

Hypercholestérolémie

Nouvelles connaissances pour la prise en charge

Dr.med. David Nanchen, PD & MER

Co-chef du Département Promotion de la santé et Préventions

Responsable de la consultation de Prévention cardiovasculaire – cholestérol et style de vie

Unisanté

Programme

Hypercholestérolémie familiale

Lp(a)

Intolérance aux statines

Médicaments pour baisser le LDL-c en 2021

statines

ezetimibe

inhibiteur de la PCSK9 par anticorps monoclonal

acide bempedoic

inhibiteur de la PCSK9 par siRNA : Inclisiran

L'hypercholestérolémie familiale

Diagnostic clinique

LDL-c > 4.9 mmol/l

ET

Histoire familiale ou personnelle
de maladie cardiovasculaire
précoce < 60 ans

ou

Histoire familiale
d'hypercholestérolémie sévère



L'hypercholestérolémie familiale

Diagnostic génétique

80-85% LDLR

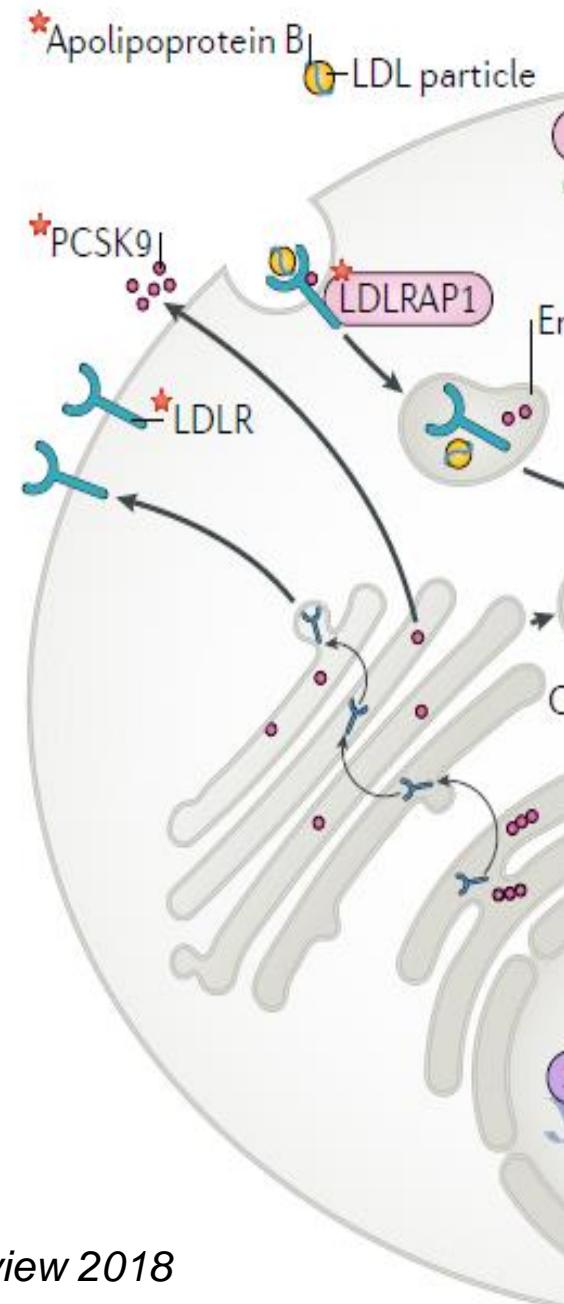
LDL-cholesterol receptor

5-10 % APOB

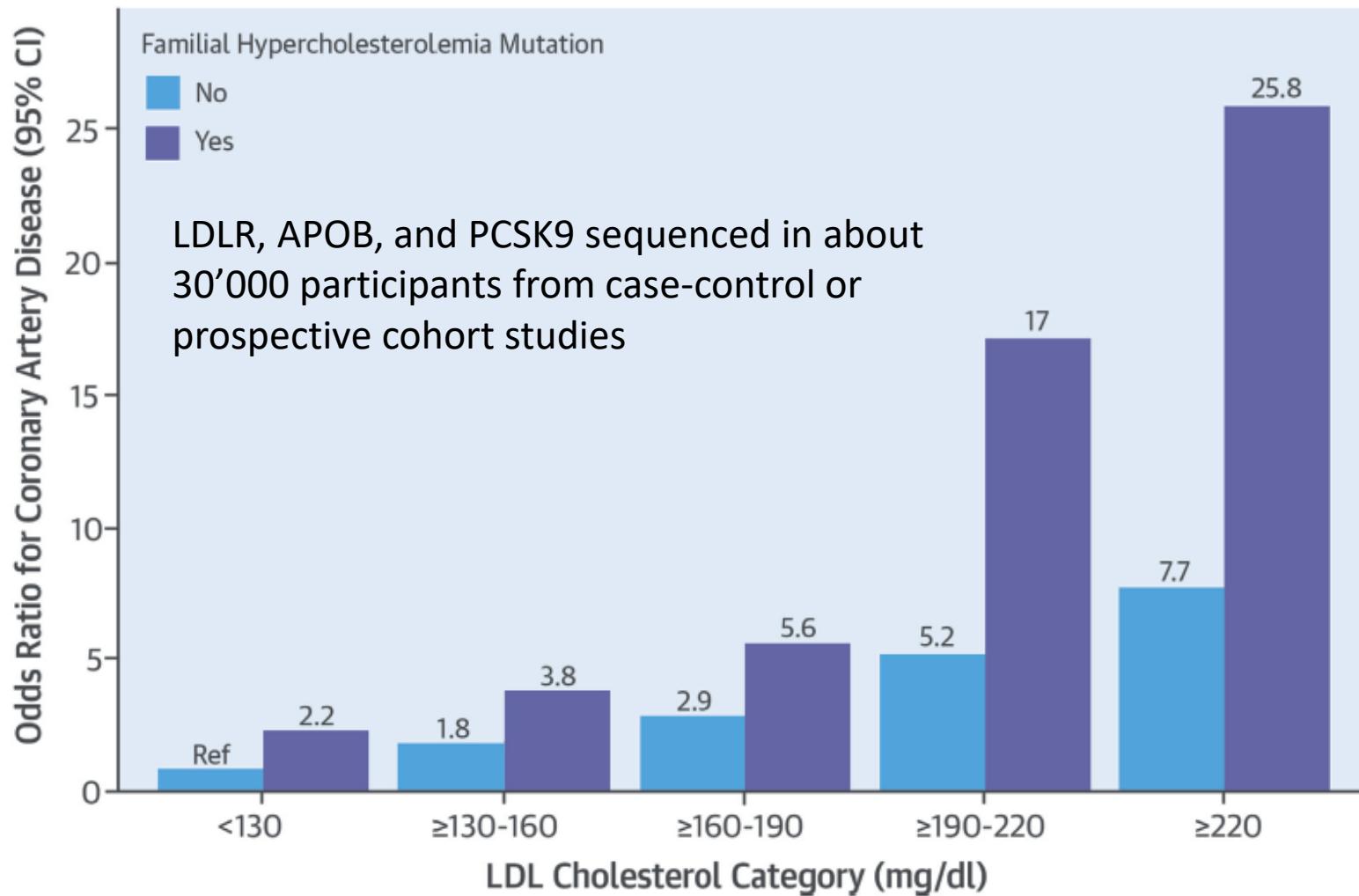
Apolipoprotein B

<1% PCSK9

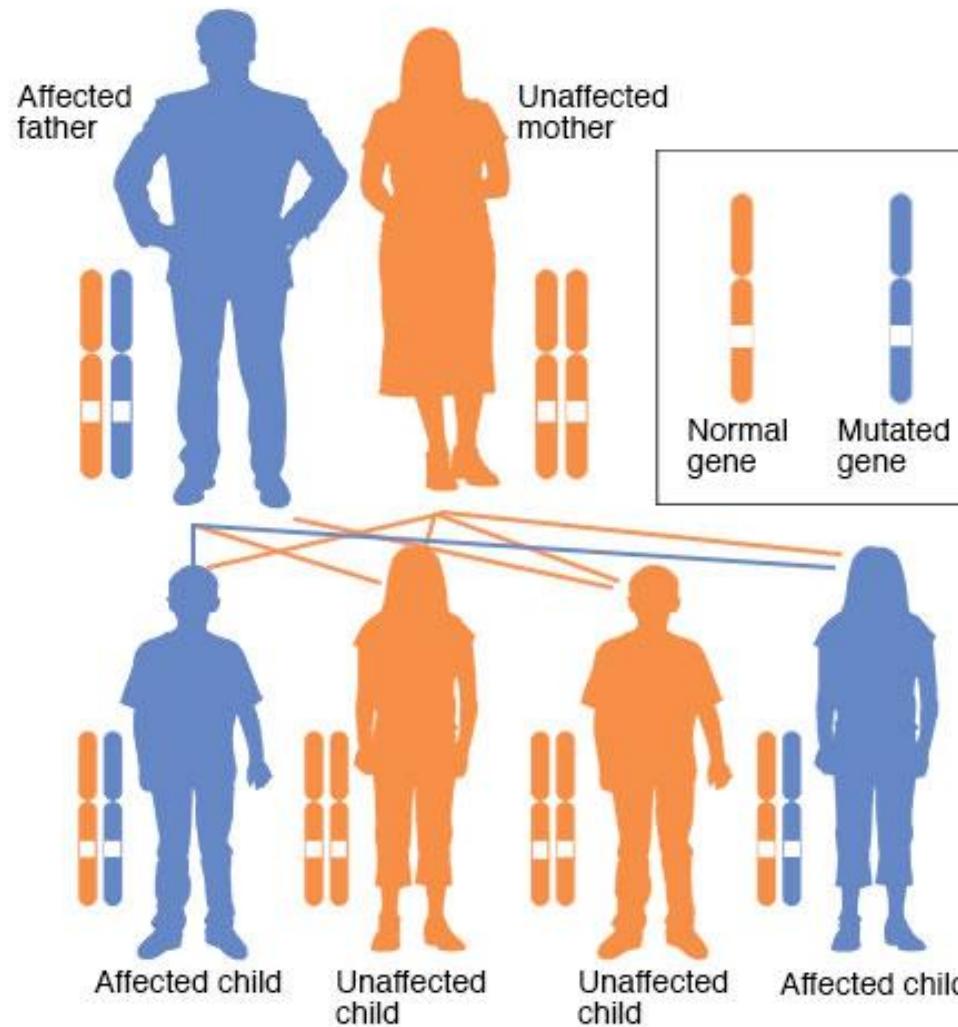
Proprotein convertase
subtilisin/kexin 9



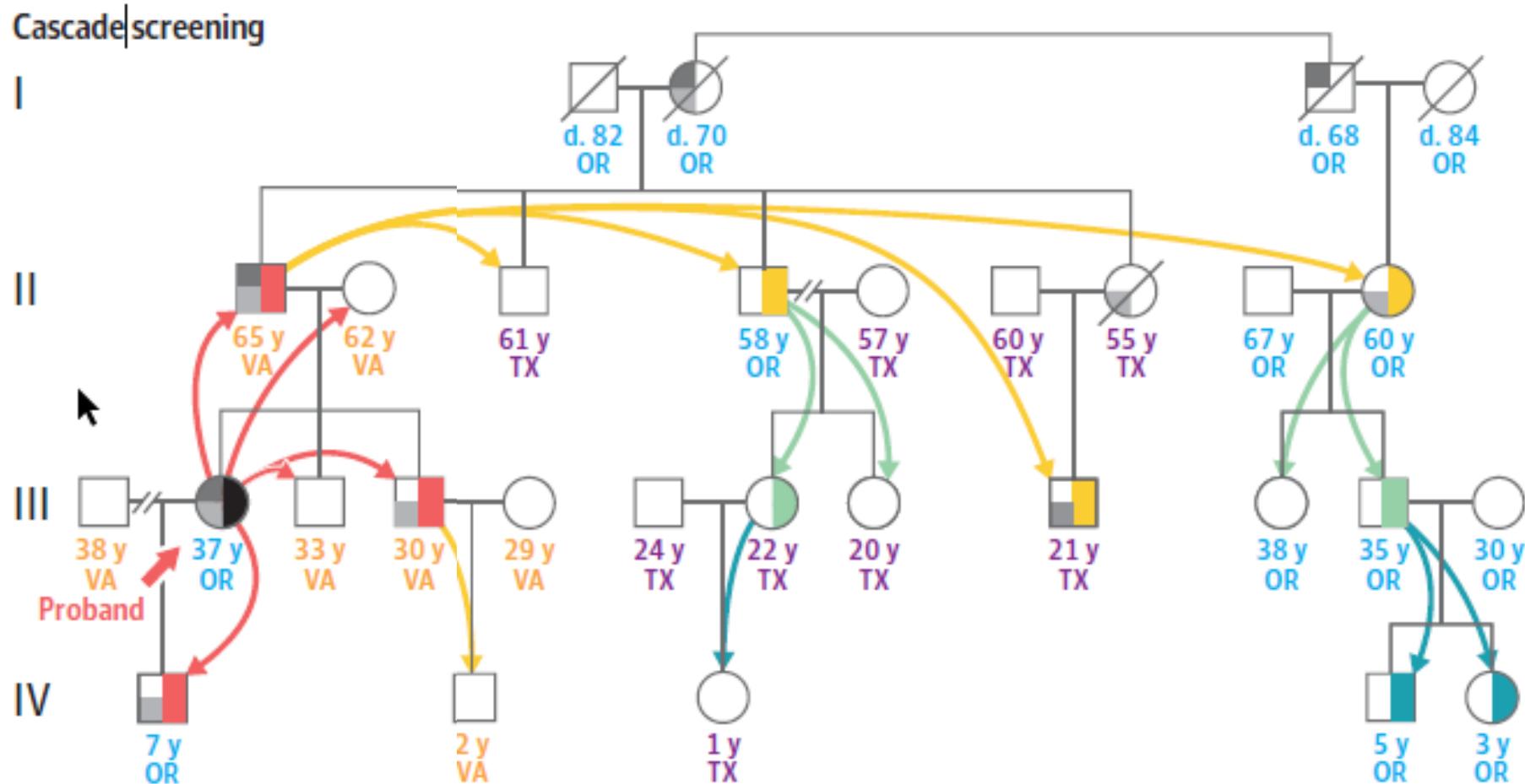
Diagnostic génétique = risque plus élevé que diagnostic clinique



Variant génétique : Transmission autosomal dominante



Diagnostic génétique: Dépistage en cascade des apparentés



The CATCH randomized controlled trial

**CATCH = Cascade genetic Testing of familial
~~hyper~~Cholesterolemia**

PD Dr med David Nanchen, Prof. Jürg Hans Beer, Prof. Augusto Gallino



Schweizerische Herzstiftung
Fondation Suisse de Cardiologie
Fondazione Svizzera di Cardiologia



<https://catch.unisante.ch/>

Dépist

Étude financ

Object

L'étude CATCH

Descri

L'étude CATCH atteint d'une dans la famil maladie.

L'hyp

