

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

A light gray silhouette of a city skyline is positioned at the bottom of the slide. It features various building shapes, including a prominent bridge with a central arch and several spires or towers of varying heights.

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



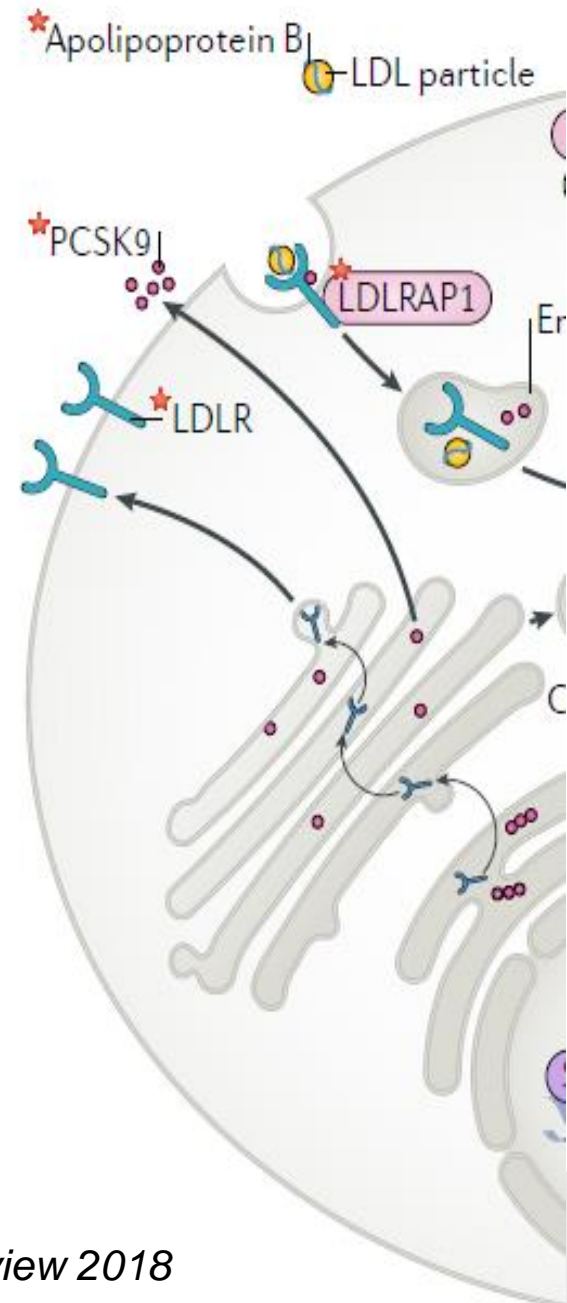
L'hypercholestérolémie familiale

Diagnostic génétique

