

Lipoprotéines et prévention cardiovasculaire quand et comment traiter ?

Prof David Nanchen

Consultation de prévention cardiovasculaire - cholestérol et style de vie

Département Promotion de la santé et Préventions

Unisanté

Université de Lausanne

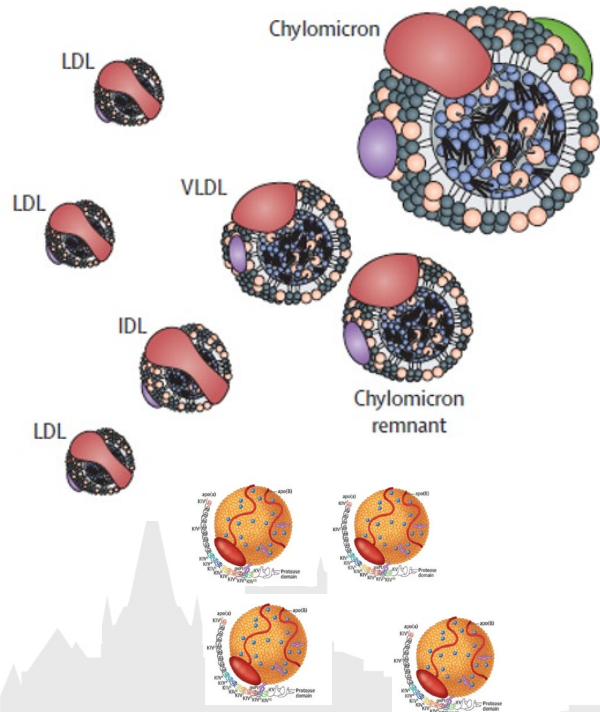
David.nanchen@unisante.ch



**Low density lipoprotein
(LDL)-cholestérol**

Triglycérides

Lipoprotéine (a)



**Maladies
cardiovasculaires**

Statines 1994

Ezetimibe 2015

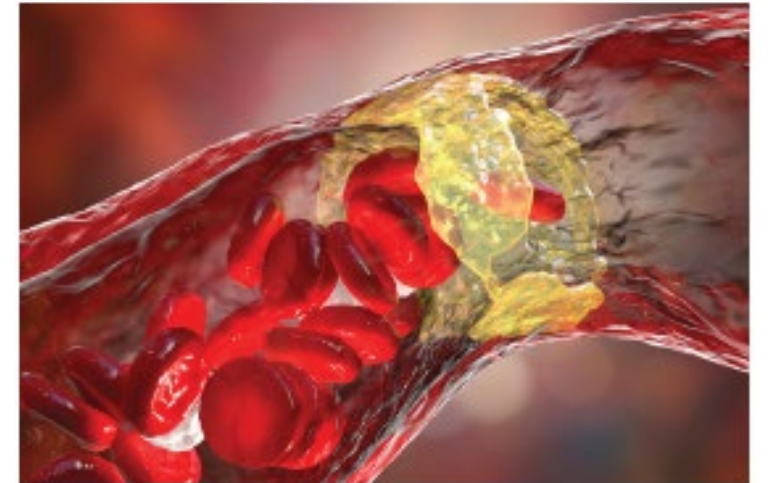
PCSK9i 2017 et 2018

Ac bempedoic 2023

Icosapent ethyl 2019

Pelacarsen 2025 ?

Olpasiran 2026 ?



En Suisse : recommandations du GSLA basée sur les 2019 et 2021 ESC/EAS guidelines



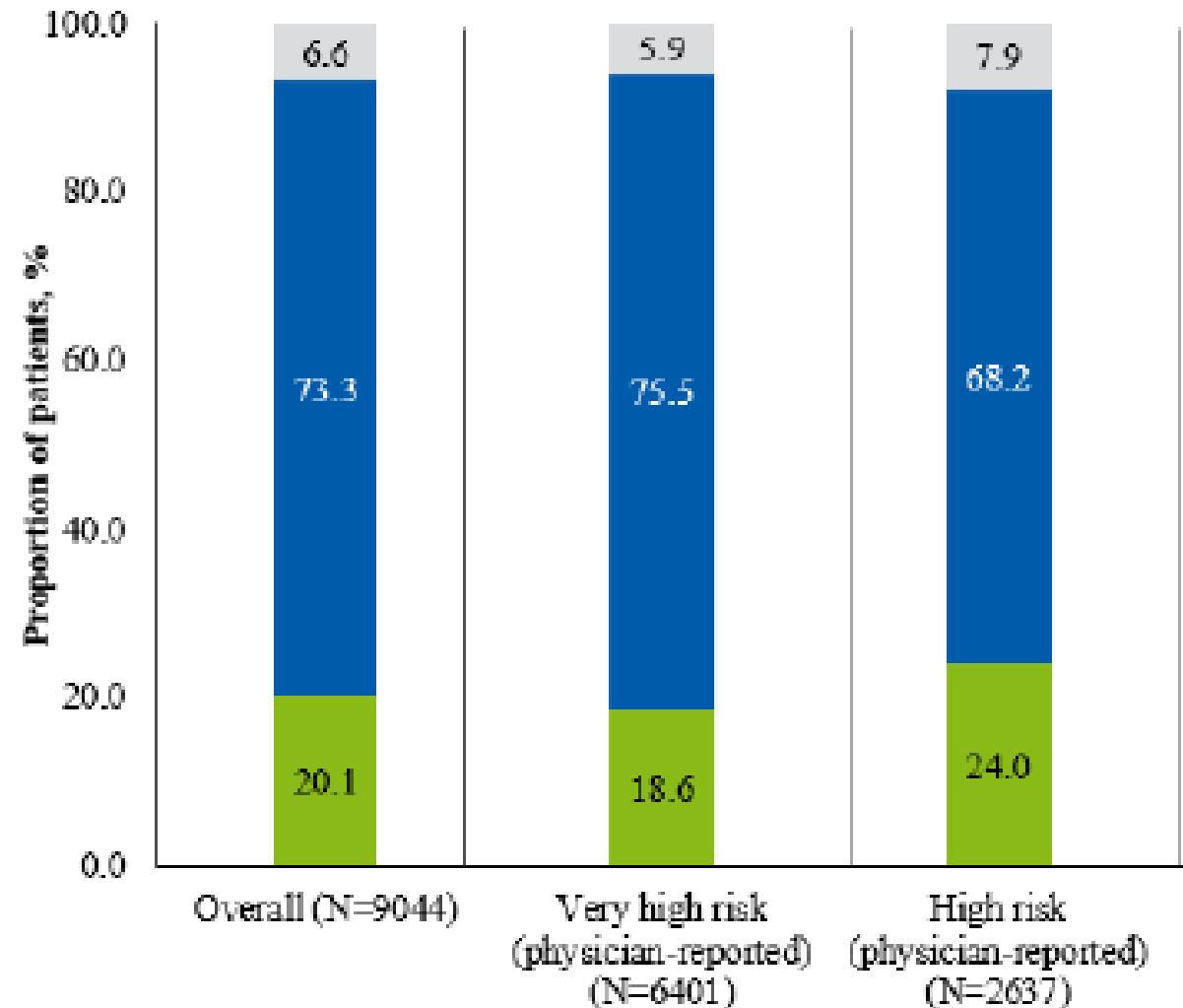
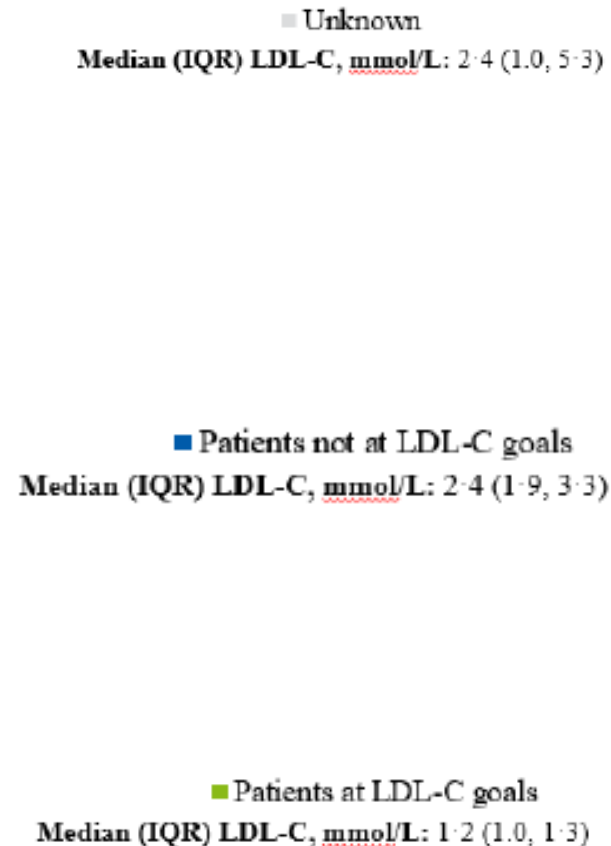
- **Patients à risque élevé: LDL < 1.8 mmol/l**
- **Risque sur 10 ans \geq 20%**
- **Ou autres facteurs de risque**

- **Patients à risque très élevé: LDL < 1.4 mmol/l**
- **Maladie cardiovasculaire**

In 2020-2021, 80% of high- and very high-risk patients failed to achieve 2019 ESC/EAS guidelines' LDL-C goals

N= 9044
mean age 65 years
72% male

Observational study
patients at high
or very high CV risk
between 2020–2021
across primary and
secondary care
settings
in 14 European
countries

