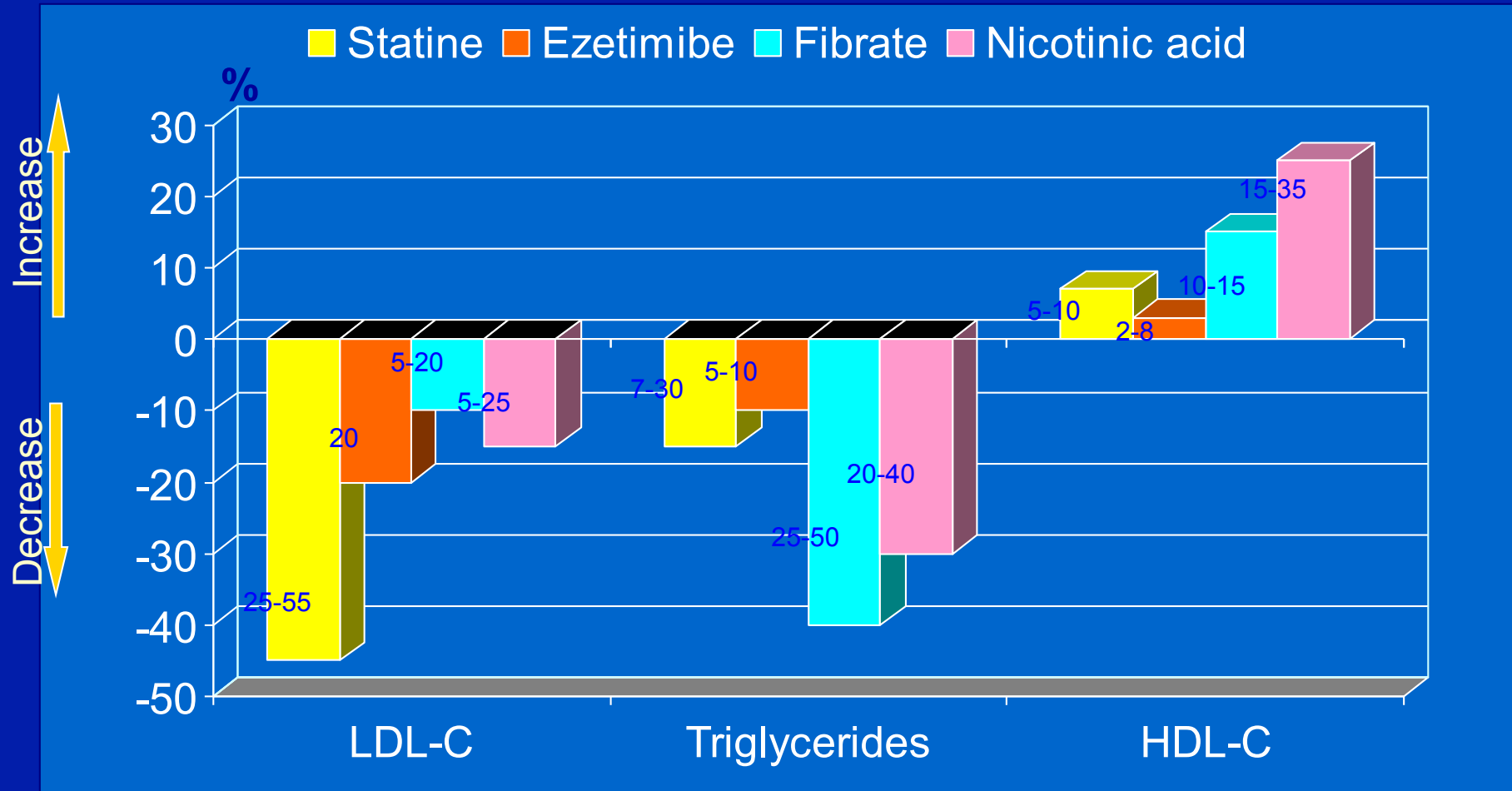
## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 4 :

Quelle attitude thérapeutique proposez-vous ?

1. Maintien du traitement inchangé
2. Modification de la statine
3. Association avec la colestyramine
4. Association avec la vitamine E
5. Association avec l'ézétimibe
6. Association à un fibraté

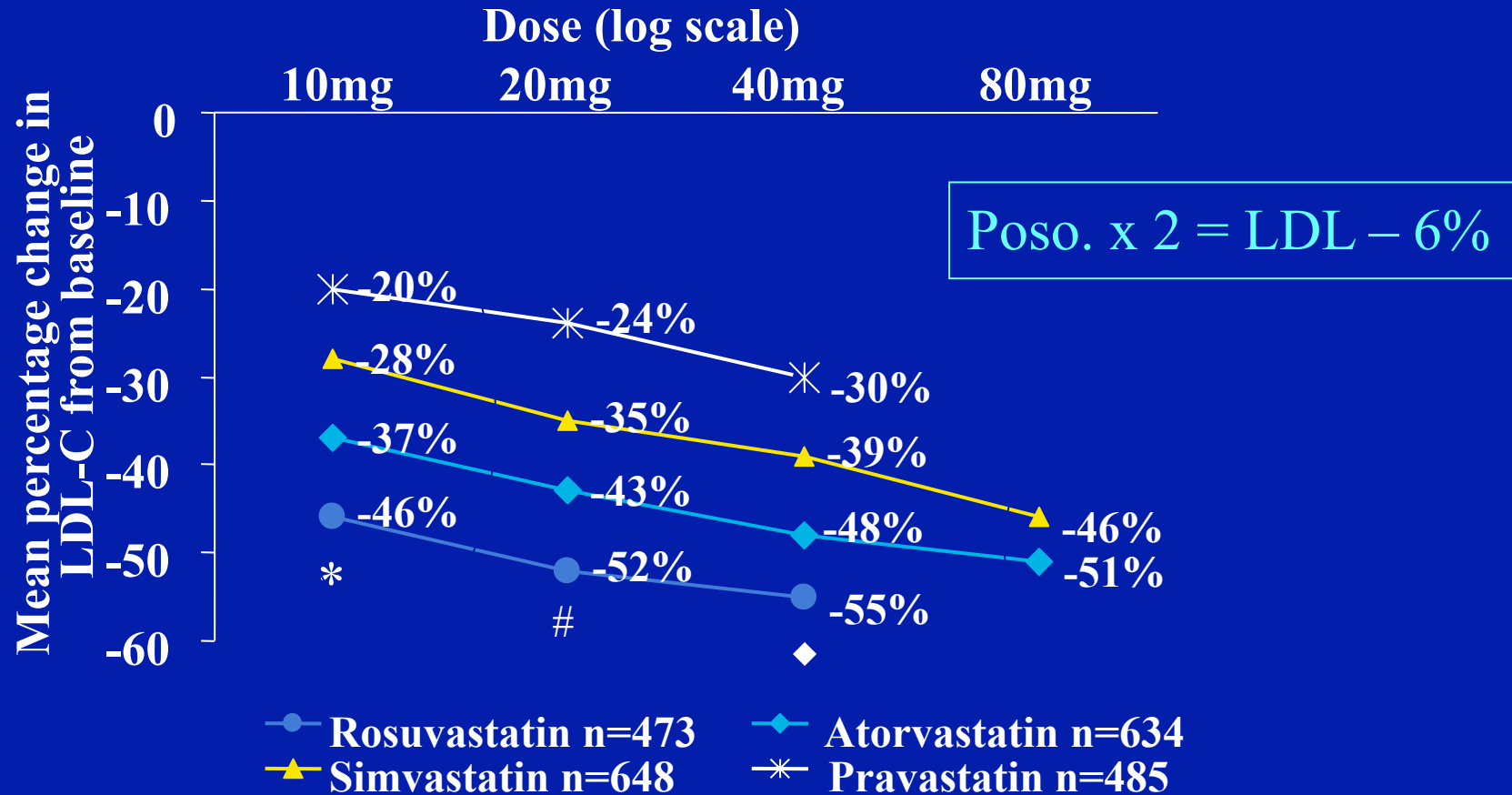
# Impact des différentes classes d'hypolipémiants sur les paramètres lipidiques



Adapted from data provided by McKenney et al (2004)<sup>1</sup> and Belalcazar and Ballantyne (1998)<sup>3</sup>



# Réduction du LDL-C en fonction des posologies de diverses statines



\* p<0.001 RSV10mg vs ATV10mg, SIM10, 20 & 40mg, PRA10, 20 & 40mg;

# p<0.001 RSV20mg vs ATV20mg, SIM20, 40 & 80mg, PRA20 & 40mg -p<0,002 vs ATV40;

◆ p<0.001 RSV40mg vs ATV40mg, SIM40 & 80mg, PRA40mg

Peter H. Jones and al – Am J Cardiol 2003;92(2):152-160

La pravastatine a été remplacée par l'atorvastatine d'abord 40 puis 80 mg par jour. La tolérance clinique et biologique est bonne.