En Suisse, d'entre ell le risque d et la prise

L'hyperch en cascades cholestér

Dér

Les par
prise de
médica

unisanté

Centre universitaire de médecine générale
et santé publique - Lausanne

"Hypercholestérolémie familiale en Suisse – étude CATCH Le message

D'UN MEMBRE DE

Hans Beer, Prof.

clérose (GSLA) de la

énrale et santé
Lausanne

Dans le cadre d'une étude Suisse de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale, David a un message pour vous : J'ai effectué un test génétique qui a permis d'identifier la mutation responsable de mon hypercholestérolémie. Avec mon médecin, je te recommande de faire aussi le test génétique, même si ton cholestérol est normal. Tu peux réaliser gratuitement ce test génétique dans plusieurs centres en Suisse. Clique sur ce lien pour plus d'informations ou pour prendre rendez-vous. Voici notre code famille: fc-5e19829c.

ENVOYER LE SMS

RETOUR

catch@unisante.ch

Nicolas Rodondi

Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM)
Bern
+41 31 632 00 69
Nicolas.Rodondi@insel.ch

Isabella Sudano

Universitäts Spital Zürich
Kardiologie
Zürich
+41 44 255 22 80
isabella.sudano@usz.ch

Hans Rickli

Klinik für Kardiologie
Kantonsspital St.Gallen
St.Gallen
+41 71 494 12 48
hans.rickli@kssg.ch

David Nanchen

Centre universitaire de médecine
générale et santé publique (Unisanté)
Lausanne
+41 21 314 61 07
David.nanchen@unisante.ch

Georg Ehret & Nathalie Brun

Département de médecine
Hôpitaux Universitaires de
Genève
Genève
+41 22 372 72 07
Georg.Ehret@hcuge.ch
Nathalie.Brun-Druc@hcuge.ch

Central Genetic Lab

Thomas von Känel
Institut Central des Hôpitaux (ICH)
Av. Grand-Champsec 86, 1950 Sion
Tél. 027 603 48 50 | Fax 027 603 48 57
Thomas.vonKaenel@hospalvs.ch