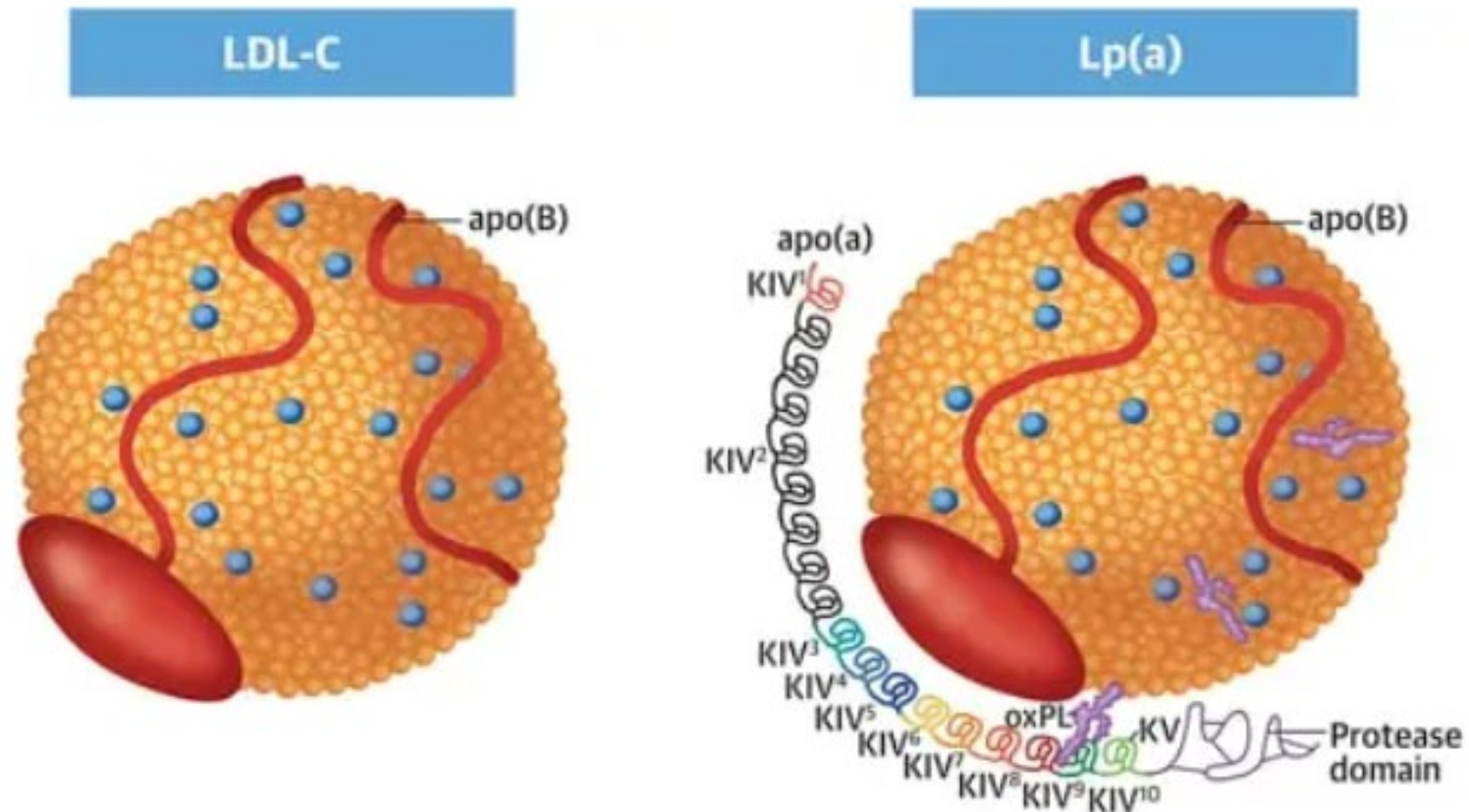


Homme de 58 ans, NSTEMI

- NSTEMI 5 years ago
- Aspirin
- Rosuvastatin 10 mg
- A essayé Atorvastatin 40 mg
- Systolic blood pressure 128 mmHg
- Stopped smoking since 5 years
- BMI 28 kg/m²
- family history of cardiovascular event

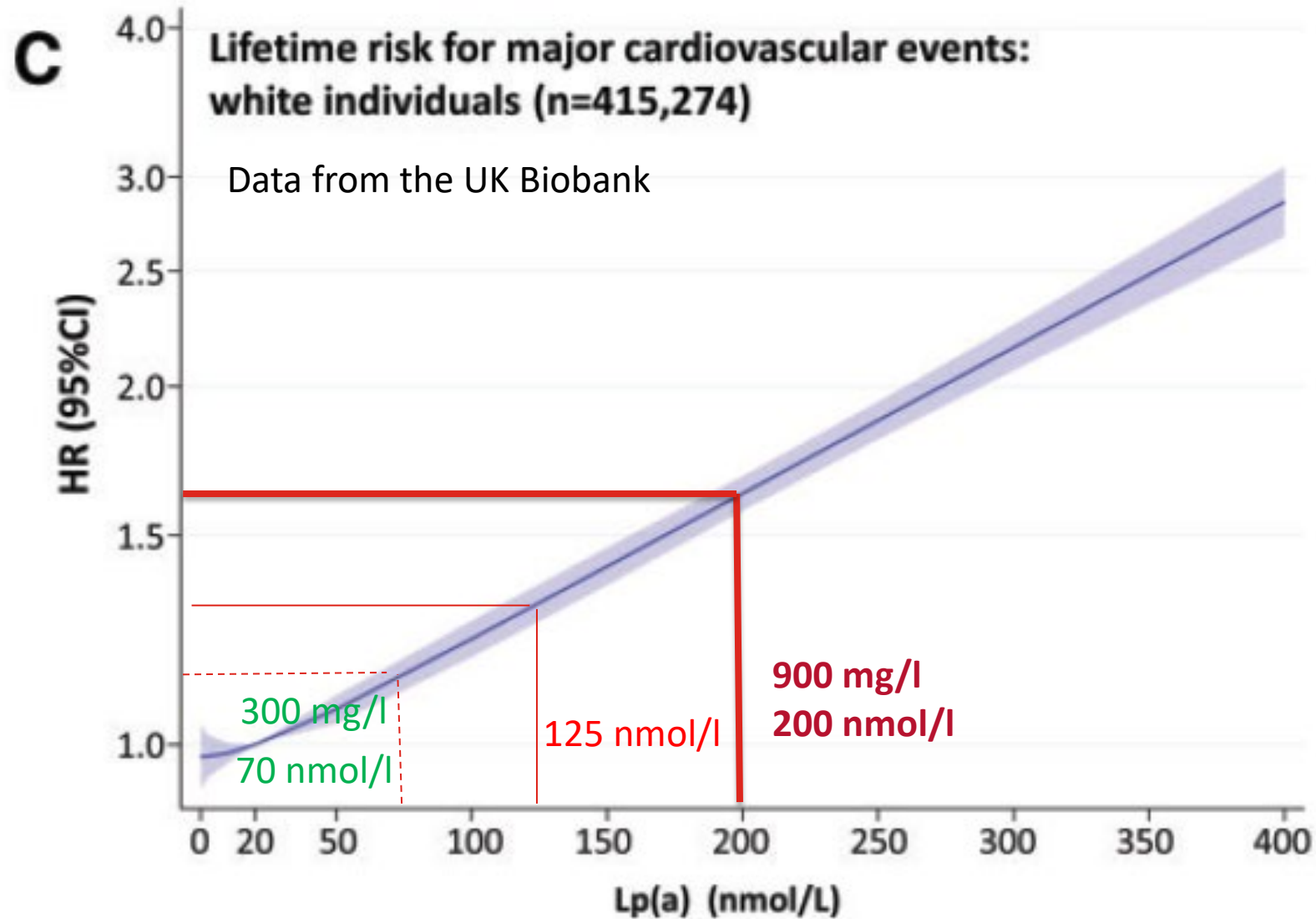
Laboratory	
Cholestérol, mmol/l	4.7
HDL, mmol/l	0.9
Triglycérides, mmol/l	3.2
LDL-c, mmol/l	2.3
HbA1c, %	5.7
Lp(a), nmol/l (N<75)	157

Lp(a) is similar to LDL-c but highly determined by genetics

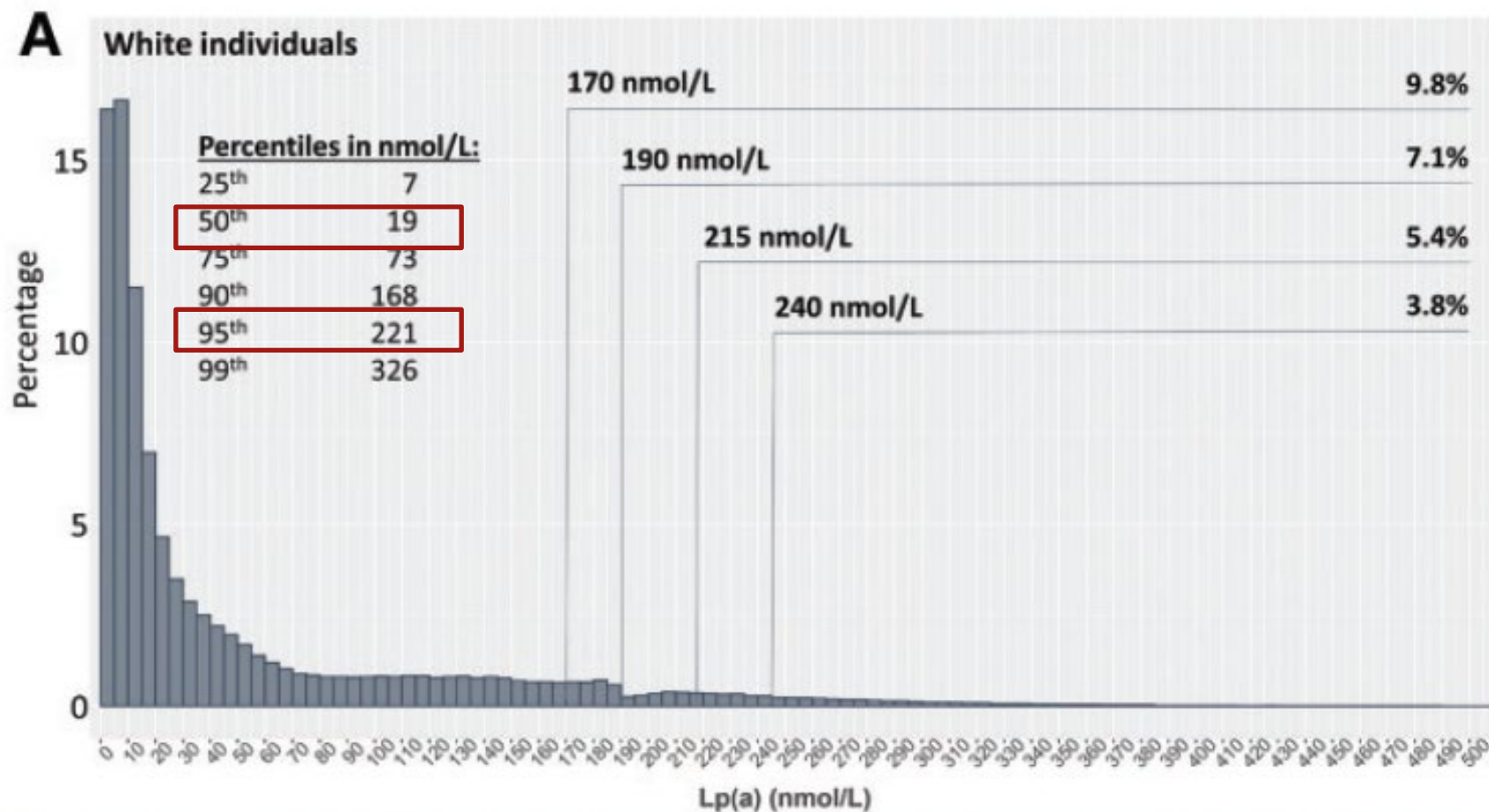


Similar to plasminogen

Risque cardiovasculaire « à vie » par rapport à la médiane (20 nmol/l)