Le nouveau contrôle sous atorvastatine 80 mg est :

### Atorvastatine 80mg

CT	2.07 g/l
HDL-C	0.35 g/l
TG	1.60 g/l
LDL-C	1.40 g/l
	(-40%)

### Pravastatine 40mg

CT	2.40 g/l
HDL-C	0.43 g/l
TG	1.54 g/l
LDL-C	1.66 g/l

## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 5 :

Quelle attitude thérapeutique proposez-vous ?

1. Maintien du traitement inchangé
2. Remplacement de l'atorvastatine par la rosuvastatine
3. Introduction de phytostérols dans l'alimentation
4. Association avec la colestyramine
5. Association avec l'ézétimibe

Avec une association Atorvastatine 80 mg/j + Ezétimibe 10 mg/j, la tolérance clinique et biologique est bonne.  
Le bilan est contrôlé.

Atorvastatine 80mg  
+ Ezetimibe 10mg

CT	1.79 g/l
HDL-C	0.37 g/l
TG	1.45 g/l
LDL-C	1.13 g/l
	(- 52%)

Atorvastatine 80mg

CT	2.07 g/l
HDL-C	0.35 g/l
TG	1.60 g/l
LDL-C	1.40 g/l

## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 6 :

Quelle proposition retenez-vous ?

1. Poursuite du traitement inchangé
2. Remplacement de Ezetimibe par Questran (atorvastatine inchangée)
3. Adjonction à ce traitement de Questran
4. Adjonction à ce traitement de Fibrate
5. Autre proposition

## CAS CLINIQUE N° 2

### Question 6 :

Quelle proposition retenez-vous ?

1. Poursuite du traitement inchangé
2. Remplacement de Ezetimibe par Questran (atorvastatine inchangée)
3. Adjonction à ce traitement de Questran
4. Adjonction à ce traitement de Fibrate
5. Autre proposition



## CAS CLINIQUE 4 –

Femme de 55 ans;

Diabétique de type 2 (Metformine 850 3/j),

163 cm, 74 kg ; tour de taille 94 cm ;

HTA traitée par Lodoz 5 : 144/86 mmHg.

Par ailleurs examen clinique cardiovasculaire et ECG normaux.

Hyperlipidémie mixte ancienne longtemps traitée par

Fénofibrate, puis Statine, traitement interrompu depuis 1 ou 2 ans apparemment pour des douleurs scapulaires mal définies.

### Biologie

<b>HbA1C</b>	<b>6,8%</b>
<b>Créat.</b>	<b>105 µmol/l</b>
<b>Cl Cr</b>	<b>60 ml/mn</b>
<b>Microalbuminurie</b>	<b>+</b>
<b>ALAT</b>	<b>1,3 X LSN</b>
<b>ASAT</b>	<b>1,8 X LSN</b>

<b>CT</b>	<b>2,30 g/l</b>
<b>TG</b>	<b>3,08 g/l</b>
<b>HDL-C</b>	<b>0,36 g/l</b>
<b>LDL-C</b>	<b>1,32 g/l</b>



## CAS CLINIQUE N° 4

### Question 1 :

Après renforcement des mesures hygiéno-diététiques, quel choix de traitement hypolipémiant faites vous ?

- 1- Fibrate
- 2- Statine
- 3- Ezétimibe
- 4- Questran
- 5- Association d 'hypolipémiants

Le choix du médecin traitant s'est porté à nouveau sur le  
Fénofibrate 160 en raison des antécédents de douleurs  
sous Statines.

CT Le bilan donne les résultats suivants :

TG	1,90 g/l
HDL-C	0,39 g/l
LDL-C	1,16 g/l
ALAT	1,1 X LSN
ASAT	1,6 X LSN

Rappel (bilan initial)

(2,30 g/l).  
(3,08 g/l).  
(0,36 g/l).  
(1,32 g/l).  
(1,3 X LSN)  
(1,8 X LSN)  
(105  $\mu$ mol/l)

## CAS CLINIQUE N° 4

### Question 2 :

Envisagez-vous de changer le traitement hypolipémiant ?

- 1- Non
- 2- Statine
- 3- Ezétimibe
- 4- Statine + fibrates
- 5- Questran + Fibrates
- 6- Statine + Ezétimibe

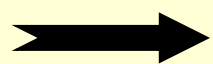
## 2 éléments à prendre en compte pour le choix du traitement

1. L'impact sur les paramètres lipidiques et l'atteinte des objectifs recommandés
2. Les preuves de protection cardiovasculaire ++

# (ex) AFSSAPS 2005

## Le haut risque Cardiovasculaire

1. ATCD de MCV avérée  
coronaire, cérébrovasculaire, artérite oblitérante stade II
2. **Diabétique type 2 à haut risque vasculaire** car :
  1. Atteinte rénale : Protéinurie > 300 mg/24h  
ou Clairance Créatinine < 60ml/min,
  2. **≥ 2 FR (Cf.) dont la  $\mu$ albuminurie > 30mg/24h**
3. Risque CV global  $\geq 20\%$  à 10ans



**Objectif : LDL < 1 g / l**

(ESC: < 0,7 g/l)

*Femme 55 a*  
**Diabète type 2**  
**+ HTA + hypoHDL**  
**+ MAU<sup>+</sup>**

# Guidelines ESC

## Prévention CV chez le sujet diabétique

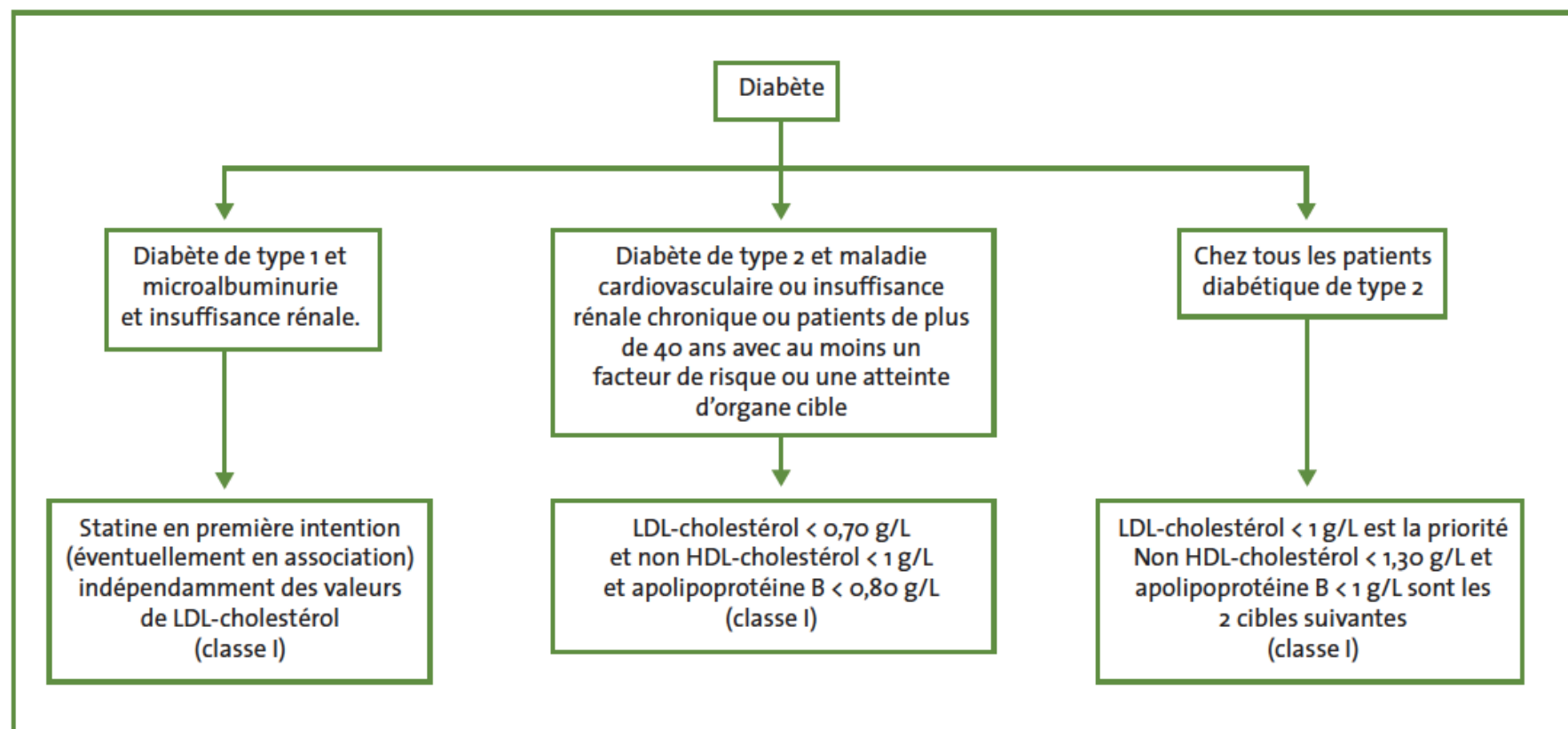
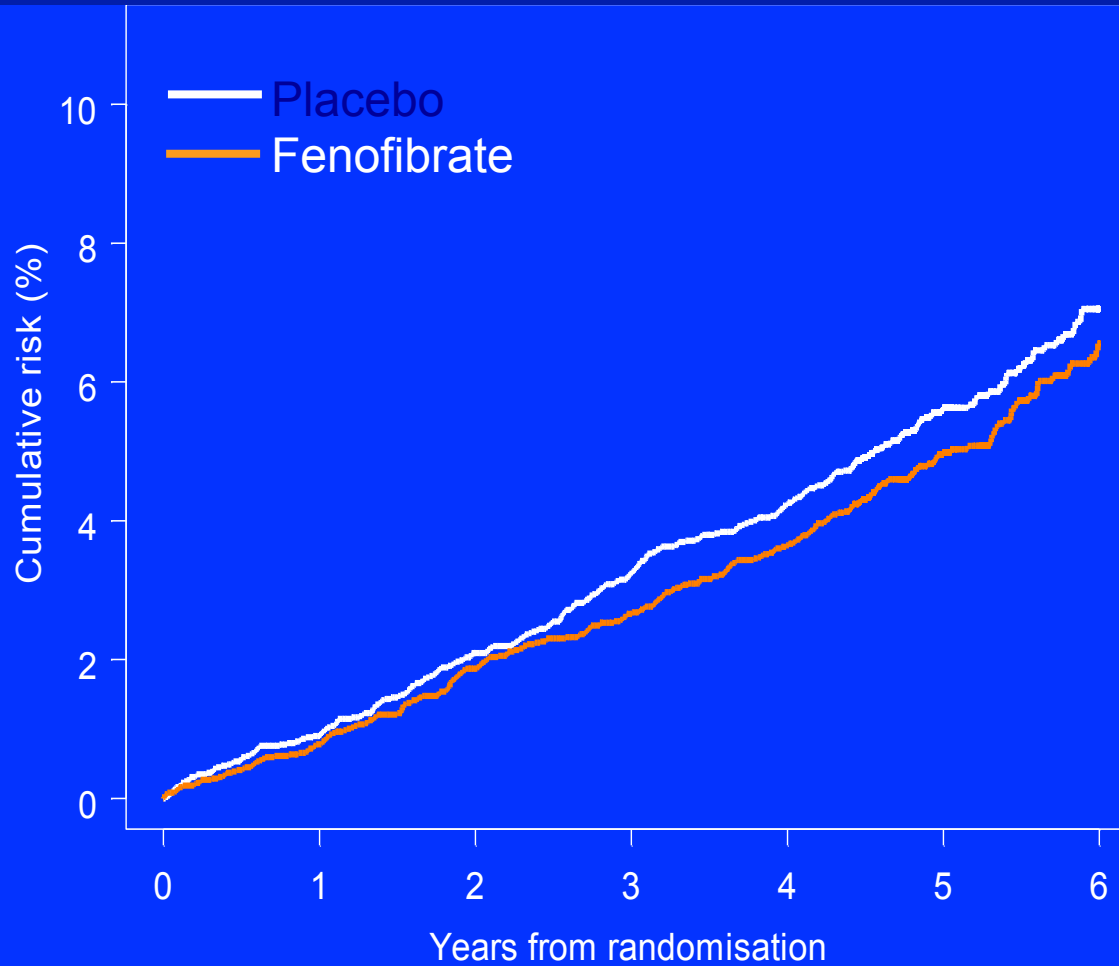