CATCH STUDY SPONSOR :
CENTER FOR PRIMARY CARE
AND PUBLIC HEALTH
(UNISANTE), UNIVERSITY OF
LAUSANNE

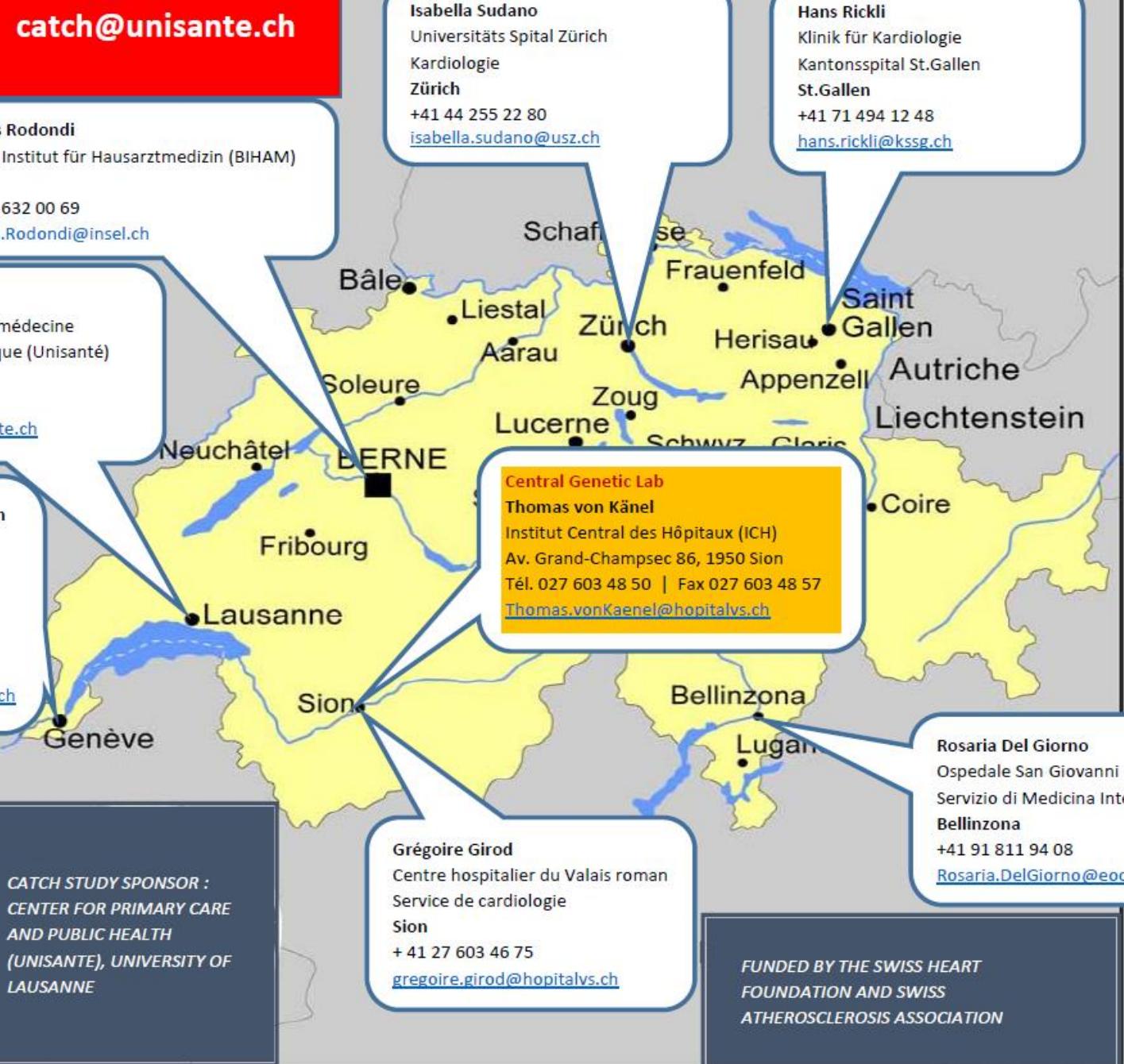
Grégoire Girod

Centre hospitalier du Valais roman
Service de cardiologie
Sion
+ 41 27 603 46 75
gregoire.girod@hospalvs.ch

Rosaria Del Giorno

Ospedale San Giovanni
Servizio di Medicina Interna
Bellinzona
+41 91 811 94 08
Rosaria.DelGiorno@eoc.ch

FUNDED BY THE SWISS HEART
FOUNDATION AND SWISS
ATHEROSCLEROSIS ASSOCIATION



Etude CATCH: critère d'éligibilité

- $LDL-c \geq 6.5 \text{ mmol/l}$

OU

- $LDL-c \geq 5 \text{ mmol/l}$ avec une histoire familiale et personnelle de maladie cardiaque précoce

ET

- Au minimum un parent du premier degré vivant en Suisse

Lp(a)



2018 AHA/ACC guidelines on blood cholesterol

In selected individuals if measured:

- hs-CRP ≥ 2.0 mg/L
- Lp(a) levels >50 mg/dL or >125 nmol/L

Grundy et al. JACC 2018

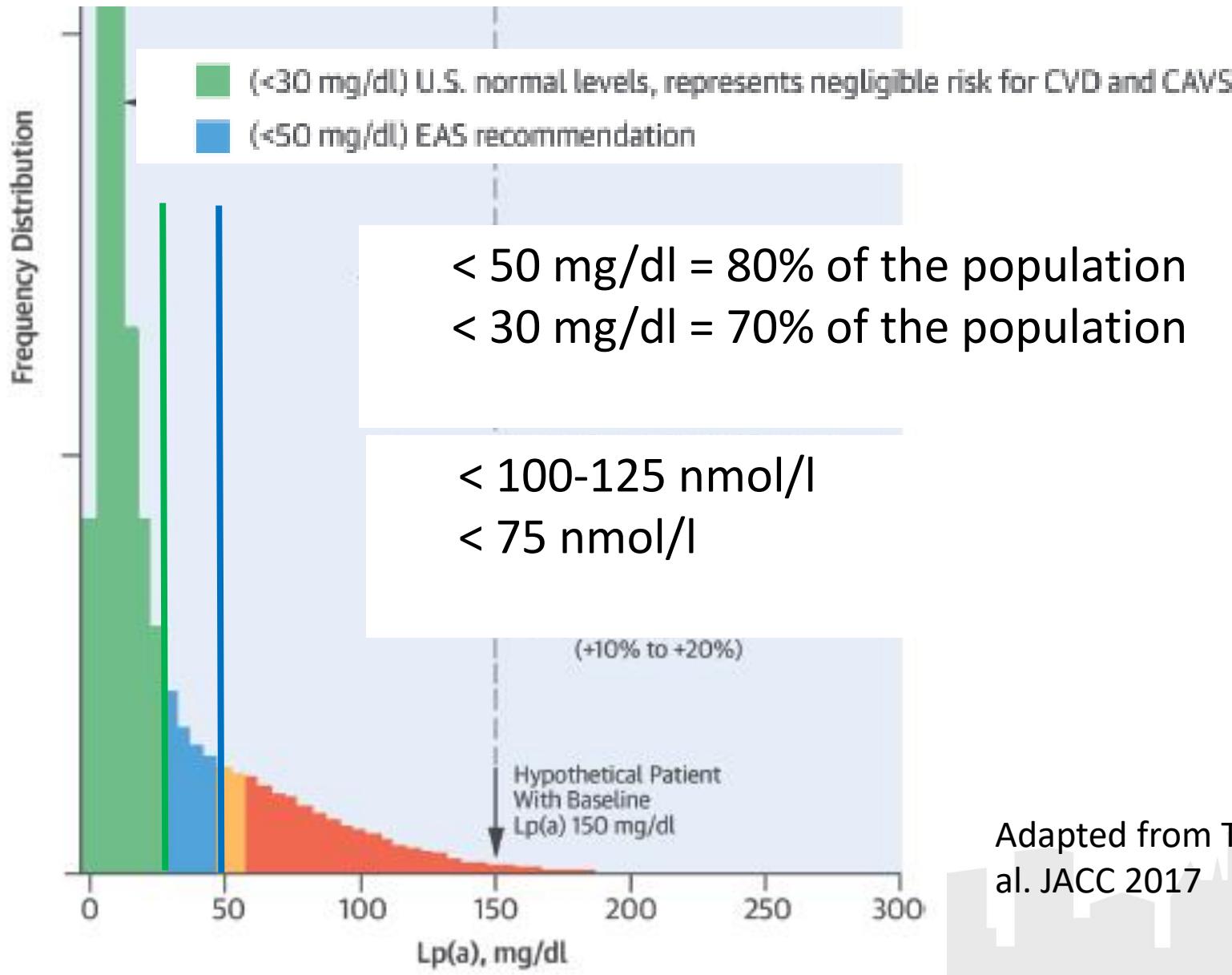
2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias

Lipid analyses for CVD risk estimation

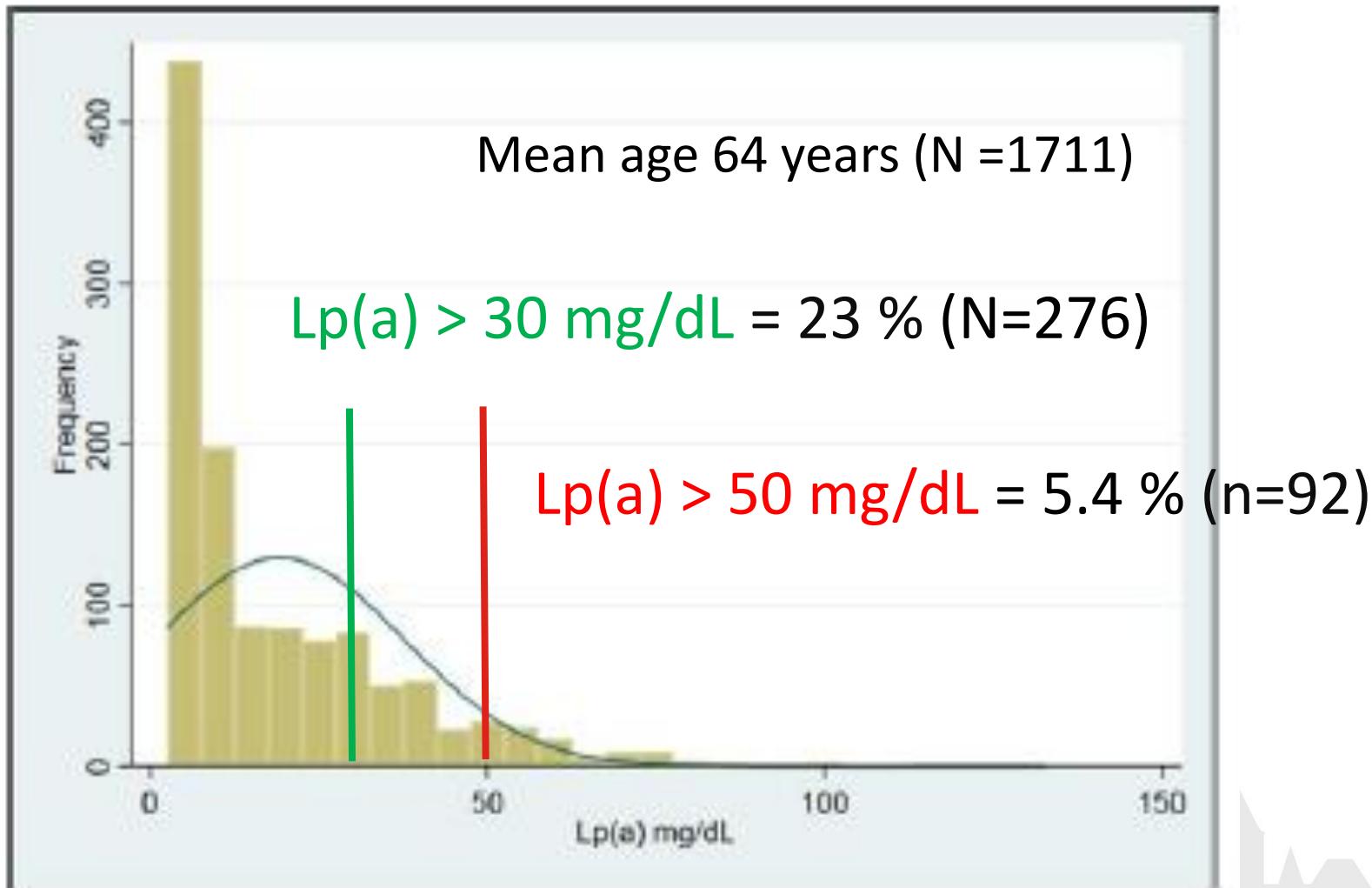
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolemia.

Mach F et al. EHJ 2019

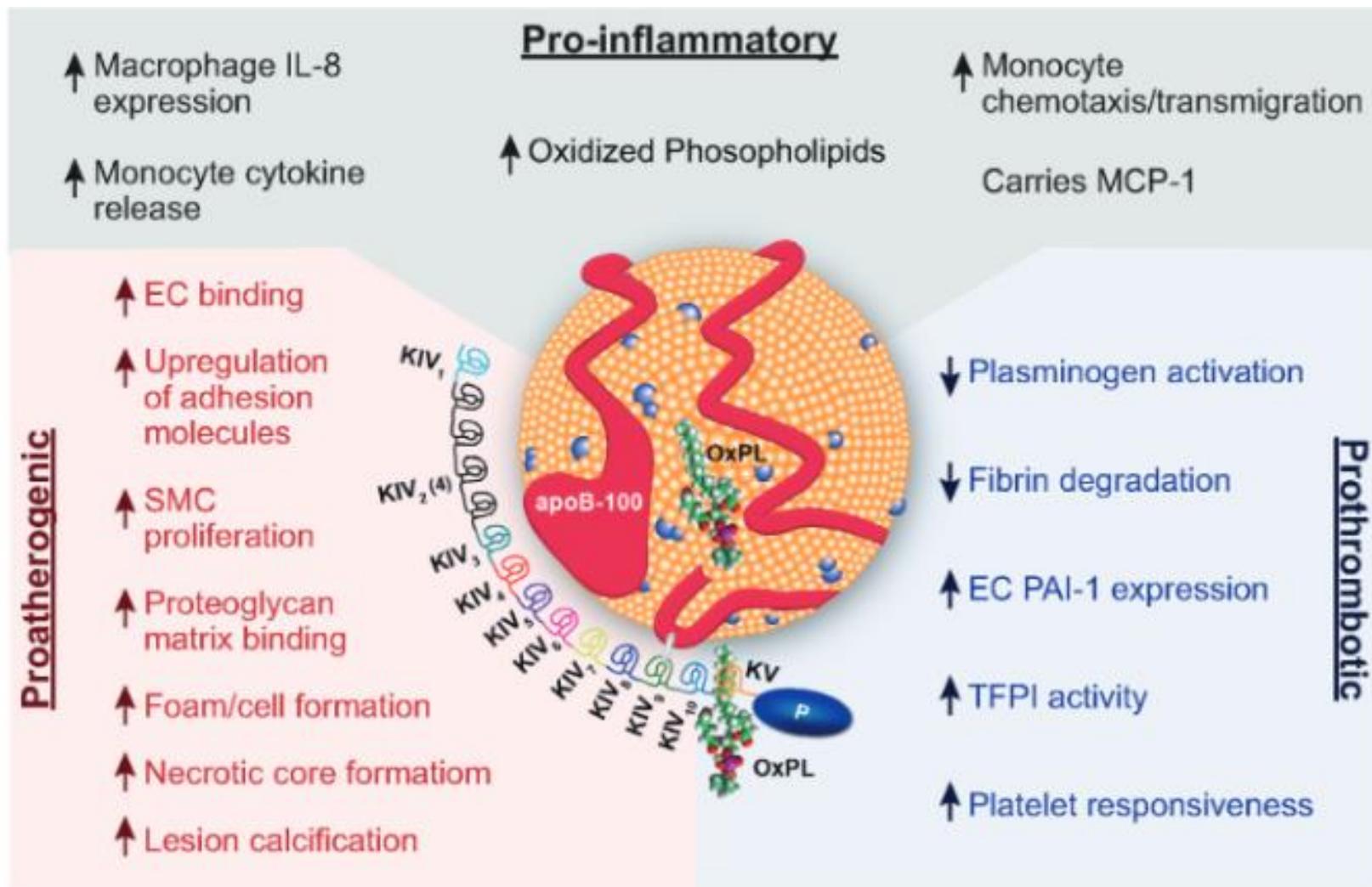
Distribution of Lp(a)