Measured in nmol/l = particule number
alternatively mg/l = mass



Six families of lipid-lowering drugs in 2023 in Switzerland

Year	Name	LDL-c lowering	Route	Cost /year
1987	Statines Rosuvastatin Crestor [®] Atorvastatin Sortis [®]	40-50%	Oral 1 cp 1x/day	280.- CHF
2002	Ezetimibe Ezetrol [®]	20%	Oral 1 cp 1x/day	310.- CHF
2016	PCSK9i Monoclonal AB Evolocumab Praluent [®] Alirocumab Rephata [®]	50-60%	S/c 2x/ month	5'200.- CHF
2021	PCSK9i small interfering RNA Inclisiran Leqvio [®]	40%	S/c 2x/year	5'000.- CHF
2021	Acide Bempedoic Nilemdo [®] ou Nustendi [®] avec ezetimibe	20%	Oral 1 cp 1x/j	1000.- CHF
2023	Fatty acid EPA Icosapent ethyl Vazkepa [®]	Triglycérides 20% baisse	Oral 2 caps 2x/j	Remboursement in progress

Limitation du remboursement en 2023

- inhibiteurs PCSK9 siRNA : Inclisiran Leqvio®
- inhibiteurs PCSK9 Ac monoclonaux : Alirocumab Praluent® ou Evolocumab Rephata®
- acide bempedoïque : Nilemdo® ou Nustendi® avec ezetimibe

- Dose maximale de statine = essai de 2 statines différentes
- **Ou**
- Intolérance complète à au moins deux statines

Patients avec maladie cardiovasculaire

- **LDL-c > 1.8 mmol/l**

Patients avec hypercholestérolémie familiale en prévention primaire

- **LDL-c > 2.6 mmol/l**

Prescription par un spécialiste vasculaire ou du cholestérol pour les 6 premiers mois

Indications limitées SwissMedic en 2023

- Icosapent ethyl Vazkepa®

**Patients avec maladie
cardiovasculaire**

Prévention primaire

**Patients avec diabète et facteur de
risque cardiovasculaire**

- **Utiliser une statine**
- et**
- **Triglycérides > 1.7 mmol/L**

L'hypercholestérolémie familiale

Prevalence 1/200 = 0.5%

LDL-c > 4.9 mmol/l

ET

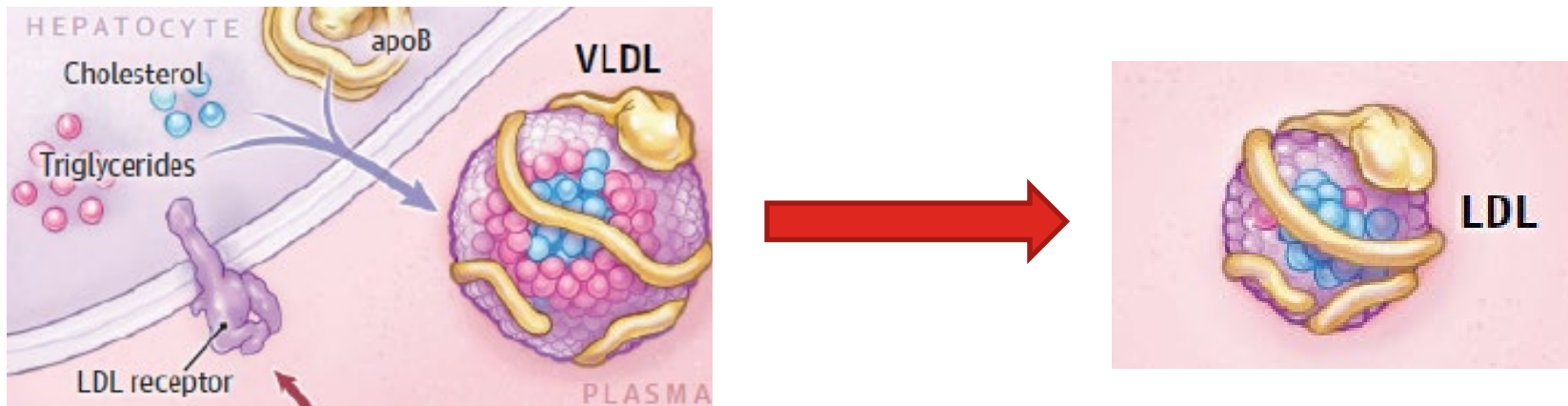
Histoire familiale ou personnelle
de maladie cardiovasculaire
précoce < 60 ans

ou

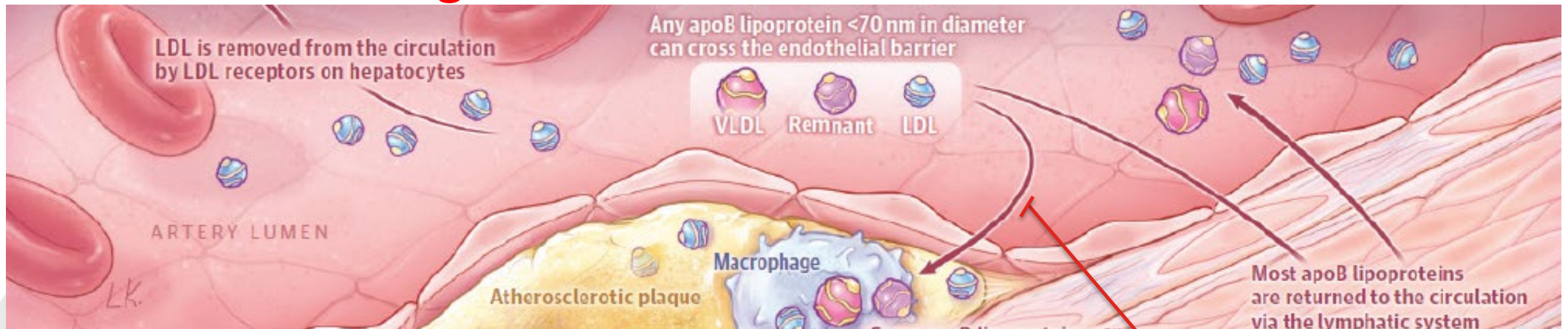
Histoire familiale
d'hypercholestérolémie sévère



Atherogenic lipoproteins VLDL, remnant and LDL : Apolipoprotein B (apoB)