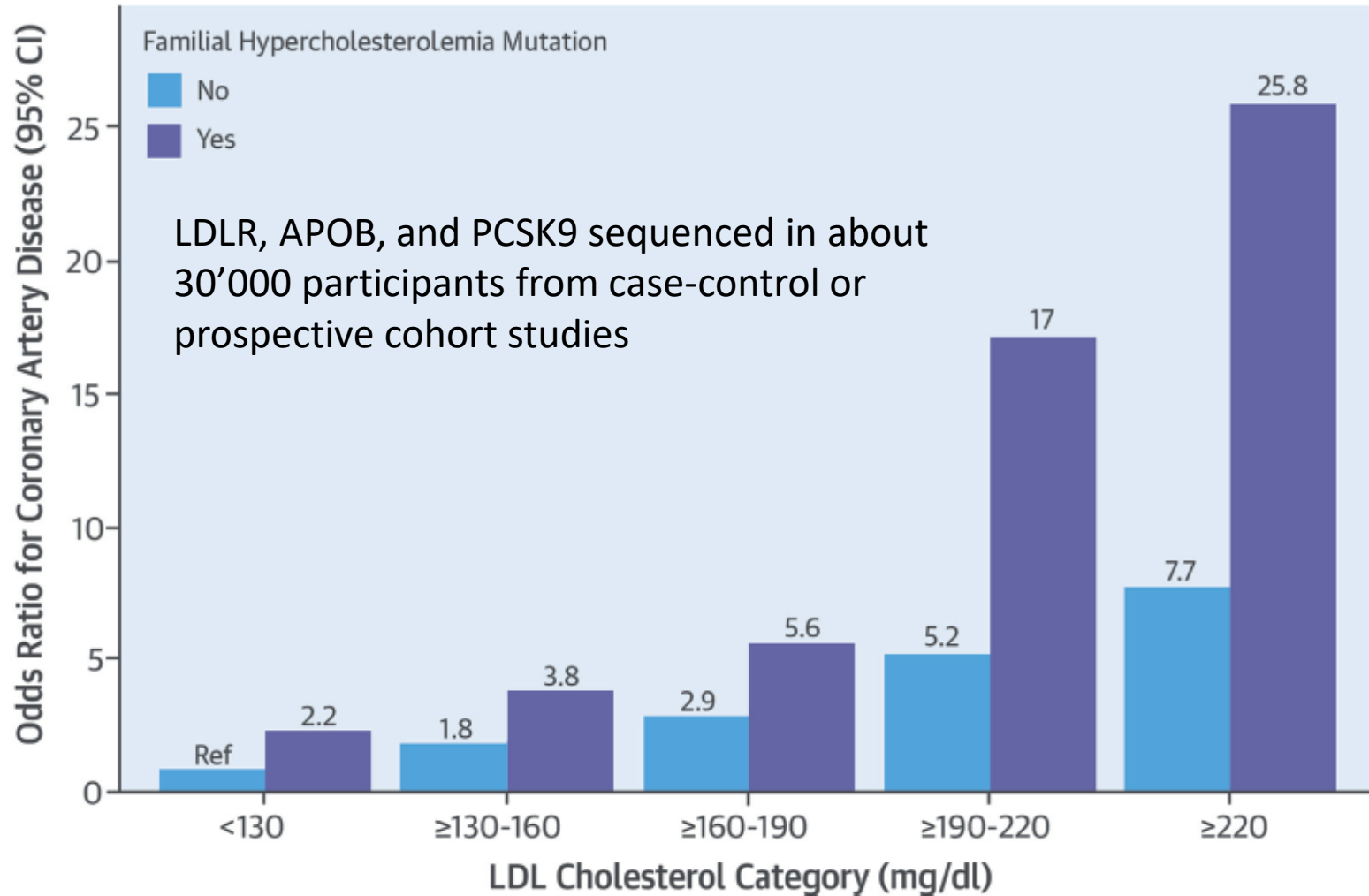
80-85% LDLR
LDL-cholesterol receptor

5-10 % APOB
Apolipoprotein B

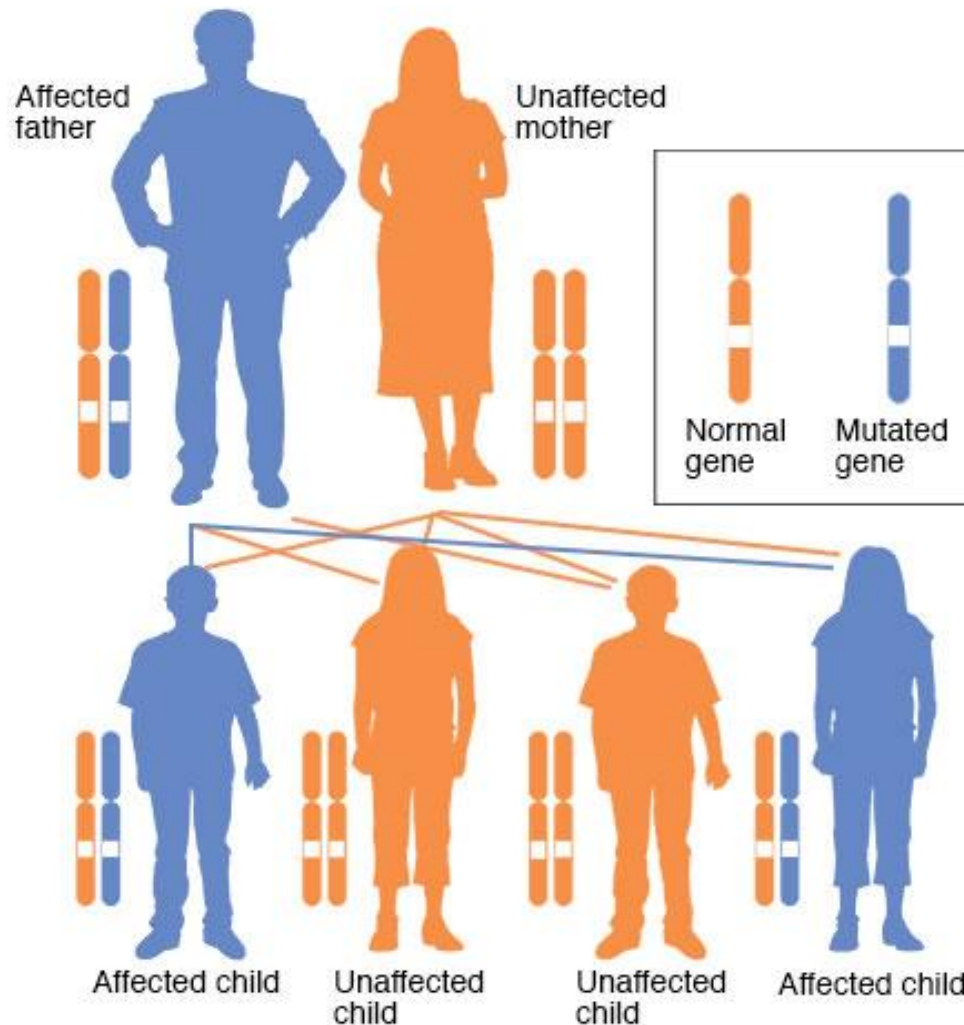
<1% PCSK9
Proprotein convertase
subtilisin/kexin 9