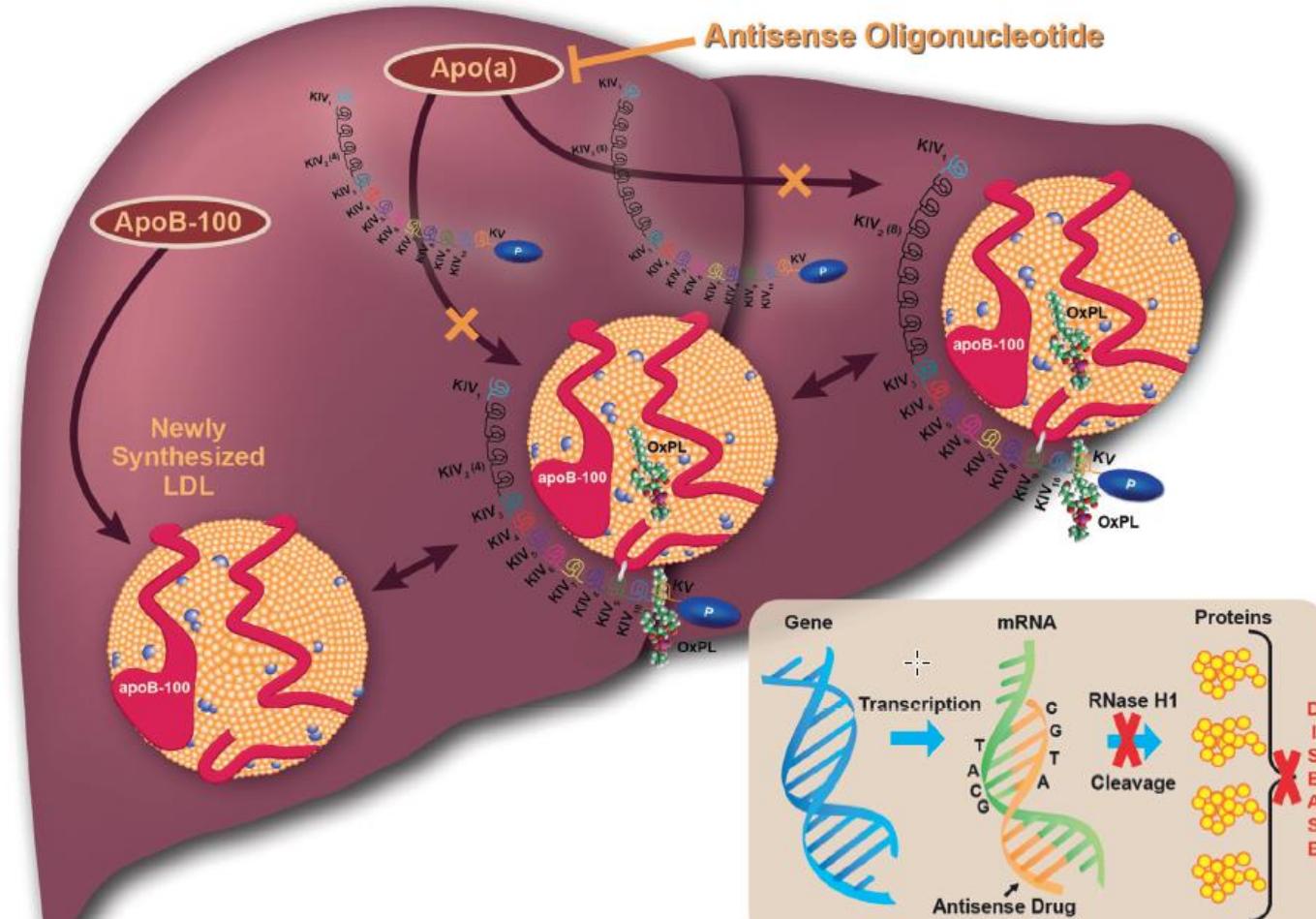
Prevalence of high Lp(a) in patients with acute coronary syndrome



Mechanisms between Lp(a) and cardiovascular disease



RNA-based therapy : antisense oligonucleotides



ORIGINAL ARTICLE

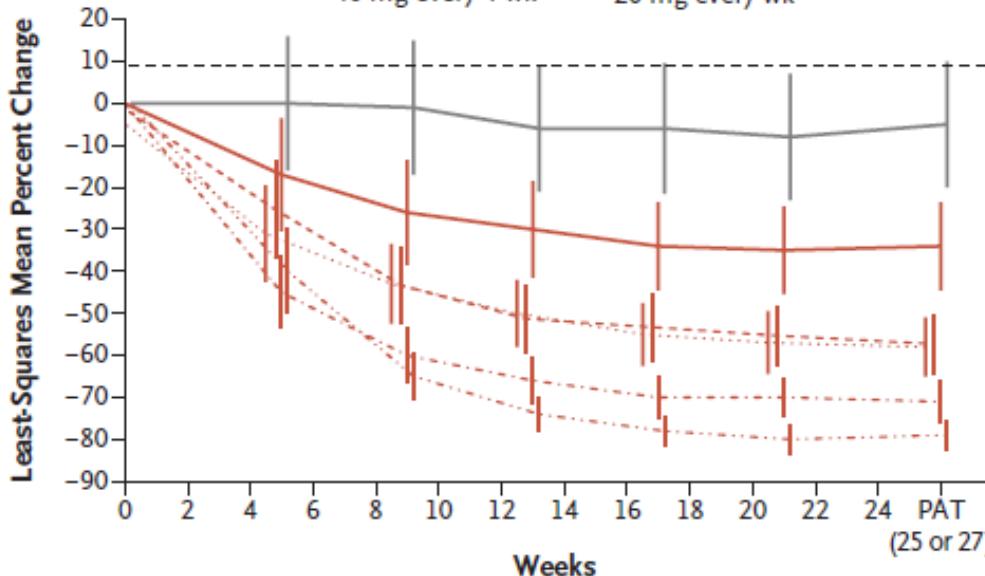
Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Sotirios Tsimikas, M.D., Ewa Karwatowska-Prokopczuk, M.D., Ph.D.,
 Ioanna Gouni-Berthold, M.D., Jean-Claude Tardif, M.D., Seth J. Baum, M.D.,
 Elizabeth Steinhagen-Thiessen, M.D., Michael D. Shapiro, D.O., Erik S. Stroes, M.D.,
 Patrick M. Moriarty, M.D., Børge G. Nordestgaard, M.D., D.M.Sc.,
 Shuting Xia, M.S., Jonathan Guerriero, M.B.A., Nicholas J. Viney, B.Sc.,
 Louis O'Dea, M.B., B.Ch., B.A.O., and Joseph L. Witztum, M.D.,
 for the AKCEA-APO(a)-L_{Rx} Study Investigators*

Change from Baseline over Time in Lipoprotein(a) Level

— Pooled placebo ... 20 mg every 2 wk
 — 20 mg every 4 wk ... 60 mg every 4 wk
 40 mg every 4 wk ... 20 mg every wk

N ENGL J MED 382;3 NEJM.ORG JANUARY 16, 2020



N=240

Etude phase III Horizon

- Etude phase III sur les outcomes cardiovasculaires
- 1000 centres, 48 pays, 7680 patients (60 en Suisse)
- 2 patients à Lausanne actuellement
- TQJ230, 80mg s/c 1x mois
- Critères d'éligibilité
 - Prévention secondaire
 - $Lp(a) > 700 \text{ mg/l}$ ou 70 mg/dl

Les douleurs musculaires associées aux statines

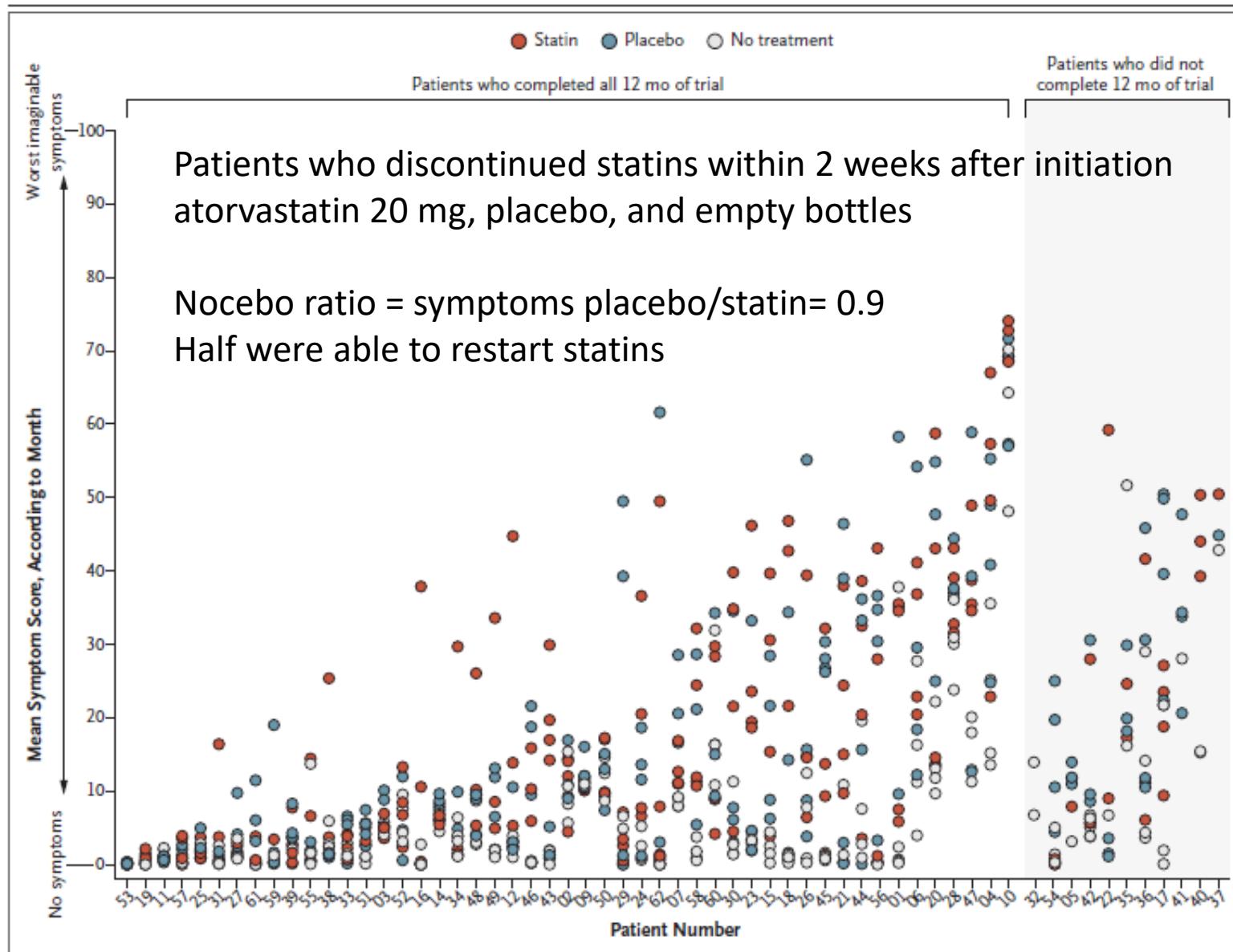


Les douleurs musculaires associées aux statines

- Les myalgies
 - 10-20%
- Les myopathies = avec augmentation des CKs
 - 0.05% = 5 cas/10'000 pour 5 ans
- Rhabdomyolyse
 - 0.01% = 1 cas/10'000 pour 5 ans