FIG. 3 : Le traitement de la dyslipidémie du diabète.

# Résultats: critère primaire

Evénements coronaires majeurs (IDM non fatal + mort coronaire)

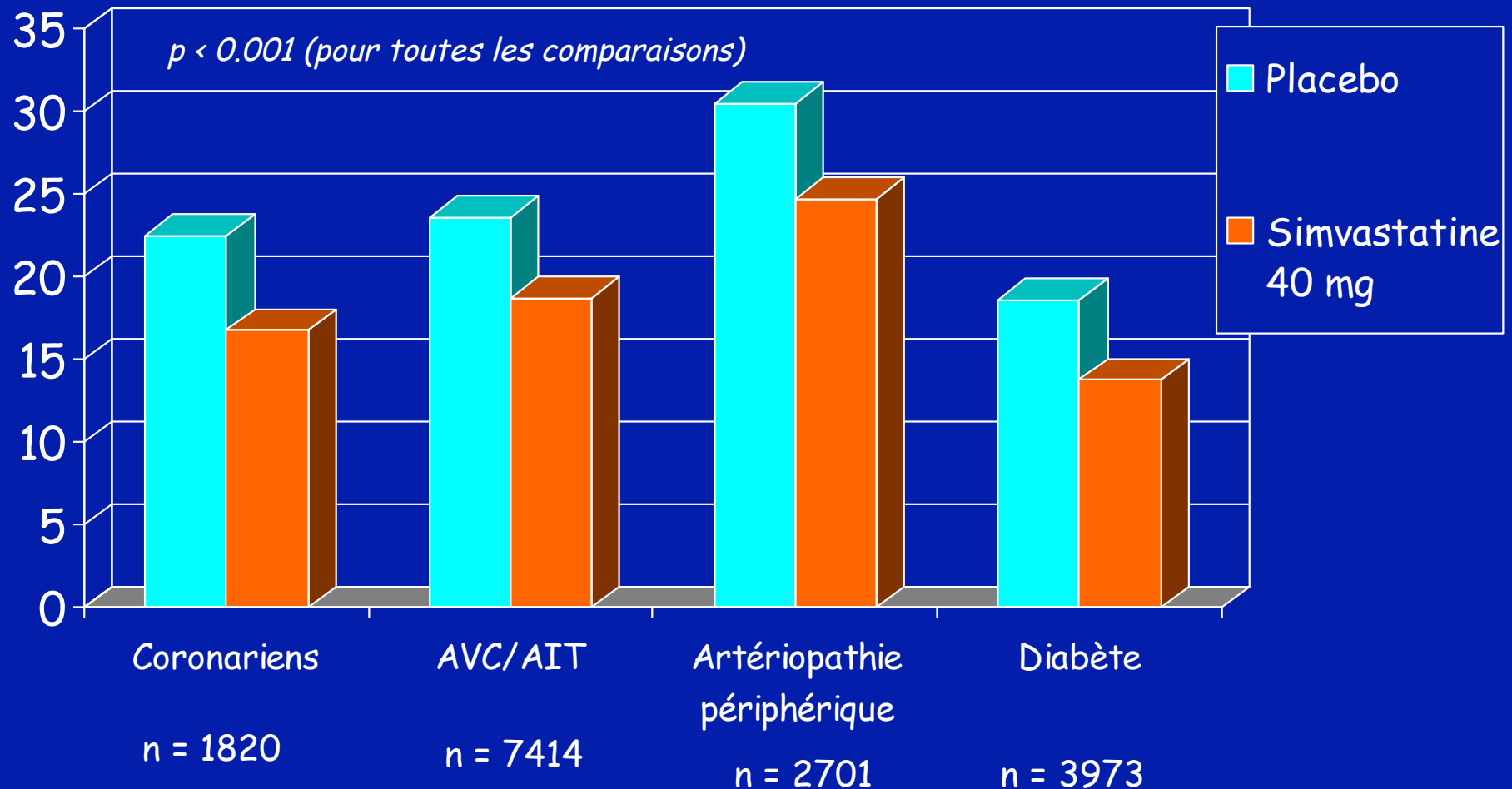


HR = 0.89  
95% CI = 0.75–1.05  
P=0.16

FIELD

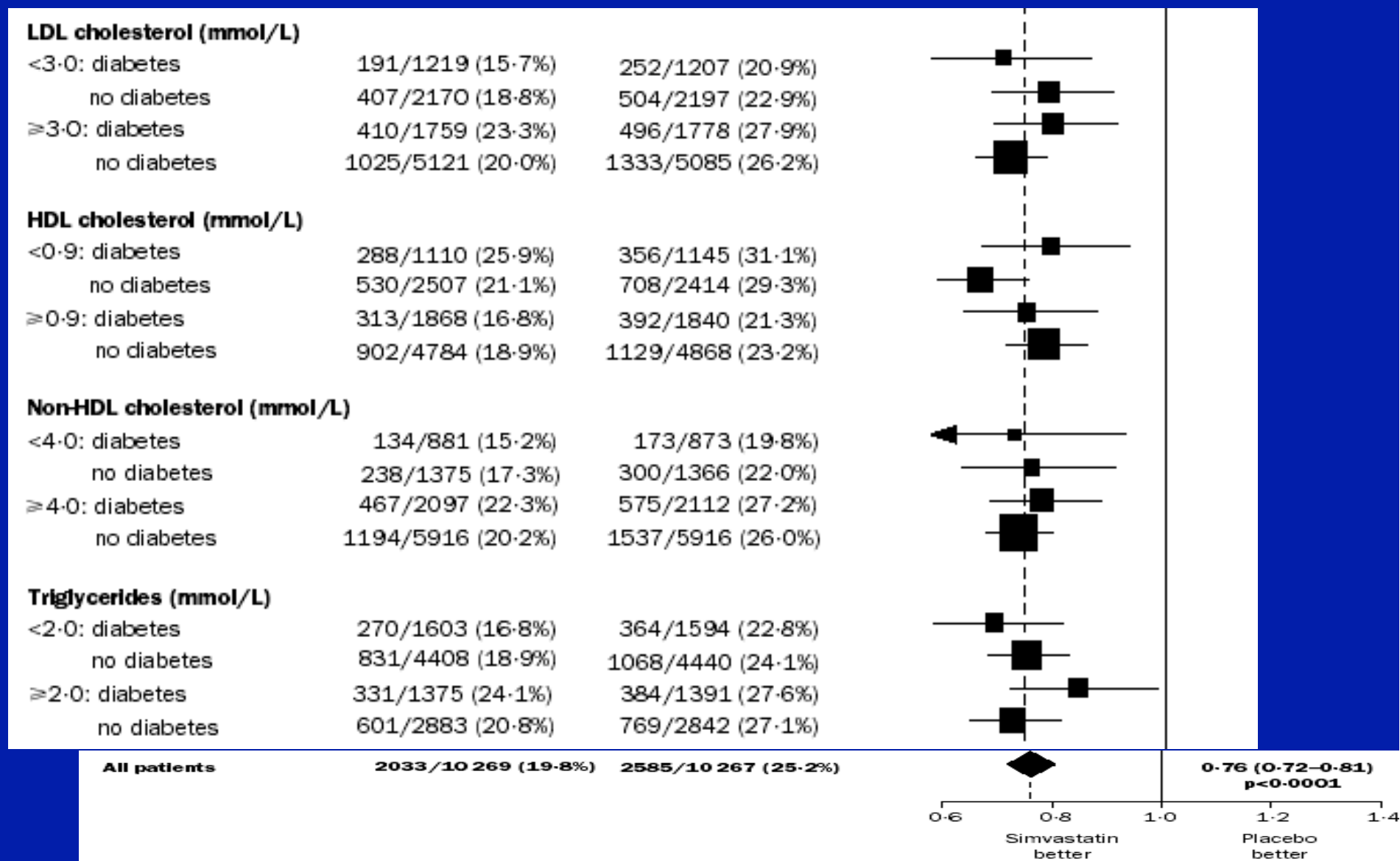
Placebo	4900	4835	4741	4646	4547	2541	837
Fenofibrate	4895	4837	4745	4664	4555	2553	850

**HPS** . Événements vasculaires majeurs chez les sujets coronariens, avec antécédent d'AVC/AIT ou d'artériopathie périphérique et les diabétiques



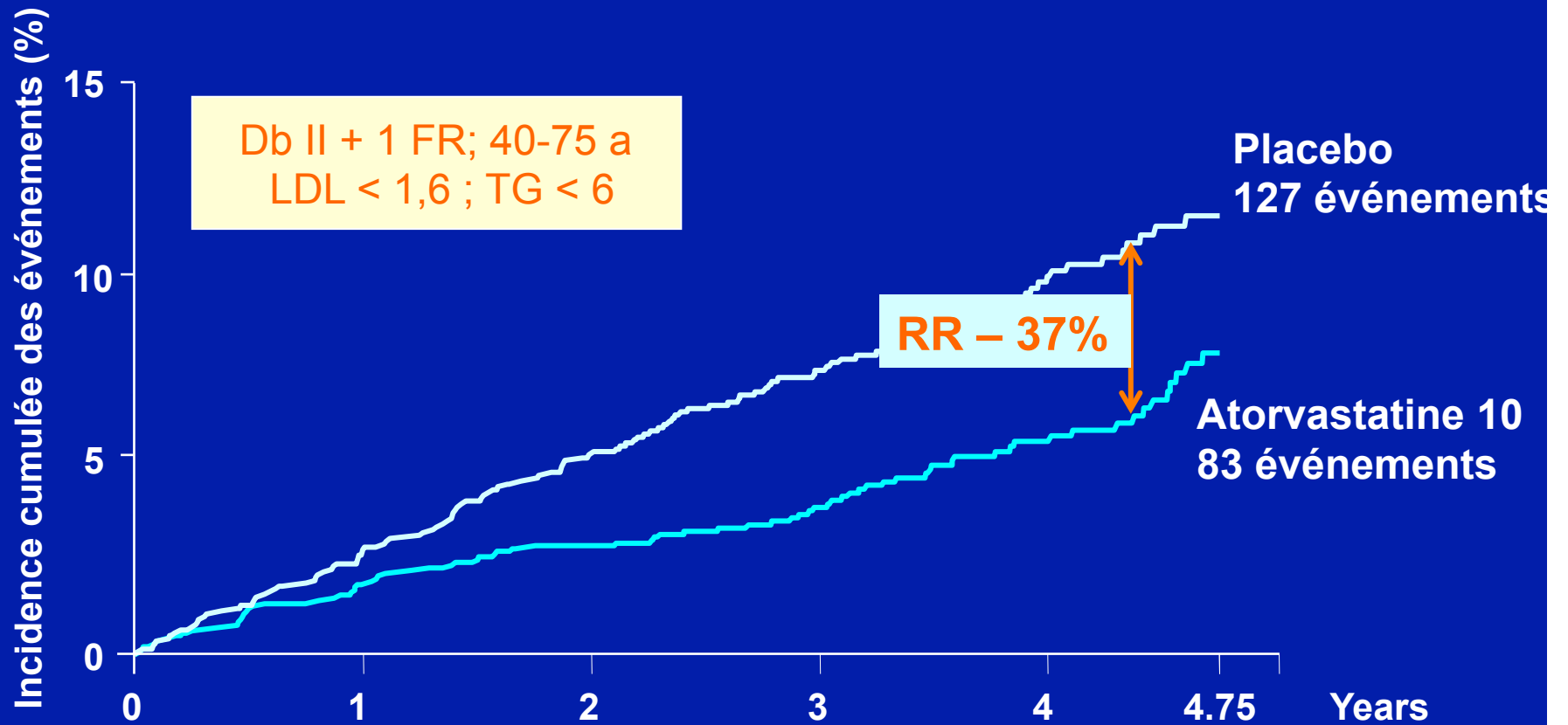


# HPS. Impact de la simvastatine selon le niveau des paramètres lipidiques



**CARDS: Critère primaire : incidence cumulée des événements**

Réduction relative du risque : 37% (95% IC: 17-52), p=0.001



Placebo	1410	1351	1306	1022	651	305
Atorva	1428	1392	1361	1074	694	328

**CARDS**

Le fibrate a été remplacé par atorvastatine 10 mg.

Le bilan suivant est obtenu :

atorvastatine 10

CT	1,78 g/l.
TG	2,50 g/l.
HDL-C	0,36 g/l.
LDL-C	0,92 g/l.
ALAT	1,9 X LSN
ASAT	2,5 X LSN
Créat.	105 $\mu$ mol/l

Rappel (bilan initial)

(2,30 g/l).
(3,08 g/l).
(0,36 g/l).
(1,32 g/l).
(1,3 X LSN)
(1,8 X LSN)
(105 $\mu$ mol/l)

## CAS CLINIQUE N° 4

### Question 3 :

Quelle est votre attitude?

- 1 – Idem
- 2 – Passage à une autre Statine.
- 3 – Retour au FénoFibrate.
- 4 – Arrêt des hypolipémiants
- 5 – Autre

## CAS CLINIQUE N° 4

### Question 6 :

Quelle est votre attitude?