Diagnostic génétique = risque plus élevé que diagnostic clinique

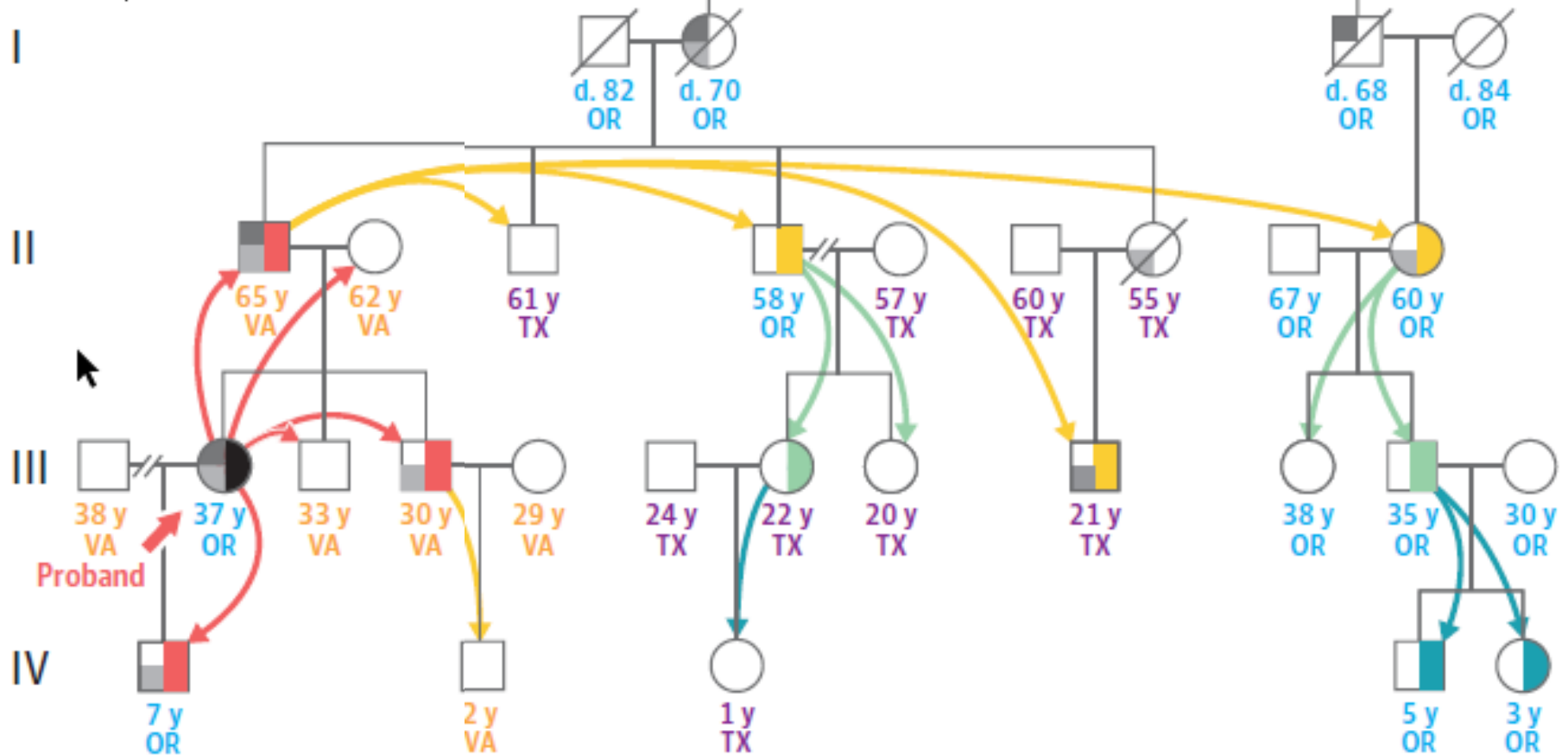


Variant génétique : Transmission autosomal dominante



Diagnostic génétique: Dépistage en cascade des apparentés

Cascade|screening



The CATCH randomized controlled trial

CATCH = Cascade genetic Testing of familial
hyperCholesterolemia

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



Schweizerische Herzstiftung
Fondation Suisse de Cardiologie
Fondazione Svizzera di Cardiologia



<https://catch.unisanté.ch/>

Dépistage

Étude financ

Le message

Hypercholestérolémie familiale en Suisse – étude CATCH

Objectif

L'étude CATCH

Description

L'étude CATCH 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.

L'hypercholestérolémie

En Suisse, d'entre elle le risque d'infarctus et la prise

L'hypercholestérolémie en cascade

Déroulé

Les par

D'UN MEMBRE DE

Hans Beer, Prof.