Collins et al. Lancet 2016
Thompson JAMA 2016
Vonbank et al EHJ 2017

N-of-1 trial : 90% of symptoms elicited by a statin was also elicited by placebo



Management de l'intolérance aux statines

- Education, prévoir du temps
- bénéfice cardiovasculaire des statines
- absence d'atteinte d'organe, phénomène transitoire
- Soutien, suivi “je veux vous revoir”



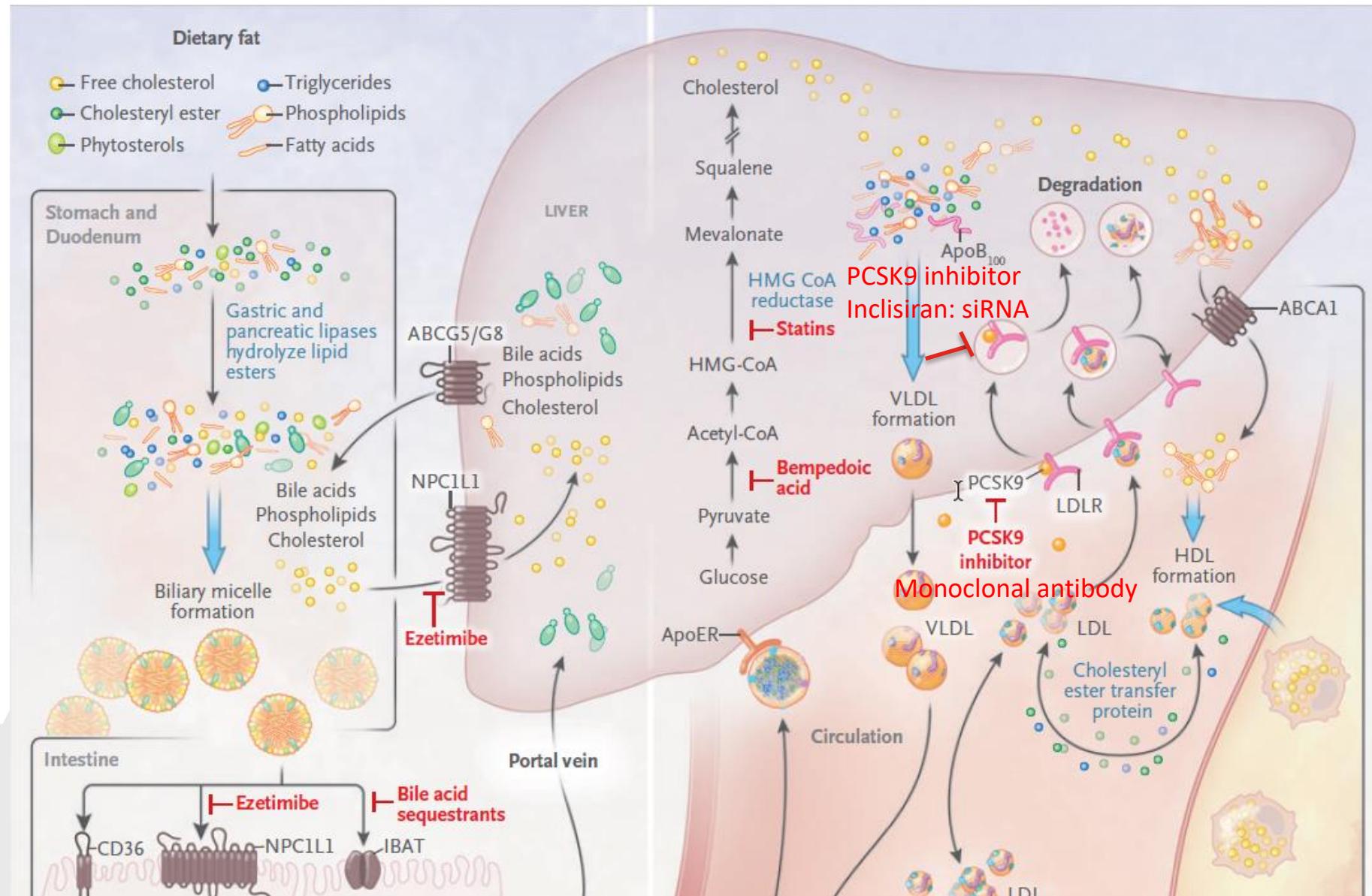
- Ré-essayer
- Petite dose, prise alternée
- Rosuva 5 mg, 2 fois/sem
- Montrer les bénéfices

Les médicaments hypolipémiants pour le LDL-cholestérol

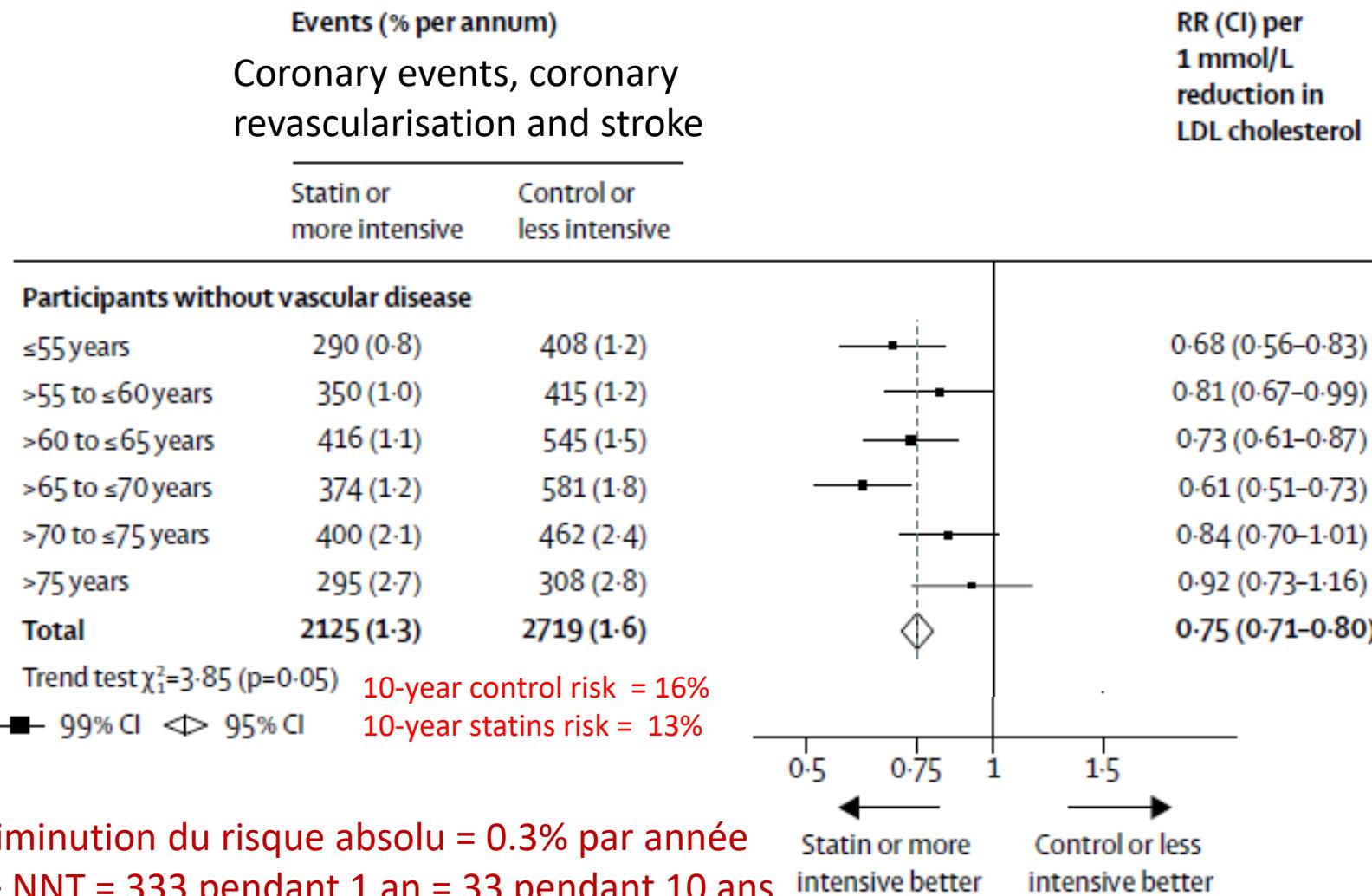
Année	Nom	Baisse du LDL-c	Indications	Prise	Effets indésirables	Prix /année
1987	Statines Rosuvastatine Atorvastatine	50%	Prévention primaire ou secondaire	Oral 1x/j	Douleurs musculaires 10-20%	280.- CHF
2001	Ezetimibe	20%	Prévention primaire ou secondaire	Oral 1x/j		310.- CHF
2016	Inhibiteurs de la PCSK9 Evolocumab Alirocumab	60%	Prévention secondaire ou hypercholestérolémie familiale	S/c 2x/ mois		5'200.- CHF Limitations
2021	Acide Bempedoic combinaisons	20%	Prévention secondaire ou hypercholestérolémie familiale	Oral 1x/j	Elévation de l'acide urique et goutte	1000.- CHF ?