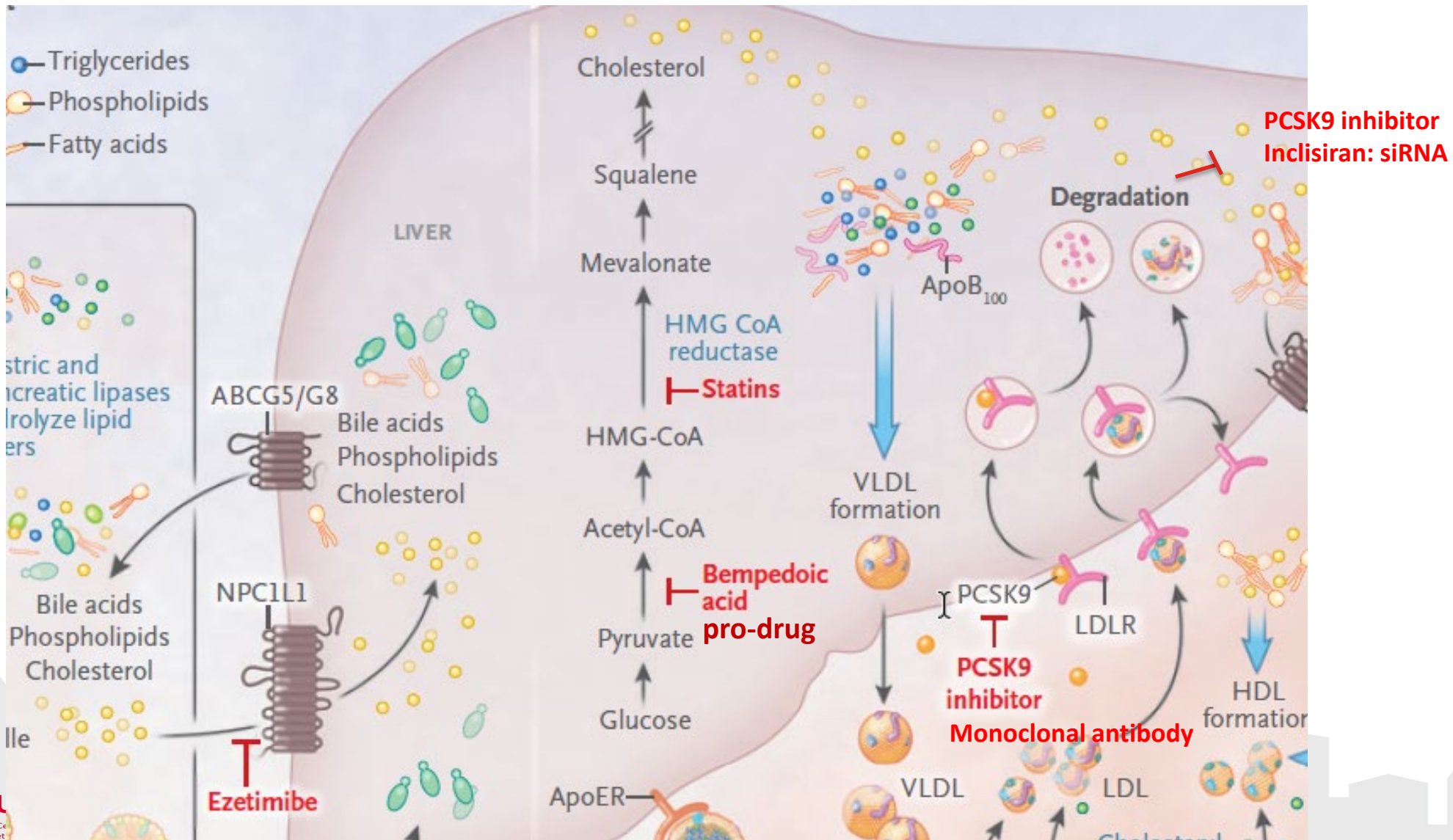


LDL-c drugs



Site d'action des hypolipémifiants pour le LDL-c

Michos et al, *NEJM* 2019



Les statines

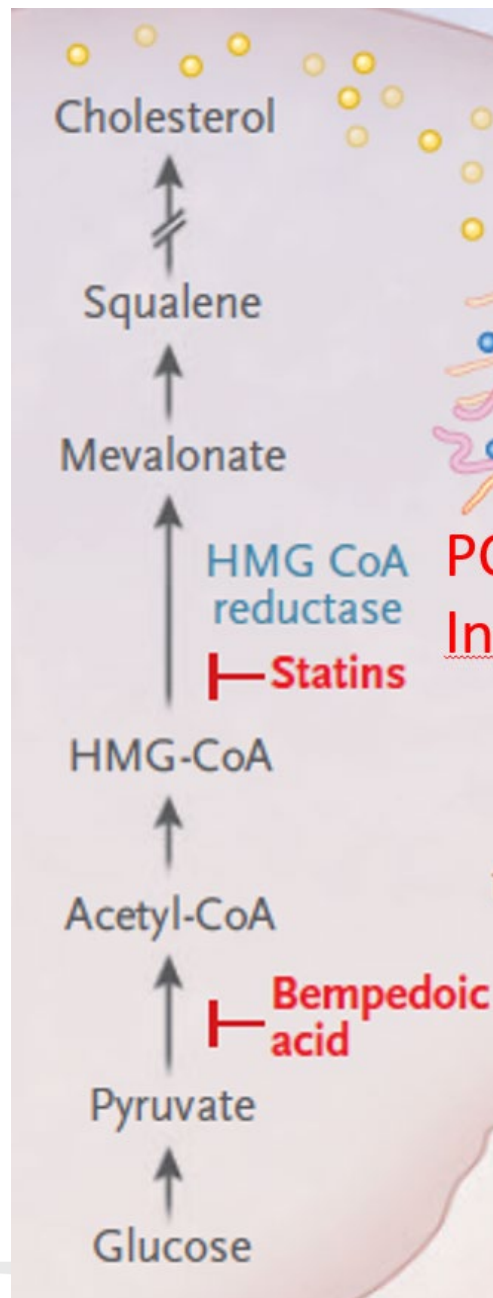
1^{er} choix

Efficacité cardiovasculaire démontrée en prévention primaire et secondaire

Sécurité au long cours

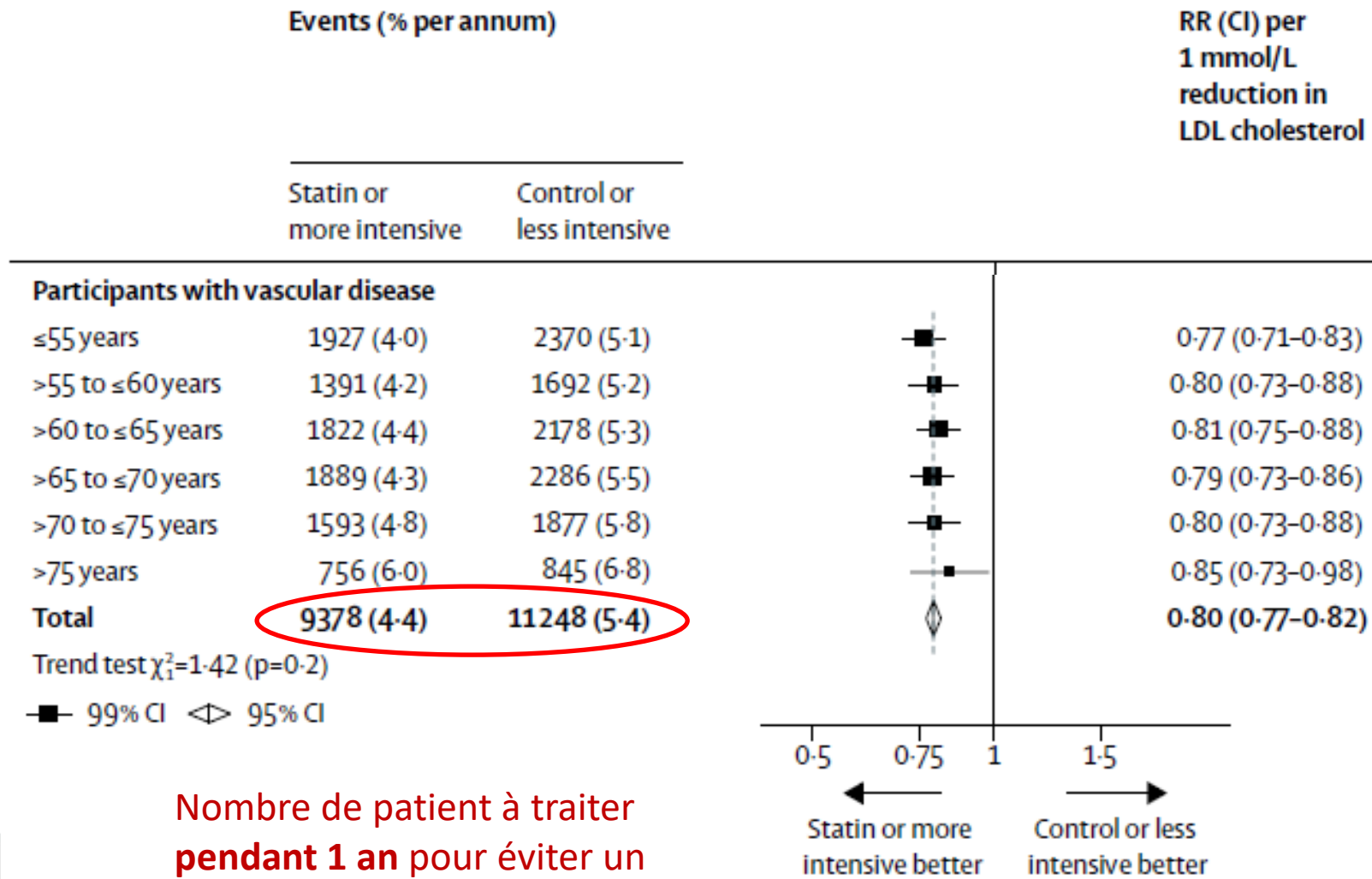
Per os 1x/j

Faible coût



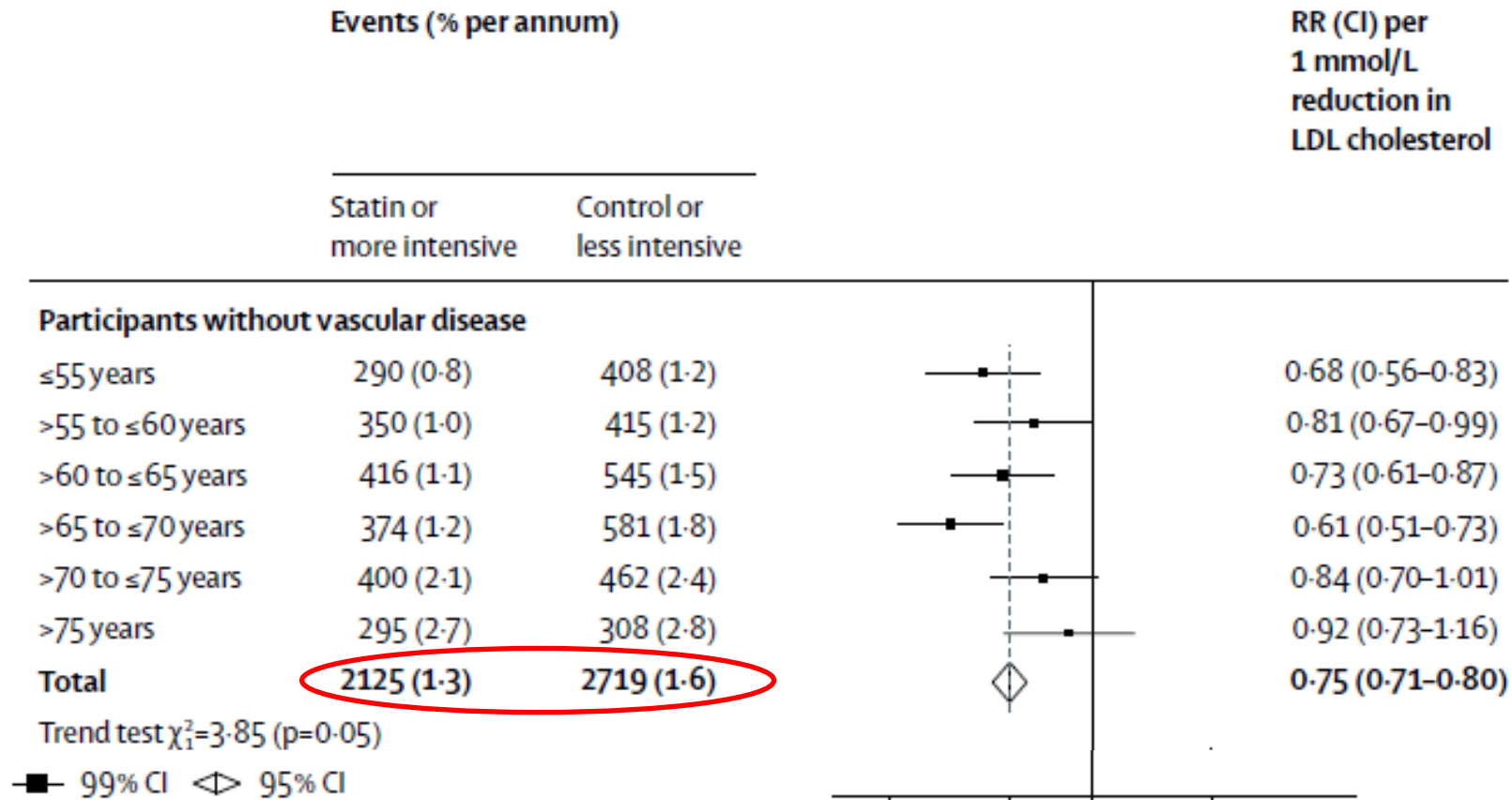
- 22 randomised trials statins vs placebo/control
 - LDL-c differences at one year 1.08 mmol/L
- 4.9 years of follow-up
- 14 483 participants older than 75 years
- Evidence de 1994 (4S) 2016 (Hope-3)

Statines: Réduction des évènements cardiovasculaires chez les patients avec maladie cardiovasculaire



Nombre de patient à traiter pendant 1 an pour éviter un infarctus = 100

Statines Réduction des évènements cardiovasculaires chez les patients sans maladie cardiovasculaire



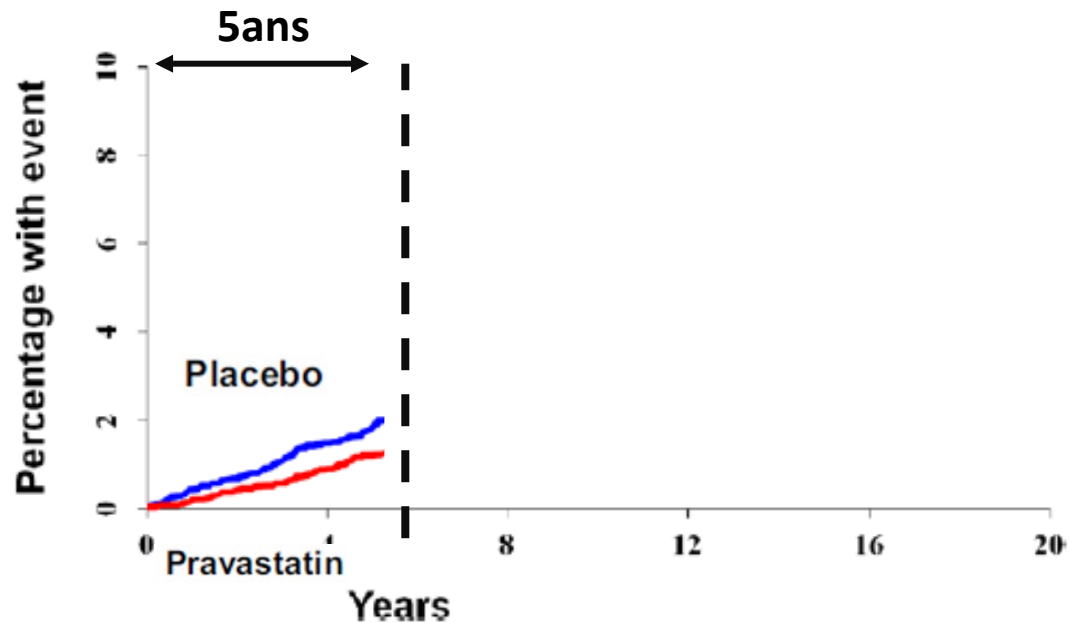
Nombre de patient à traiter
pendant 1 an pour éviter un
infarctus = 330