1 – Idem

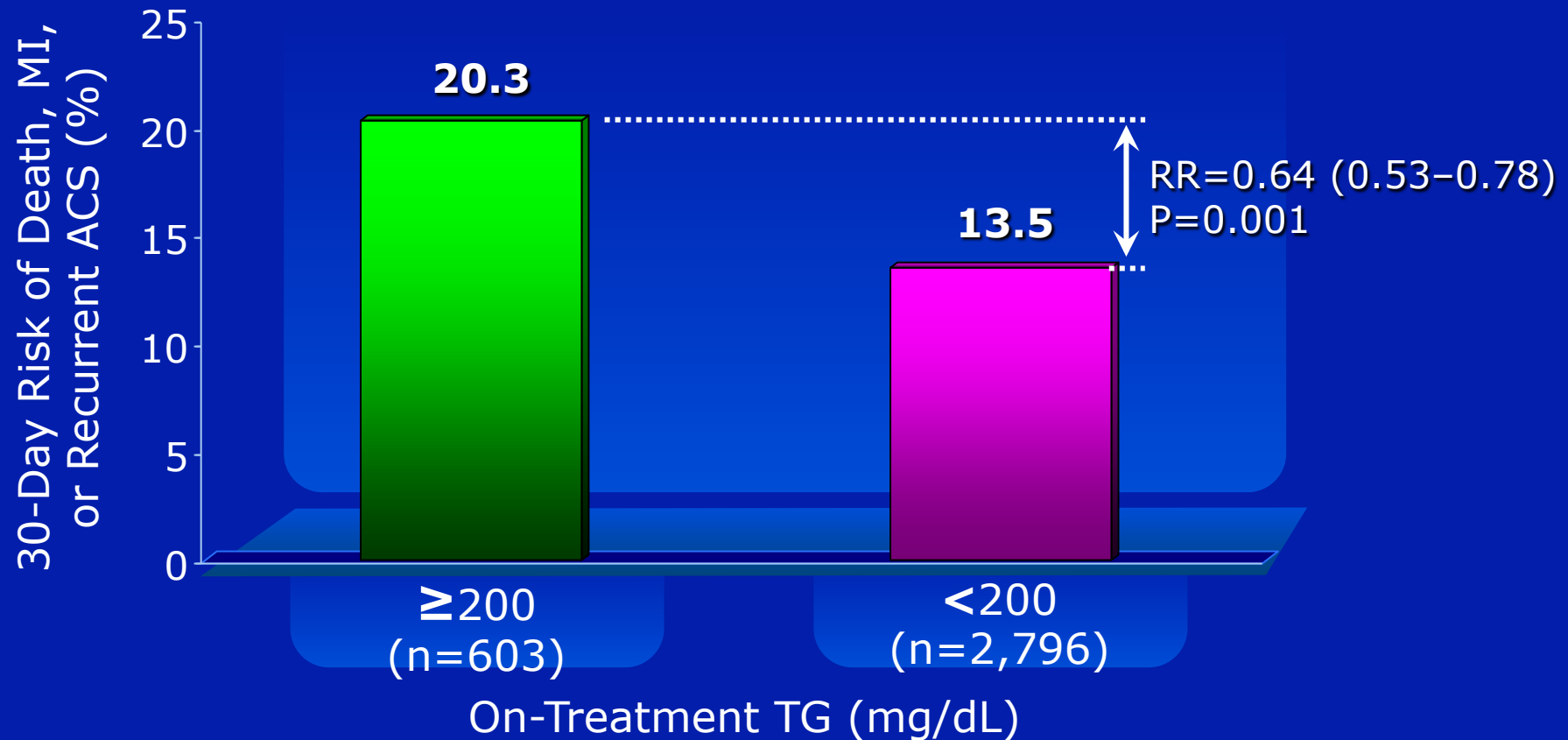
2 – Passage à une autre Statine.

3 – Retour au FénoFibrate.

4 – Arrêt des hypolipémiants

5 – Autre

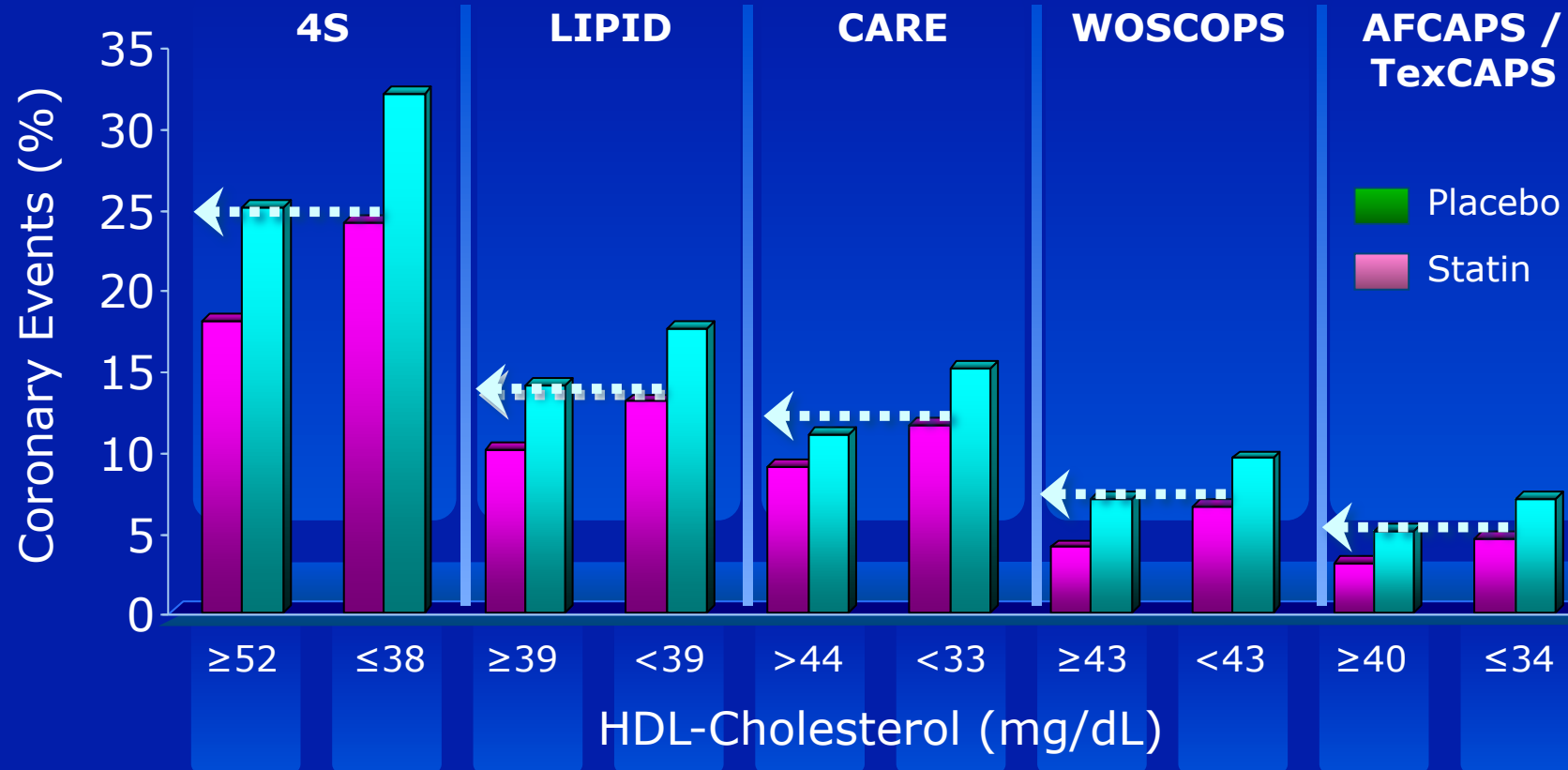
# High Triglycerides Contribute to the Residual Risk After Statin Treatment: PROVE IT-TIMI-22 Post-Hoc Analysis



ACS = acute coronary syndrome; MI = myocardial infarction;  
RR = relative risk; TG = triglycerides

Miller M, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:724-730.

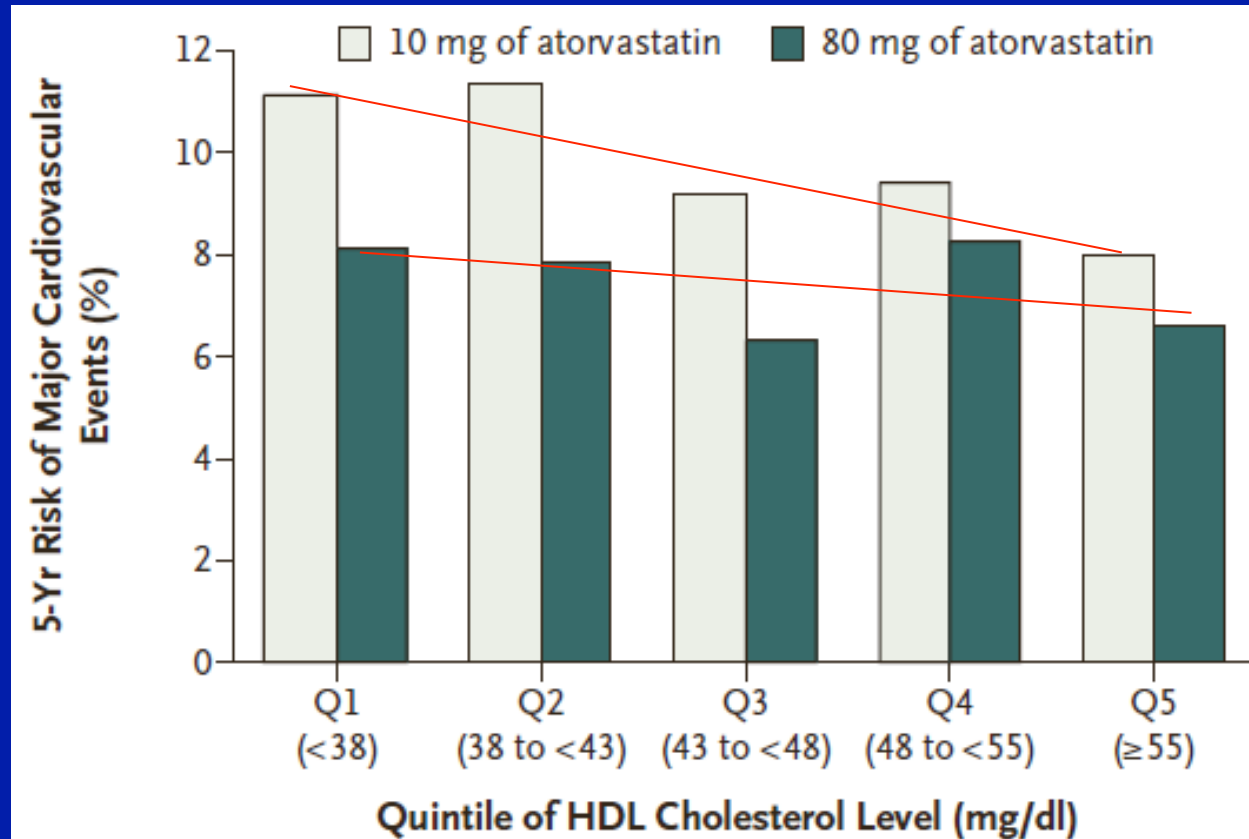
# Statin Trials and Coronary Risk Associated With Low HDL-Cholesterol