Site d'action des hypolipémiants

Michos et al, NEJM 2019

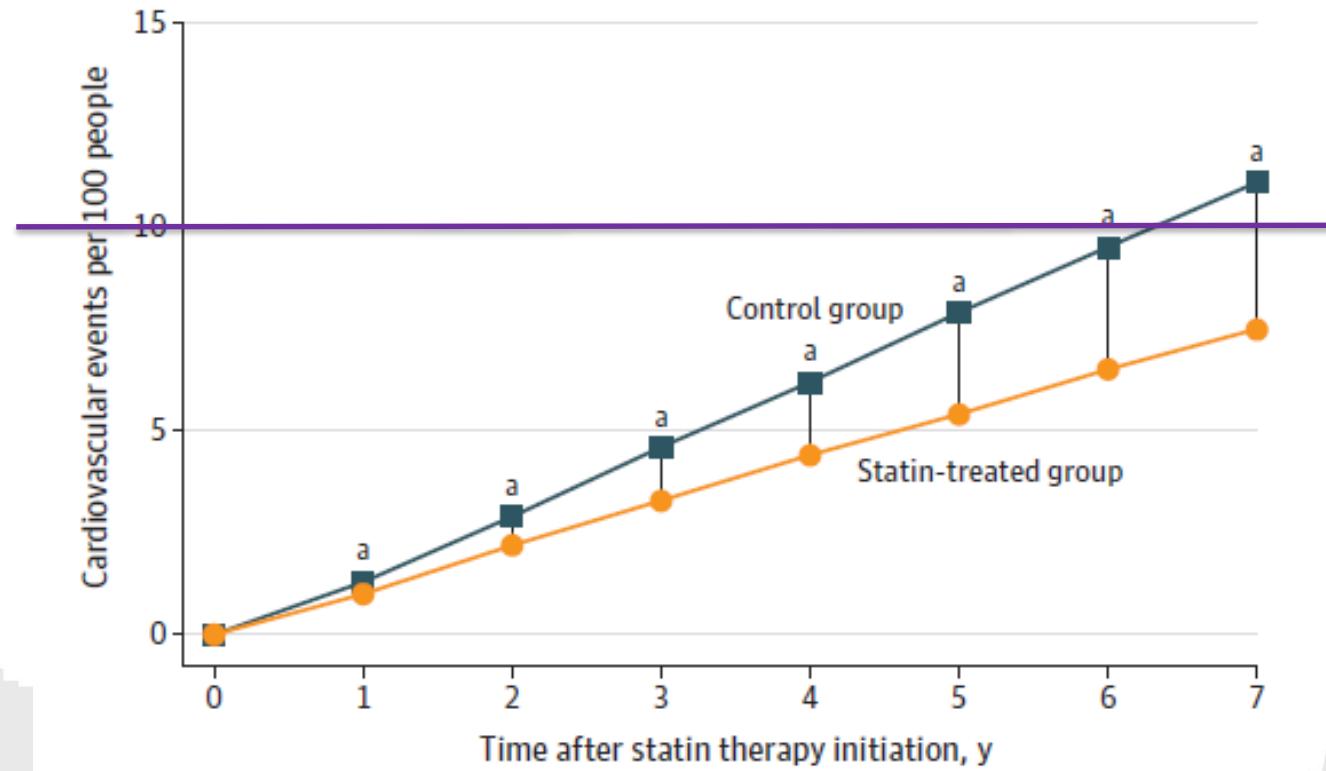


Réduction des évènements cardiovaskulaires avec les statines en prévention primaire



Bénéfice des statines après un an time to first cardiovascular event

Eight trials randomizing 65 383 adults in primary prevention
mean age 55 to 69 years
mean length of follow-up 2 to 6 years



Efficacy on clinical outcomes in secondary prevention trials

In addition to statins

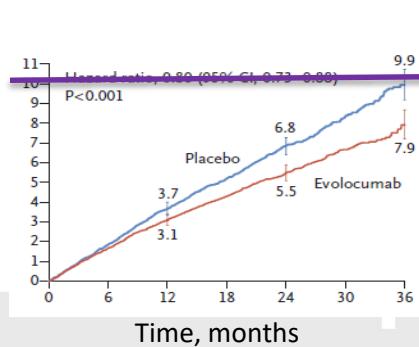
Incidence cumulée d'événements cardiovasculaires en % (sans revascularisation coronaire)

Evolocumab (Repatha)

Différence LDL-c 1.5 mmol/l

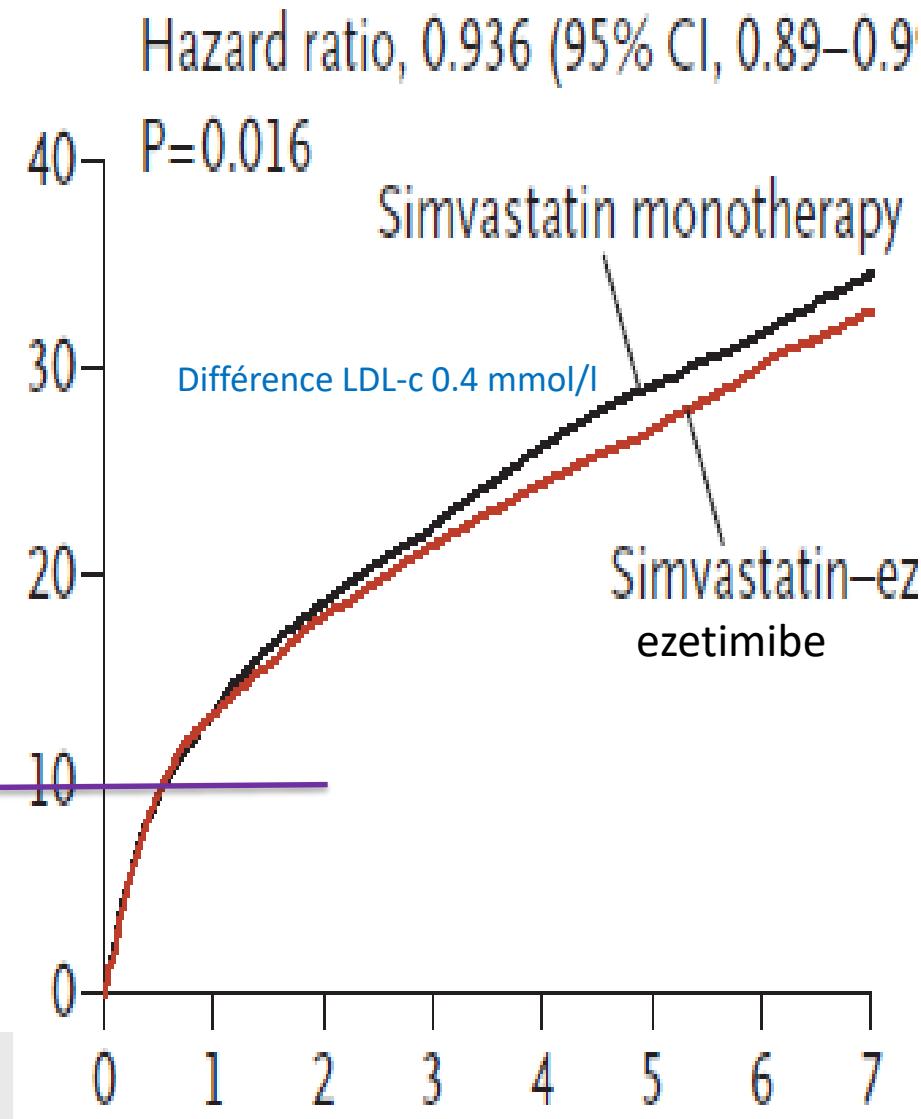
Alirocumab (Praluent)