Sécurité à 20 ans des statines

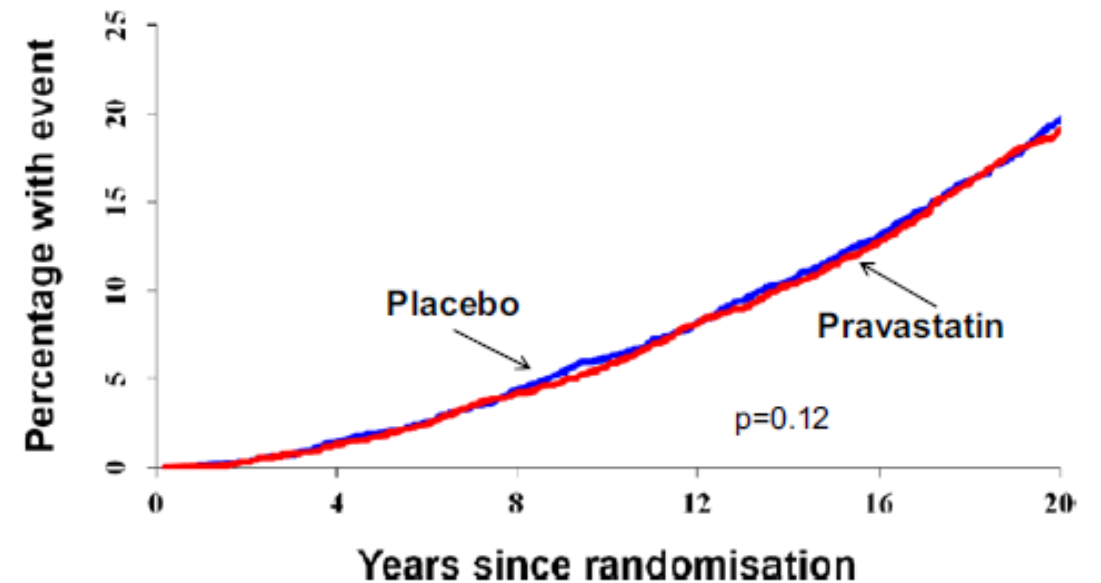
Etude WOSCOP (1995)

6500 hommes à risque en **prévention primaire** âgés de 45-65 ans

Évènements coronariens



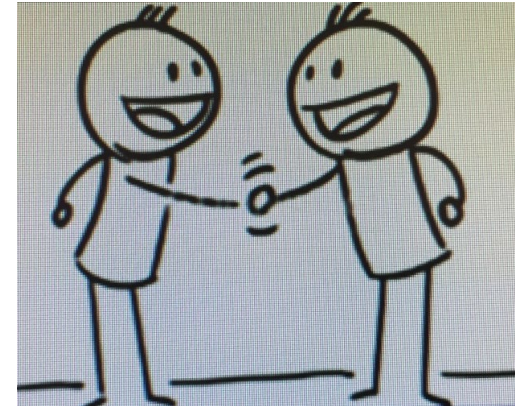
Maladies non cardiovasculaires -cancer



Management de l'intolérance aux statines

douleurs musculaires associées aux statines

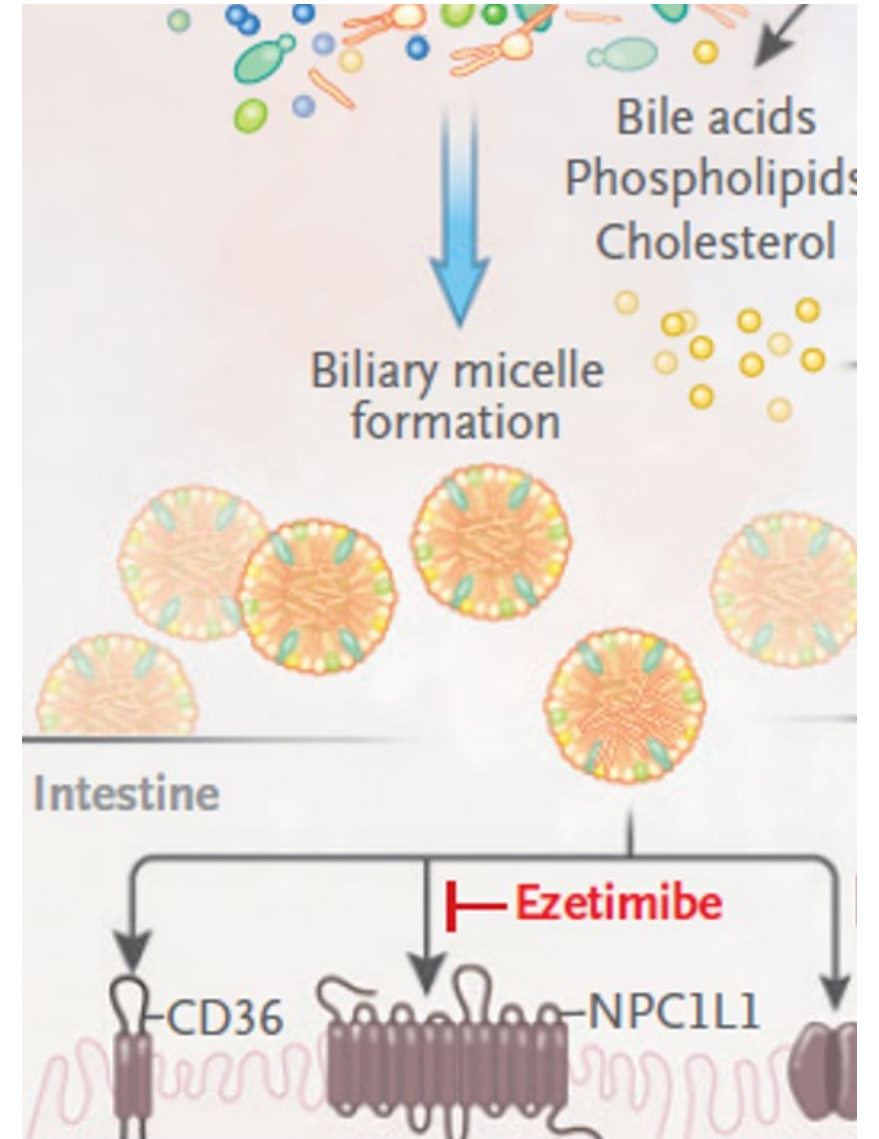
- Education, prévoir du temps
- **Expliquer** le bénéfice cardiovasculaire des statines
- **Rassurer** sur l'absence d'atteinte d'organe, phénomène transitoire
- Soutien, suivi "je veux vous revoir"



- **Ré-essayer une autre statine**
- Petite dose, prise alternée
- par expl Rosuva 5 mg, 2 fois/sem
- **Montrer la baisse du LDL-c**

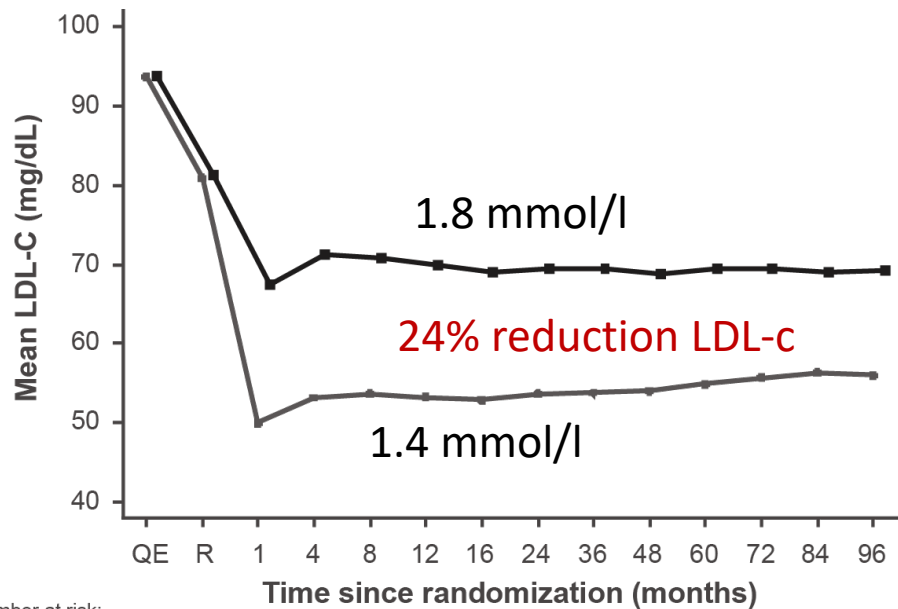
Ezetimibe en deuxième ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

Efficacité cardiovasculaire démontrée en
prévention secondaire
Profil de sécurité semble excellent au long
cours
Per os 1x/j
Faible coût
Baisse du LDL-c plus faible

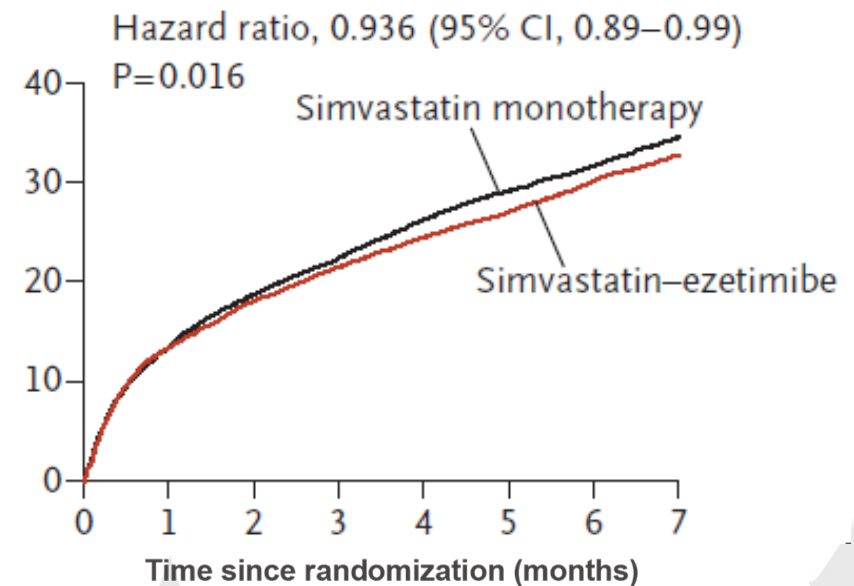


Bénéfices cardiovasculaires de l'ézetimibe en plus de la simvastatine en prévention secondaire