**STATINS DECREASE CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES BUT DO NOT ELIMINATE THE RISK ASSOCIATED WITH LOW HDL-CHOLESTEROL**

*adapted from Ballantyne CM, et al. Circulation. 1999;99:736-743*

# Higher HDL-c is associated with decreased CV risk under Atorvastatin 10 mg but no more with Atorvastatin 80 mg (TNT)

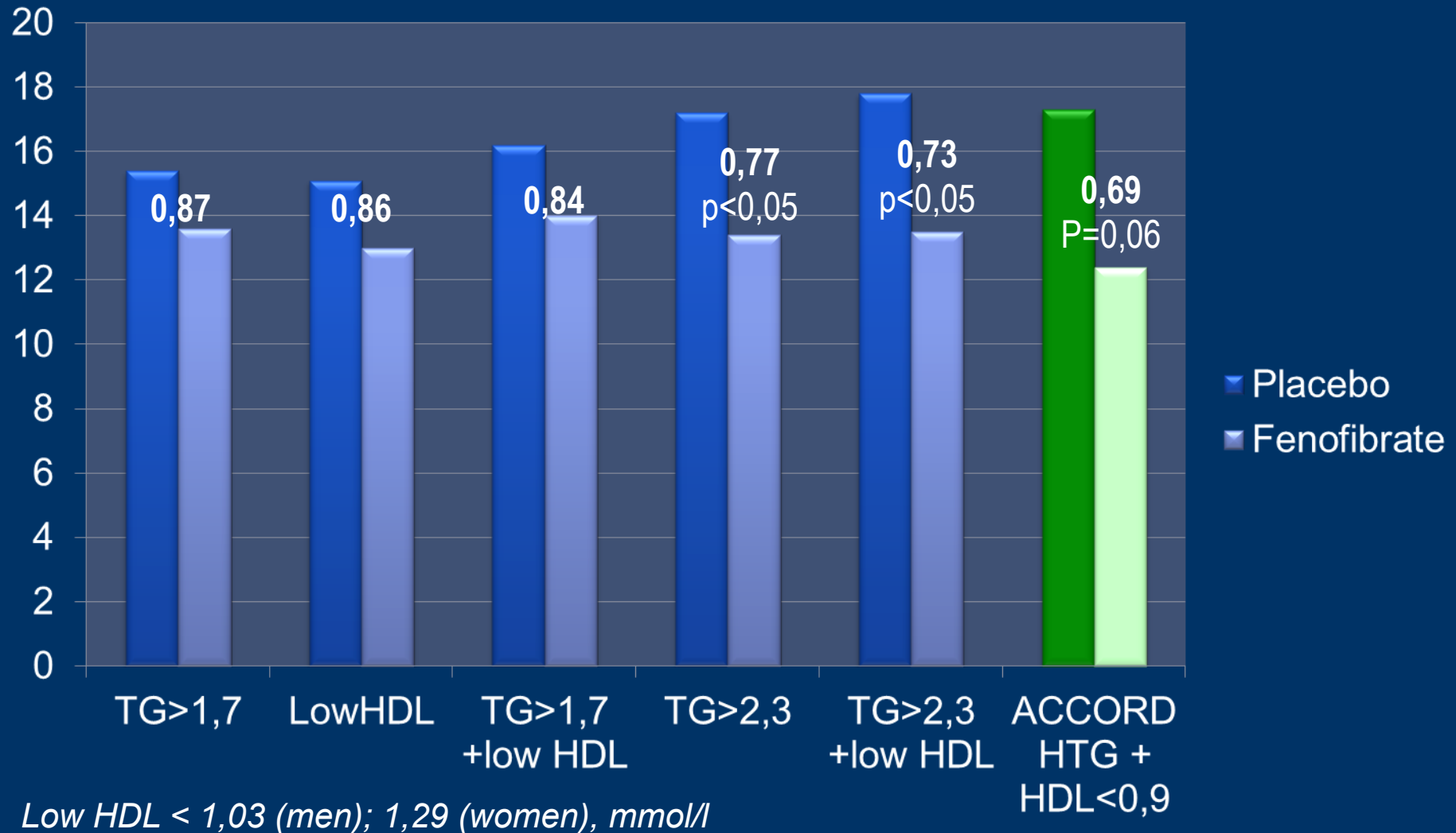


A-10 mg: Q5 vs Q1 HDL-c: RR = 0.71; 95% CI, 0.52 to 0.96

A-80 mg: Q5 vs Q1 HDL-c: RR = 0.81; 95% CI, 0.58 to 1.14

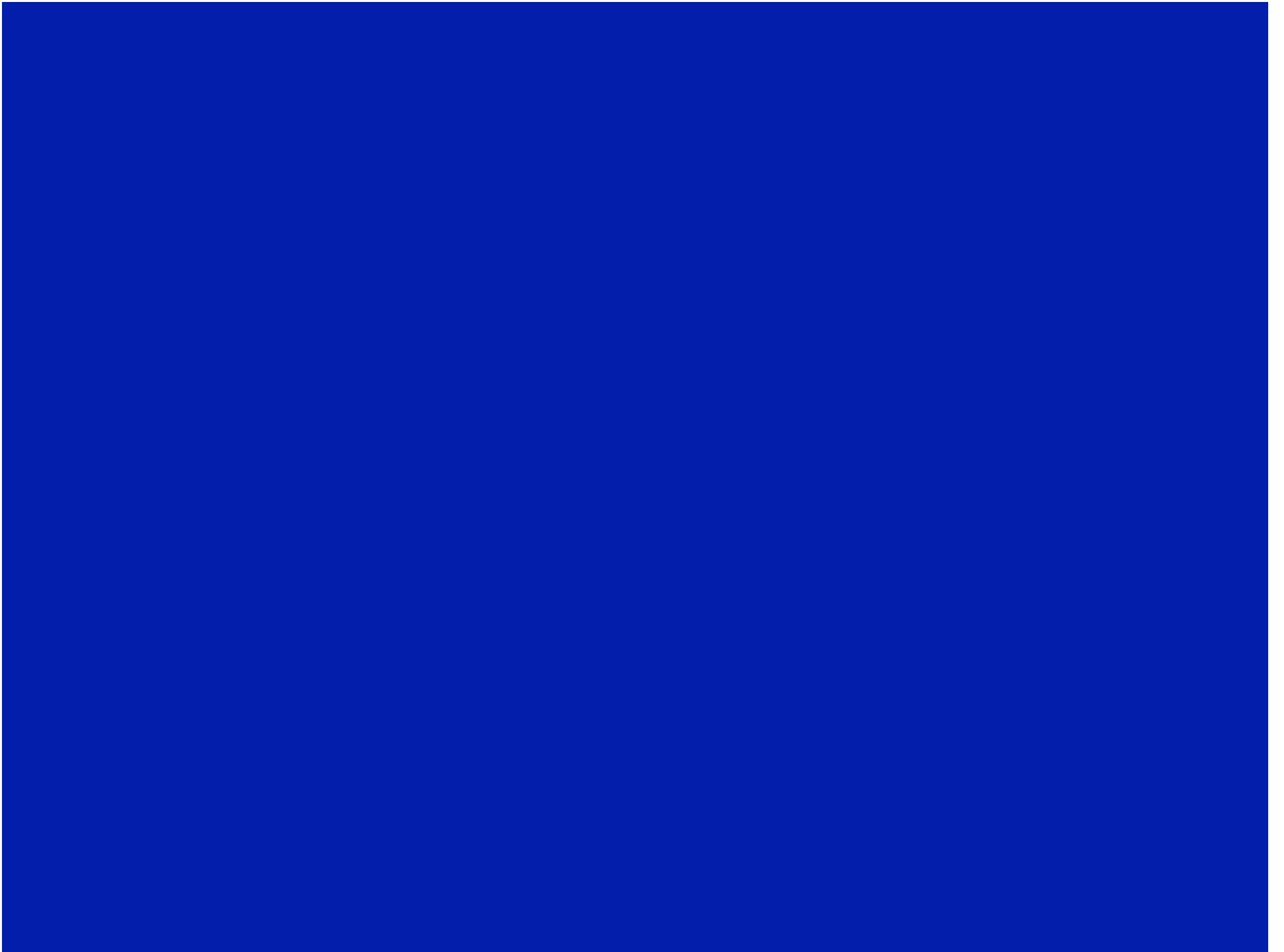


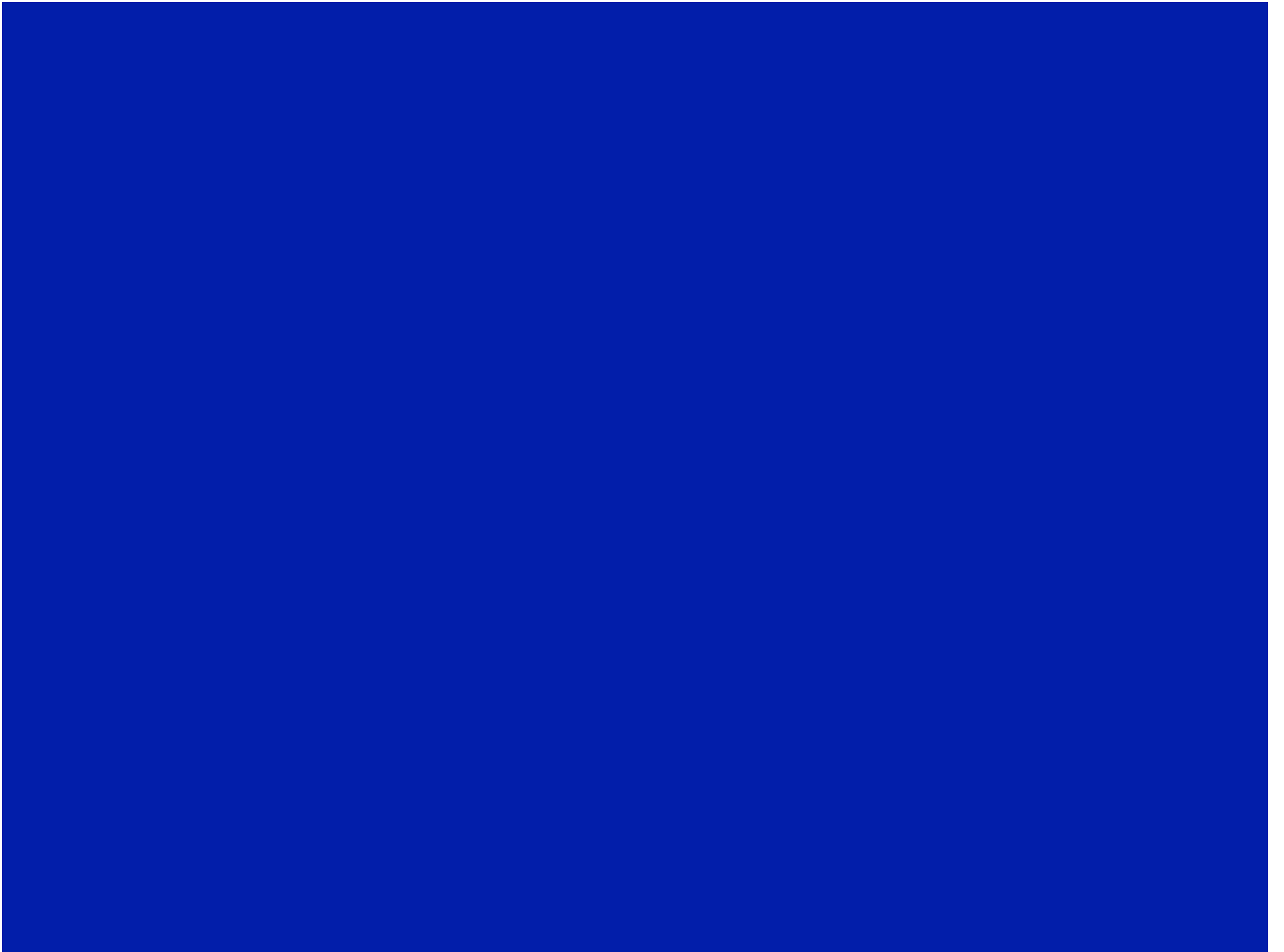
# CVD event rates over 5 years according to lipid profile in diabetics in the FIELD Study (*fenofibrate vs placebo*) and ACCORD Study (*feno+simva vs simvastatin alone*)



# Surveillance du traitement par statine (et fibrate)

- Transaminases:
  - avant, à 3 mois, puis 1/an
  - arrêt si  $> 3 \times \text{LSN}$