Différence LDL-c 1.0 mmol/l



Time, years

Schwartz et al. NEJM 2018
Odyssey Outcomes study



Cannon et al. NEJM 2015
IMPROVE-IT

unisanté

Centre universitaire de médecine générale
Sabatine et al. NEJM 2017
FOURIER Study

Limitations assécurologiques pour inhibiteurs de la PCSK9 patients avec maladie cardiovasculaire

- **Dose maximale de statine**

Ou

- **Intolérance complète**
- **=essai de min 2 statines**

LDL-c > 2.6 mmol/l

Limitations assécurologiques pour inhibiteurs de la PCSK9 patients sans maladie cardiovasculaire avec hypercholestérolémie familiale

- **Dose maximale de statine**
 - $\text{LDL-c} > 5.0 \text{ mmol/l}$
- ou
- **Intolérance complète**
 - $\text{LDL-c} > 4.5 \text{ mmol/l}$
- **=essai de min 2 statines**
 - si Lp(a) élevée

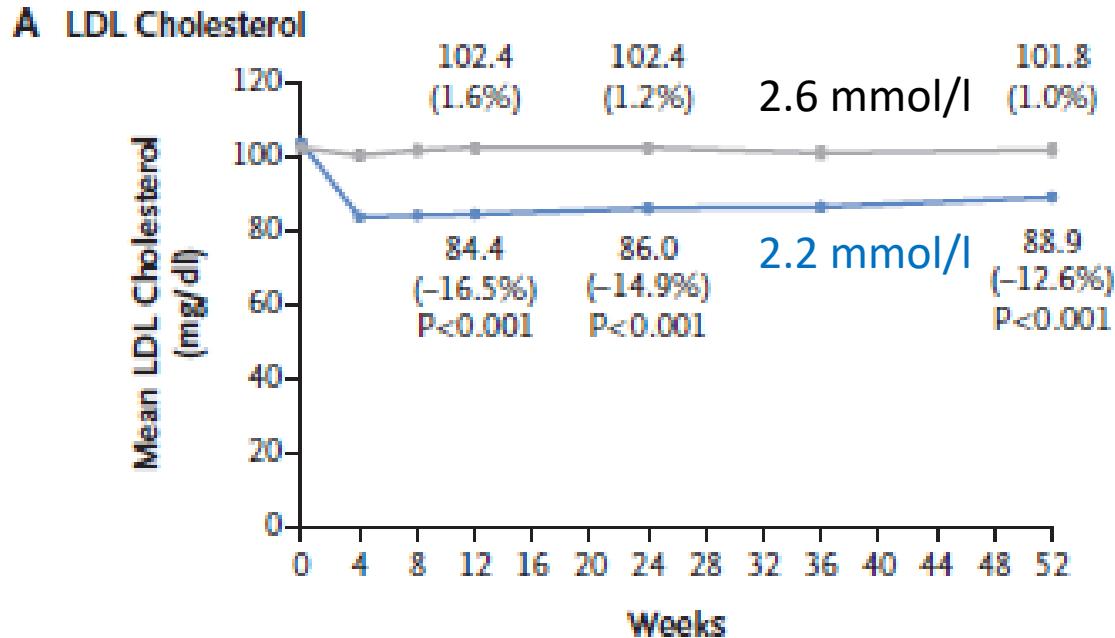
Ac Bempedoic, 1 an de suivi

N=2000

statines dose maximale

tolérée

Principalement en
prévention secondaire

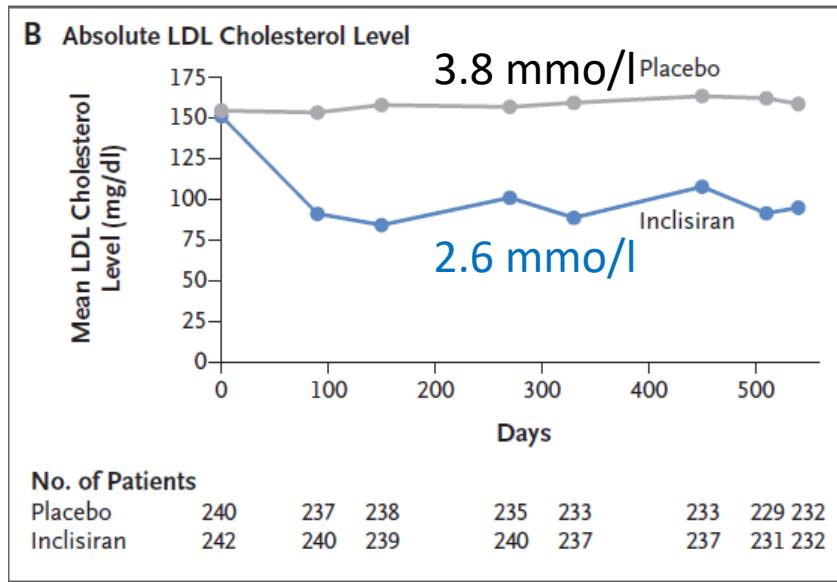


Gout	18 (1.2)	2 (0.3)	0.03
Increase in blood creatinine level	12 (0.8)	3 (0.4)	0.41
Decrease in glomerular filtration rate	8 (0.5)	0	0.06
Neurocognitive disorder	11 (0.7)	7 (0.9)	0.62
Laboratory results			
Alanine or aspartate aminotransferase level >3x ULN — no. (%)‡	7 (0.5)	1 (0.1)	0.28
Creatine kinase level >5x ULN — no. (%)‡	7 (0.5)	1 (0.1)	0.28
Change from baseline in uric acid level — mg/dl§	0.73±1.11	-0.06±0.87	<0.001

Inclisiran: small interfering RNA

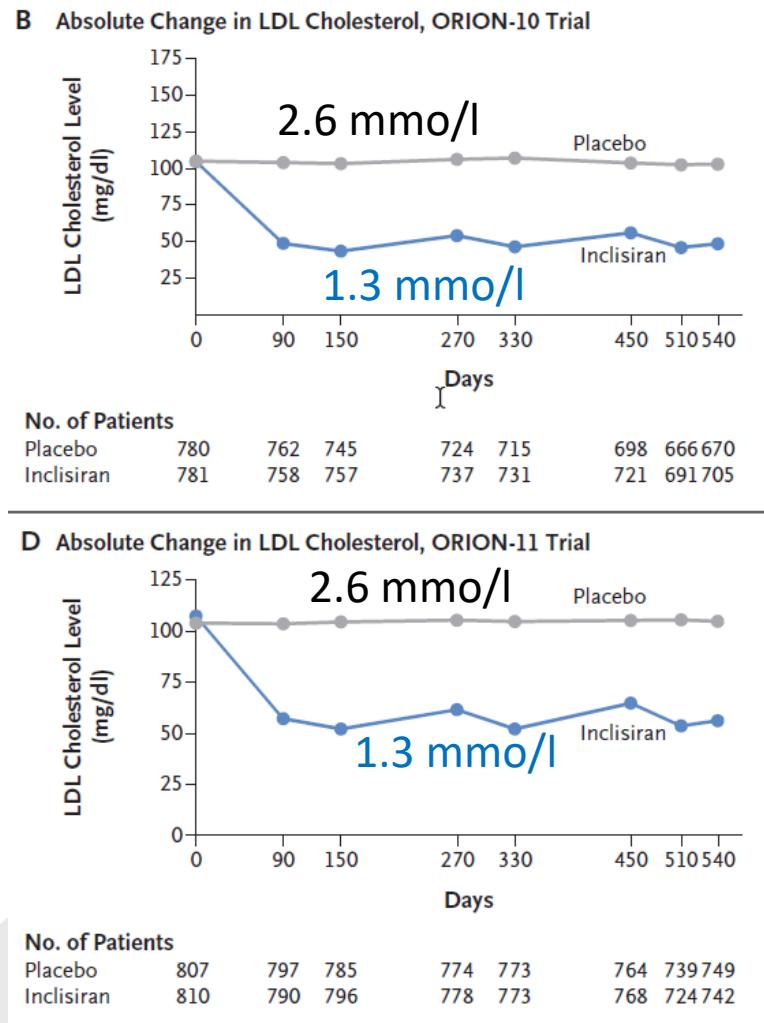
2 injection par an, 1.5 ans de suivi

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote



N=4000, avec statines dose maximal toléré
Effets secondaires similaires dans les deux groupes

Prévention primaire et secondaire



Take Home

- Deux outils pronostics du risque cardiovasculaire
 - Génétique de l'hypercholestérolémie familiale
 - Lp(a)
- Les statines en première ligne
- Faire mieux si:
 - $LDL-c > 2.6 \text{ mmol/l}$ en prévention secondaire
 - $LDL-c > 5 \text{ mmol/l}$ en prévention primaire

En Suisse : recommandations du GSLA

www.agla.ch



Merci de votre attention