**N= 18,144 patients avec syndrome coronarien aigu
suivi de 7 ans**

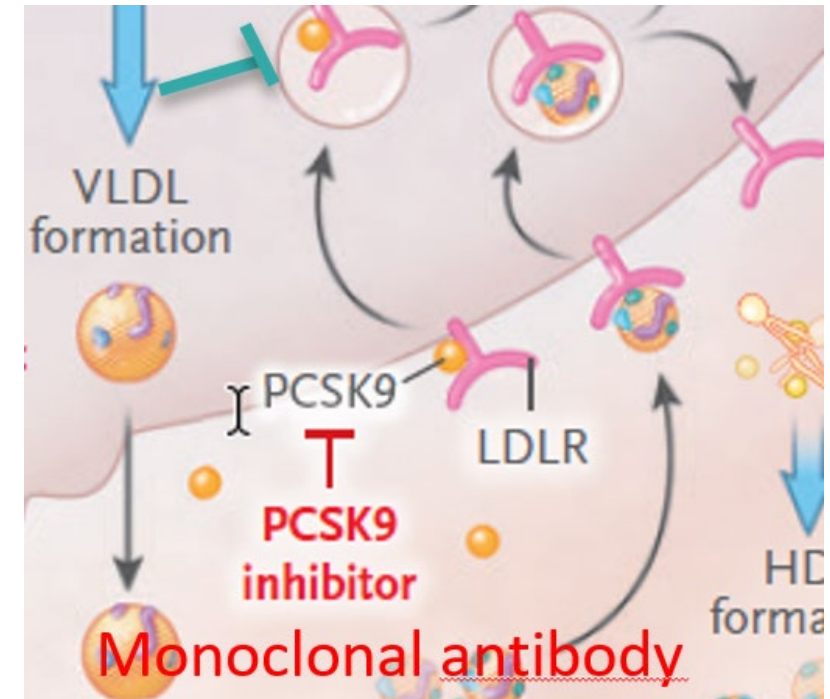


Death from cardiovascular disease, a major coronary event or nonfatal stroke



Inhibiteurs du PCSK9 Anticorps monoclonaux en troisième ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

- Efficacité cardiovasculaire démontrée en prévention secondaire
- Profil de sécurité et tolérance semble excellent à 7 ans
- Injection s/c chaque 2 semaine
- Frigo
- Prix limite la prescription



Alirocumab en plus de statines à haute intensité après un syndrome coronarien aigu

19'000 patients âge 58 ans

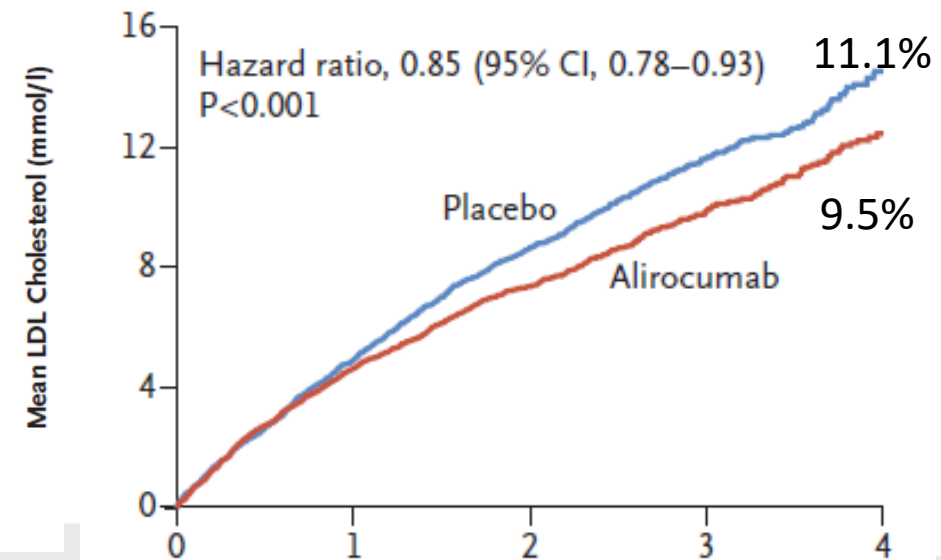
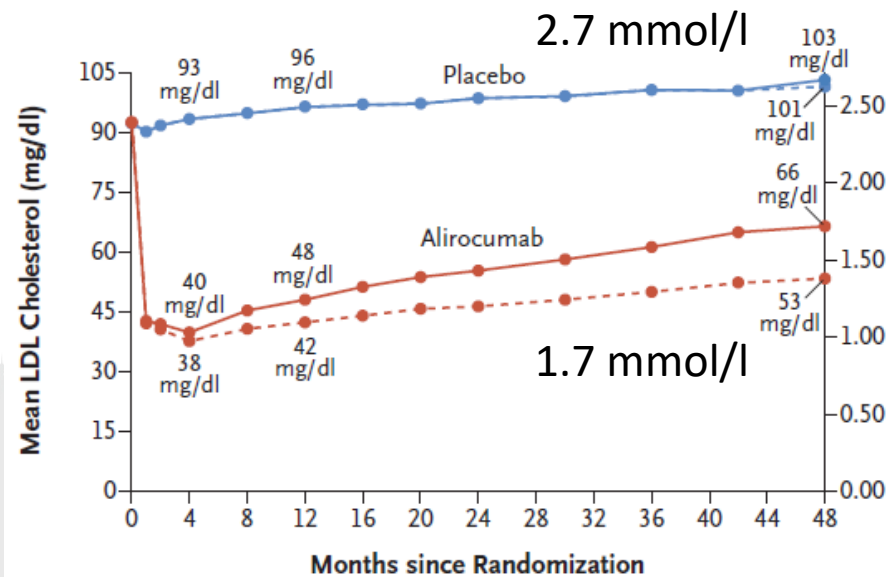
Statines haute dose: 89% maintenu durant le suivi

29% Diabetes

4% avec artériopathie périphérique

Suivi 2.8 ans (minimum 2 ans et 44% avec plus de 3 ans)

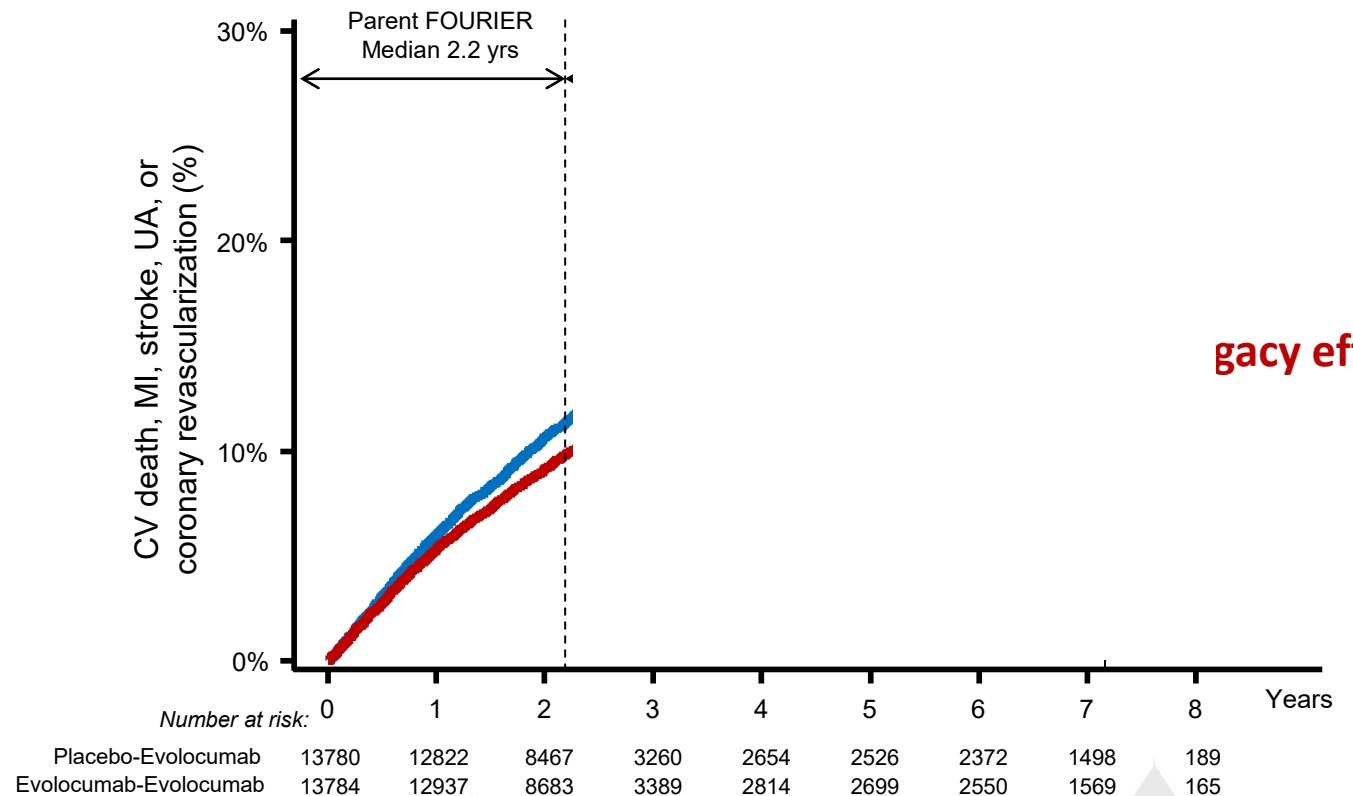
Evénements cardiovasculaires
(sans revascularisation coronaire)



Evolocumab en plus de l'atorvastatine 20mg (ou équivalent) en prévention secondaire

27'000 patients, age 62 ans
Statines haute dose: 69%
36% Diabetes
15% avec artériopathie périphérique
sans autres maladies cardiovasculaires

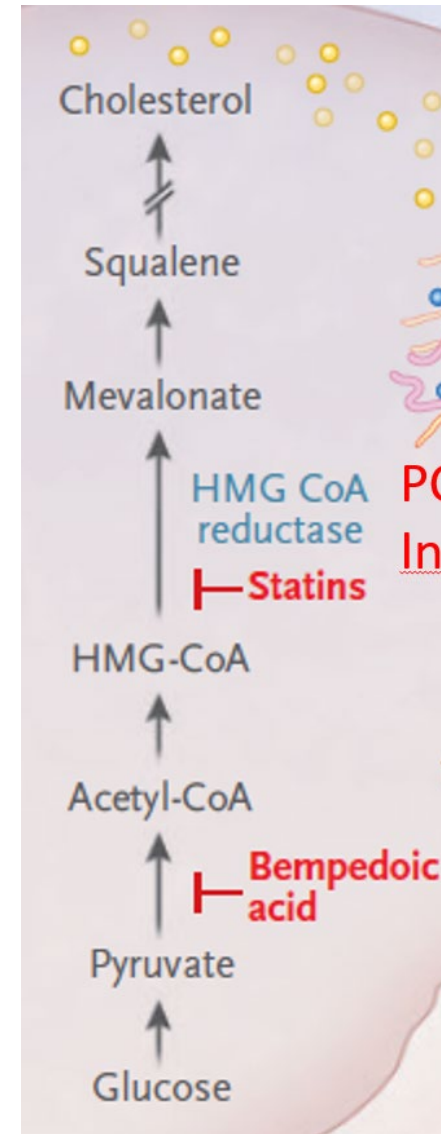
Suivi 7 ans



Acide Bempedoic

En 3ème ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

- Ne semble pas associé aux douleurs musculaire
- Efficacité cardiovasculaire démontrée chez les **intolérants aux statines**
- Attention aux effets indésirables
- Combinaison impossible avec PCSK9i⁵ pour raisons asséurologique
- Reste bien plus cher qu'une statine