- CPK:
  - pas systématique
  - sauf si situation à risque : I.rénale, âge  $>70$ , hypothyroïdie, atcd musculaire, alcoolisme
  - dosage (hors ex.physique) si symptôme musculaire
  - arrêt si symptôme *ou* si  $\text{CPK} > 3-5 \times \text{LSN}$





# Quand proposer une association d'hypolipémifiants chez un patient non à l'objectif sous monothérapie ?

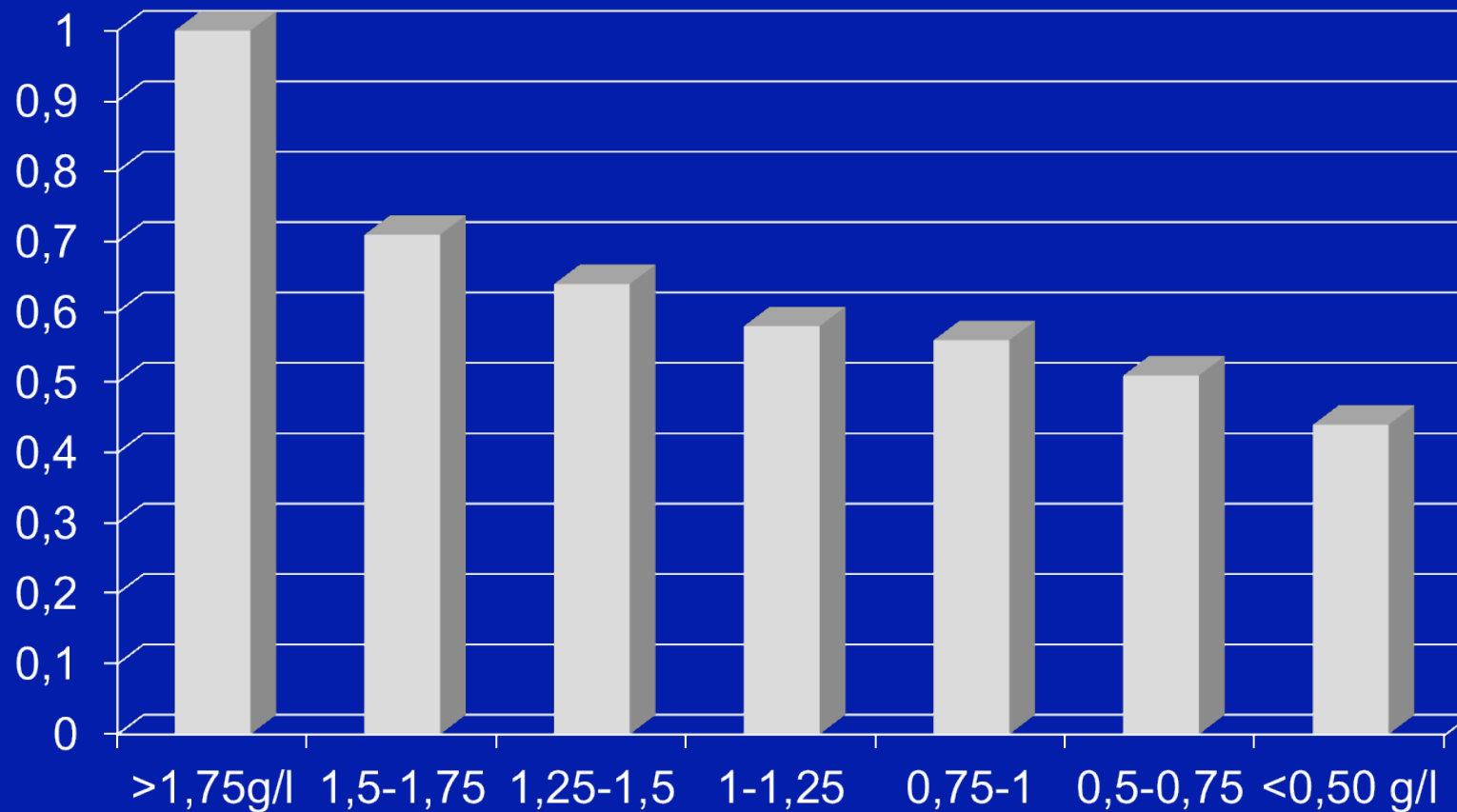
*Recommandation NSFA, 30/10/2006*

M Farnier, F Bonnet, E Bruckert, J Ferrieres, F Paillard

- Conditions préalables:
  - Règles HD renforcées + Bonne observance
  - 2 contrôles biologiques concordants
  - Bonne tolérance de la monothérapie + Terrain...
- Arguments pour une association
  - Sévérité des anomalies:  
LDL > objectif; HDL < 0,35-0,4; TG > 2,5 g/l
  - Mauvaise réponse à la monothérapie
  - Haut risque CV
  - Absence de contre-indication...