Ac Bempedoic, 3 ans de suivi en moyenne

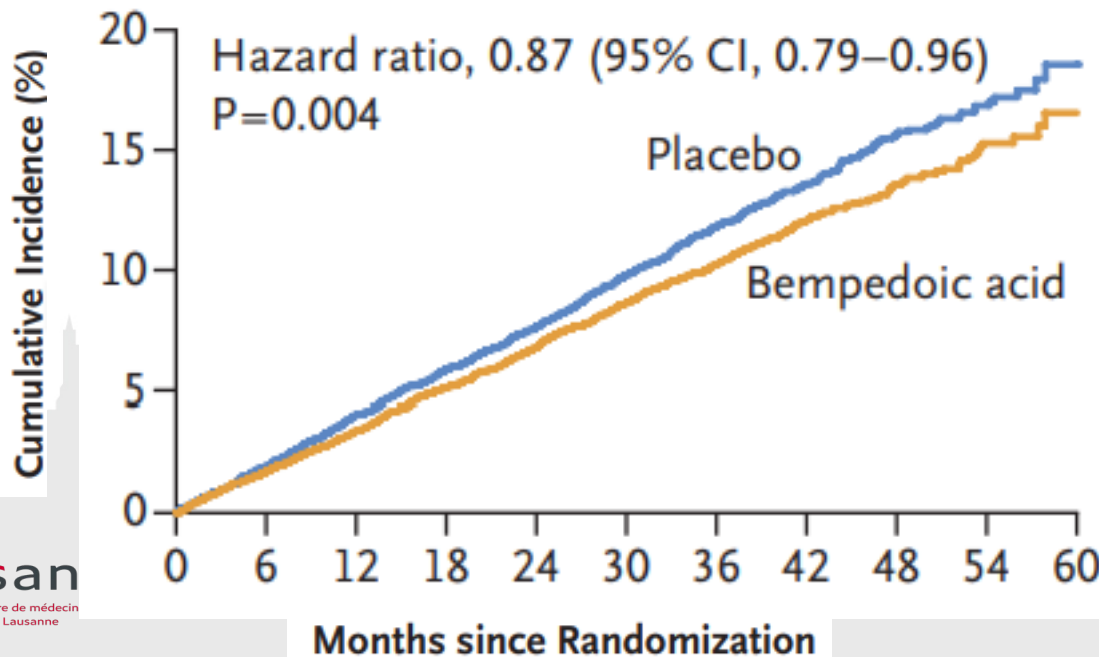
N=13970, 48% femmes !

Patients intolérants aux statines, 22% avec low-dose statine, 11% avec ezetimibe

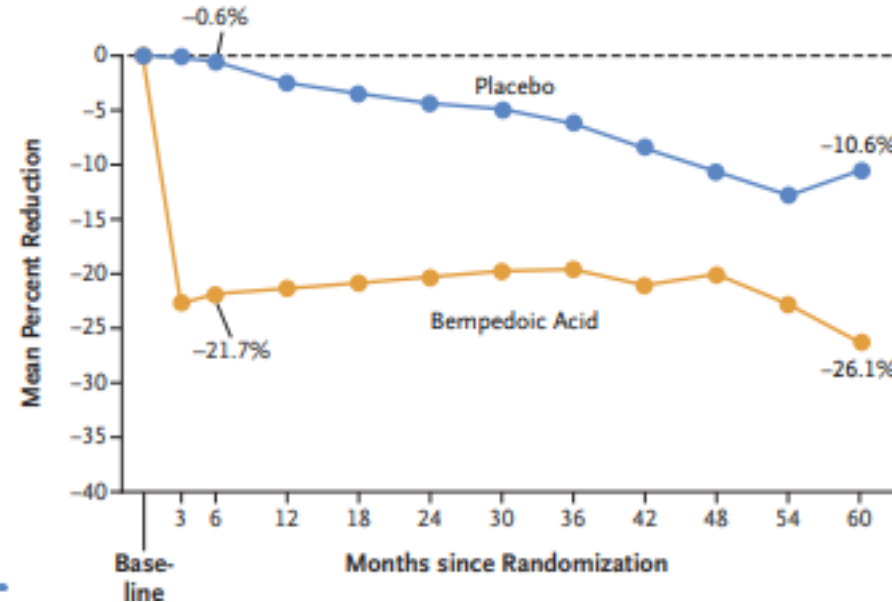
Principalement en prévention secondaire (70%)

3.6 mmol/l

Evénements cardiovasculaires
(avec revascularization coronaire)



A LDL Cholesterol Level



3.2 mmol/l

2.6 mmol/l

Ac Bempedoic, effets indésirables

Table 3. Investigator-Reported Adverse Events and Laboratory Safety-Related Findings in the Safety Population.*

Event	Bempedoic Acid (N = 7001)	Placebo (N = 6964)
Myalgia — no. (%)	393 (5.6)	471 (6.8)
Discontinuation of the trial regimen because of myalgia — no. (%)	124 (1.8)	129 (1.9)
New-onset diabetes in patients without diabetes at base- line — no./total no. (%)	621/3856 (16.1)	640/3740 (17.1)
New-onset diabetes in patients with prediabetes at base- line — no./total no. (%)†	569/2918 (19.5)	586/2877 (20.4)
Renal impairment — no. (%)	802 (11.5)	599 (8.6)
Hyperuricemia	763 (10.9)	393 (5.6)
Gout	215 (3.1)	143 (2.1)
Cholelithiasis	152 (2.2)	81 (1.2)

Inclisiran: small interfering RNA

En 3-4^{ème} ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

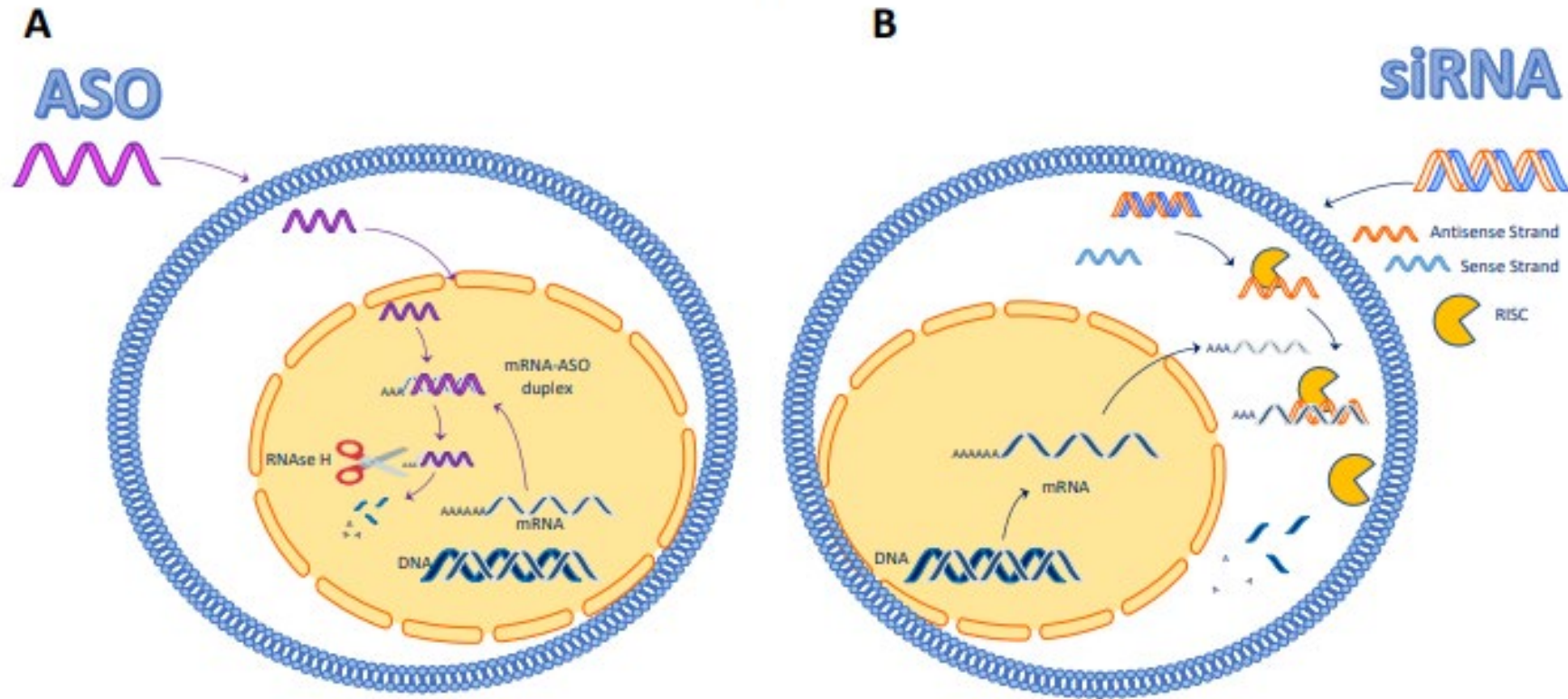
- Pas encore d'évidence de bénéfice cardiovasculaire
- Baisse du LDL-c pourrait être variable
- Profil de sécurité semble excellent à 3-4 ans
- 2 injection par an !



Nucleotid-based therapy

antisense oligonucleotides

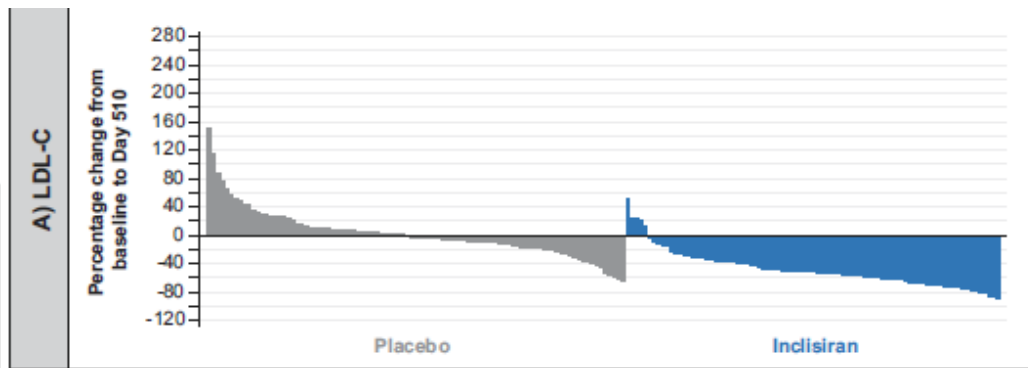
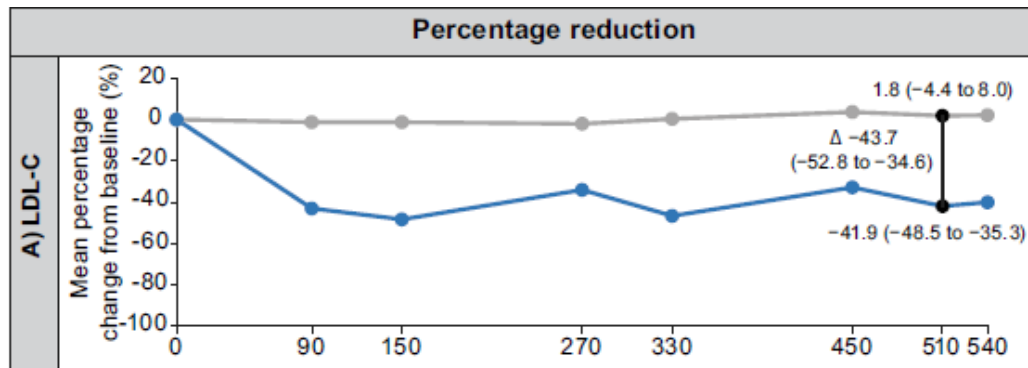
small interfering RNA



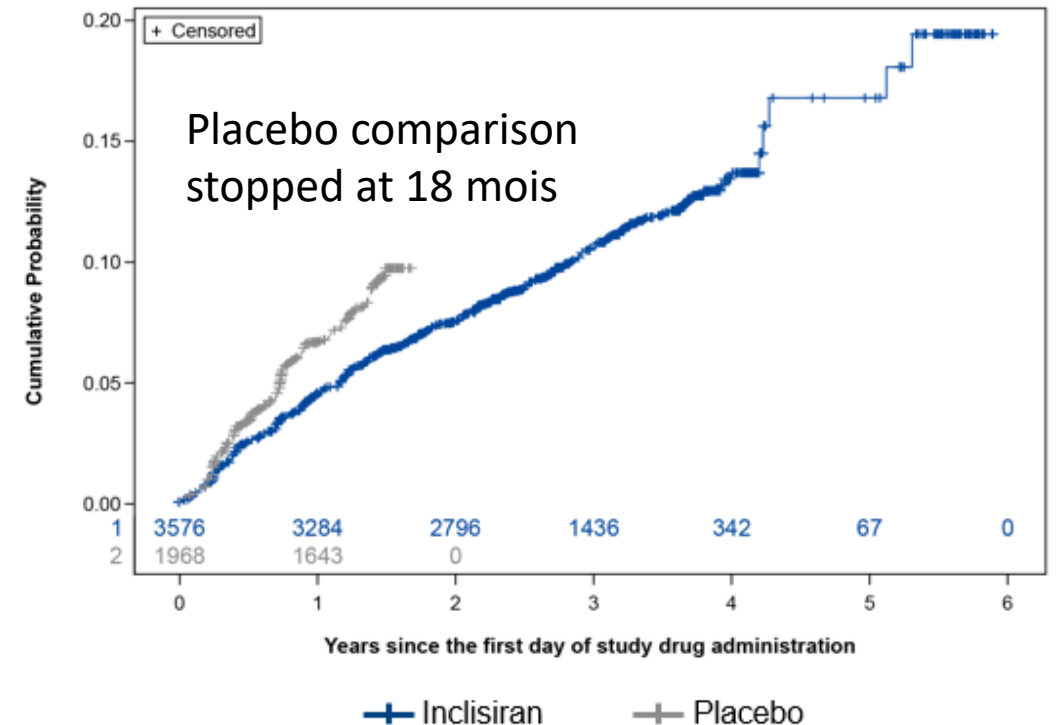
- Etude phase III sur les outcomes cardiovasculaires : Ocean outcomes
- Critères d'éligibilité
 - Prévention secondaire et Lp(a) > 200 nmol/l (or 900 mg/l)

Inclisiran: small interfering RNA

- 3576 patients avec maladie cardiovasculaire ou hypercholestérolémie familiale
- Jusqu'à 4 ans de suivi
- Profil de sécurité semble excellent



Cumulative incidence of MACE-related safety events in all patients



Ray KK et al. *NEJM* 2020, Raal FJ et al. *NEJM* 2020

K.K. Ray et al. *European Heart Journal* 2022³⁰

Wright R.S et al. Presented at ACC 2023

Vazkepa = 998 mg EPA, icosapent éthyl

En 2-3^{ème} ligne, chez les patients sous statines avec hypertriglycéridémie



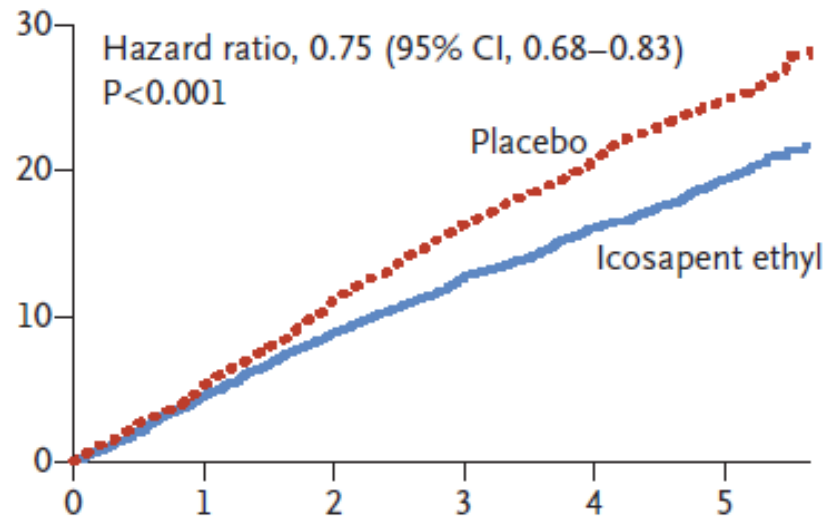
EPA

- Bénéfice cardiovasculaire démontré, mais controversé
- Attention effets indésirables
 - fibrillation auriculaire
 - saignements, si avec anti-agrégants ou anticoagulants
- **2 capsules, 2x/j**

Oméga-3 fortement dosé pour la prévention ?

Reduce-it

D. L. Bhatt, et al. N Engl J Med 2019

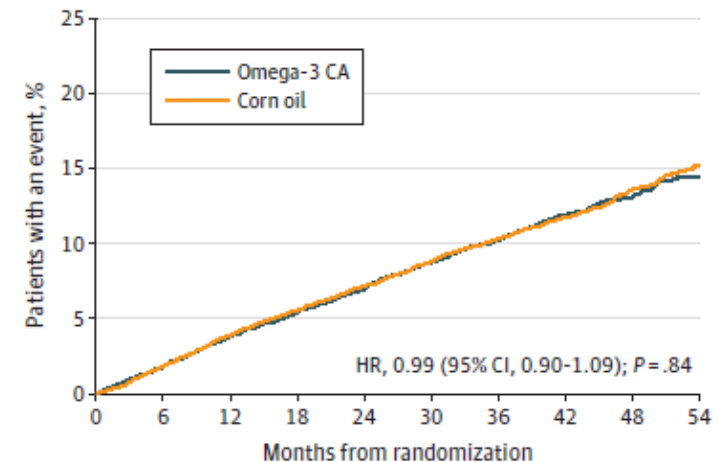


REDUCE-IT	Oméga-3
	• Icosapent éthyl (2 g 2 x/j)
	Placebo
	• Huile minérale (2 g 2 x/j)

Strength

S. J. Nicholls, et al. Jama 2020

9



STRENGTH	Oméga-3
	• Acide eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque (4 g 1 x/j)
	Placebo
	• Huile de maïs (4 g 1 x/j)

Six families of lipid-lowering drugs in 2023 in Switzerland

Year	Name	LDL-c lowering	Evidence from RCT placebo-controlled for cardiovascular risk reduction	Route	Side effects	Cost /year
1987	Statines Rosuvastatin Crestor® Atorvastatin Sortis®	40-50%	Primary and secondary prevention (1994)	Oral 1 cp 1x/day	Myalgias (5%-10%)	280.- CHF
2002	Ezetimibe Ezetrol®	20%	Secondary prevention using statins (2015)	Oral 1 cp 1x/day	Myalgias (2%-3%)	310.- CHF
2016	PCSK9i Monoclonal AB Evolocumab Praluent® Alirocumab Rephata®	50-60%	Secondary prevention using statins (2017-2018)	S/c 2x/ month	Injection site erythema (5%-10%)	5'200.- CHF
2021	PCSK9i small interfering RNA Inclisiran Leqvio®	40%	RCT ongoing	S/c 2x/year	Injection site reaction (2%-4%)	5'000.- CHF
2021	Acide Bempedoic Nilemdo® ou Nustendi® avec ezetimibe	20%	Statin intolerance (2023)	Oral 1 cp 1x/j	Élévation de l'acide urique et goutte	1000.- CHF
2023	Fatty acid EPA Icosapent ethyl Vazkepa®	Triglycérides 20% baisse	Diabetes or Secondary prevention using statins and moderate triglycerides (2019)	Oral 2 caps 2x/j	Saignements Fibrillation auriculaire	Remboursement in negotiation

Homme de 58 ans, NSTEMI

- NSTEMI 5 years ago
- Aspirin
- Rosuvastatin 10 mg
- A essayé Atorvastatin 40 mg
- Systolic blood pressure 128 mmHg
- Stopped smoking since 5 years
- BMI 28 kg/m²
- family history of cardiovascular event

Laboratory	
Cholestérol, mmol/l	4.7
HDL, mmol/l	0.9
Triglycérides, mmol/l	3.2
LDL-c, mmol/l	2.3
HbA1c, %	5.7
Acide urique (N<339 µmol/l)	452
Lp(a), nmol/l (N<75)	157

Expected benefits with lipid-lowering combination in secondary prevention

- average LDL cholesterol 2.3mmol/L



1 mmol/l
lower LDL-c

- further LDL-c reduction to 1.4mmol/L

- Estimated 10-years cardiovascular risk 20%



15% relative
risk reduction

3% absolute reduction

- 10-years cardiovascular risk reduced to 17%
- NNT 33 for 10 years
- 3 events per 1000 /year

Conclusions

- Passer d'une stratégie de « statine haute intensité » à « haute intensité d'hypolipémiant »
 - faire mieux si:
 - LDL-c > 2.6 mmol/l en prévention secondaire
 - LDL-c > 5 mmol/l en prévention primaire
- Le bénéfice cardiovasculaire d'un hypolipémiant dépend
 - du **risque** cardiovasculaire du patient
 - de la **baisse** obtenue du LDL-cholestérol
 - de l'adhérence au traitement **au long cours**
 - Mais ne semble pas dépendre de la molécule utilisée

Merci pour votre attention



Unisanté

**Consultation de prévention cardiovasculaire
cholestérol et style de vie**

David.Nanchen@unisante.ch