# MACE risk according to LDL-c levels under statin treatment

*Metaanalysis of 8 trials (I & II prevention); 38153 pts under statins; 6286 MACE*



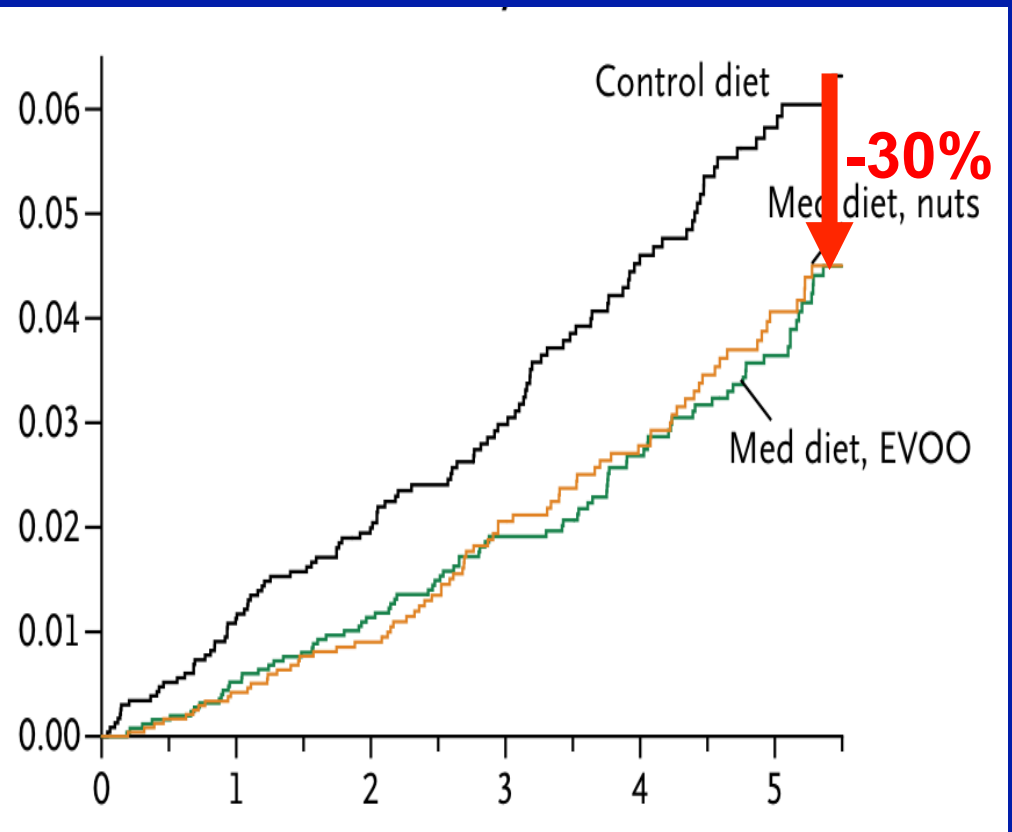
*Boekholdt, JACC 2014, 64:485*

# Conduite à tenir pour la prise en charge des lipides post SCA.

- **Conseils nutritionnels adaptés**

- dans tous les cas
- sauf sujets > 75 ans (*prudence / risque dénutrition ++*)
- ou avec problèmes de compréhension

A mediterranean diet strongly reduces the cardiovascular events risk:  
PREDIMED Study

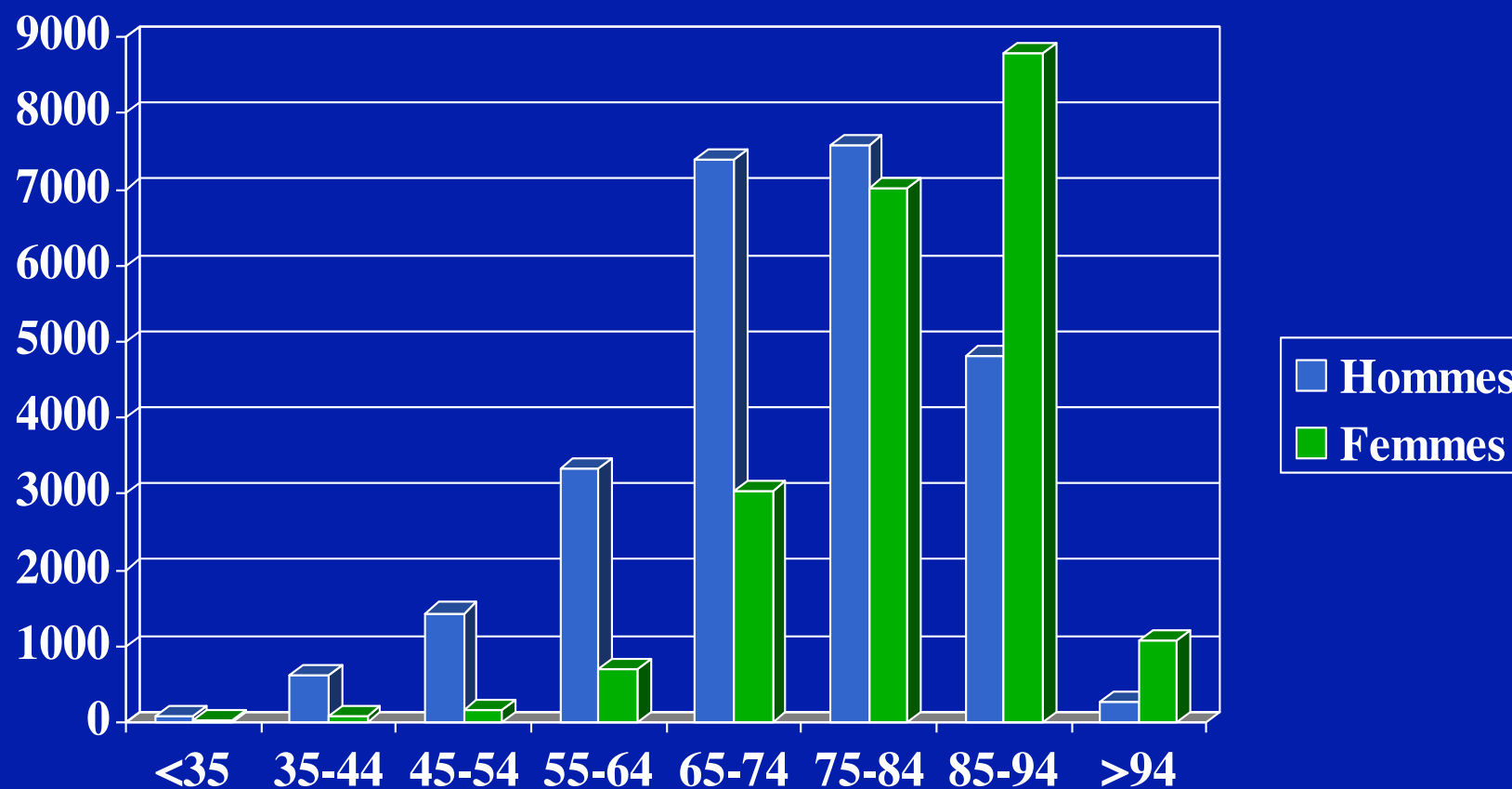


# Cas general ; sujet < 75 ans ; pas de risque particulier d'intolérance (Cf.)

- Atorvastatine 80 mg/j pendant 1 an dès J1
- Bilan à 3 mois : EAL, Transaminases
- Objectif général LDL < 0.7 g/l (surtout sujet jeune, maladie coronaire sévère, évolutive, hypoHDL < 0.4 g/l ou Lp(a) élevée (> 75 nmol/l) ;
- Objectif peut être nuancé (LDL-c < 1 g/l) si sujet > 65-70 ans, atteinte peu sévère ; autre FDR modifiable (tabac...) au 1<sup>er</sup> plan...
- Réduire posologie (Atorva 10-40 mg ou Prava 40 mg) si LDL-c < 0.5 g/l (1.3 mmol/l) à 3 mois
- Association possible Ezetimibe 10 mg à 3 mois si reponse LDL insuffisante (> 0.7 à 1 g/l selon les cas). *Mais nécessite demande accord préalable de CPAM (idem pour Inegy)...*



# Une constatation: le risque cardiovasculaire dépend de l'âge et du sexe



Décès par cardiopathies ischémiques par tranches d'âge

(données INSERM 1994 France)