diabète (GSLA) de la

général et santé
Lausanne

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@hopitalvs.ch

Rosaria Del Giorno

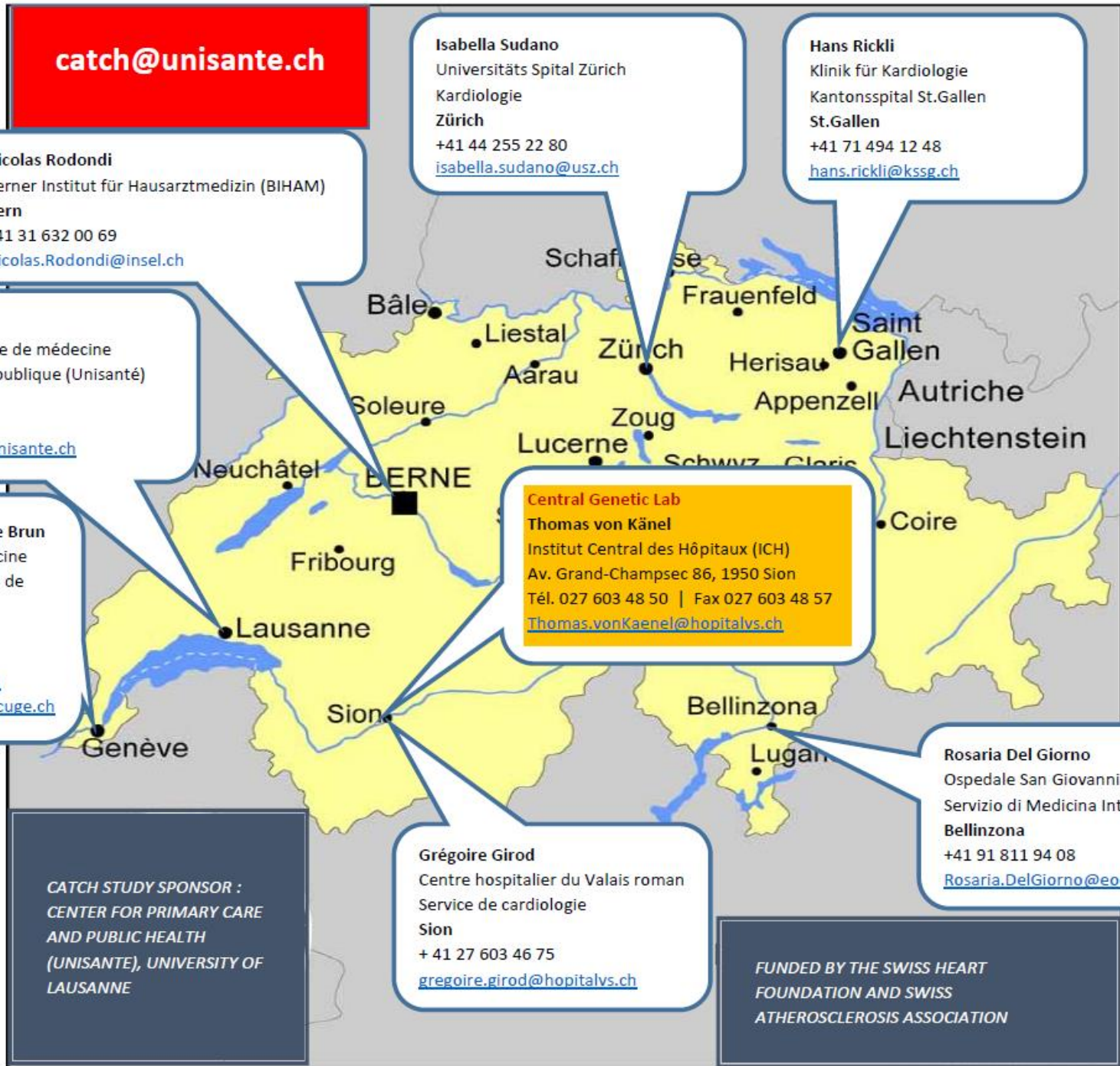
Ospedale San Giovanni
Servizio di Medicina Interna
Bellinzona
+41 91 811 94 08
Rosaria.DelGiorno@eoc.ch

Grégoire Girod

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

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

*FUNDED BY THE SWISS HEART
FOUNDATION AND SWISS
ATHEROSCLEROSIS ASSOCIATION*



Etude CATCH: critère d'éligibilité

- LDL-c \geq 6.5 mmol/l

OU

- LDL-c \geq 5 mmol/l avec une histoire familiale et personnelle de maladie cardiovasculaire 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

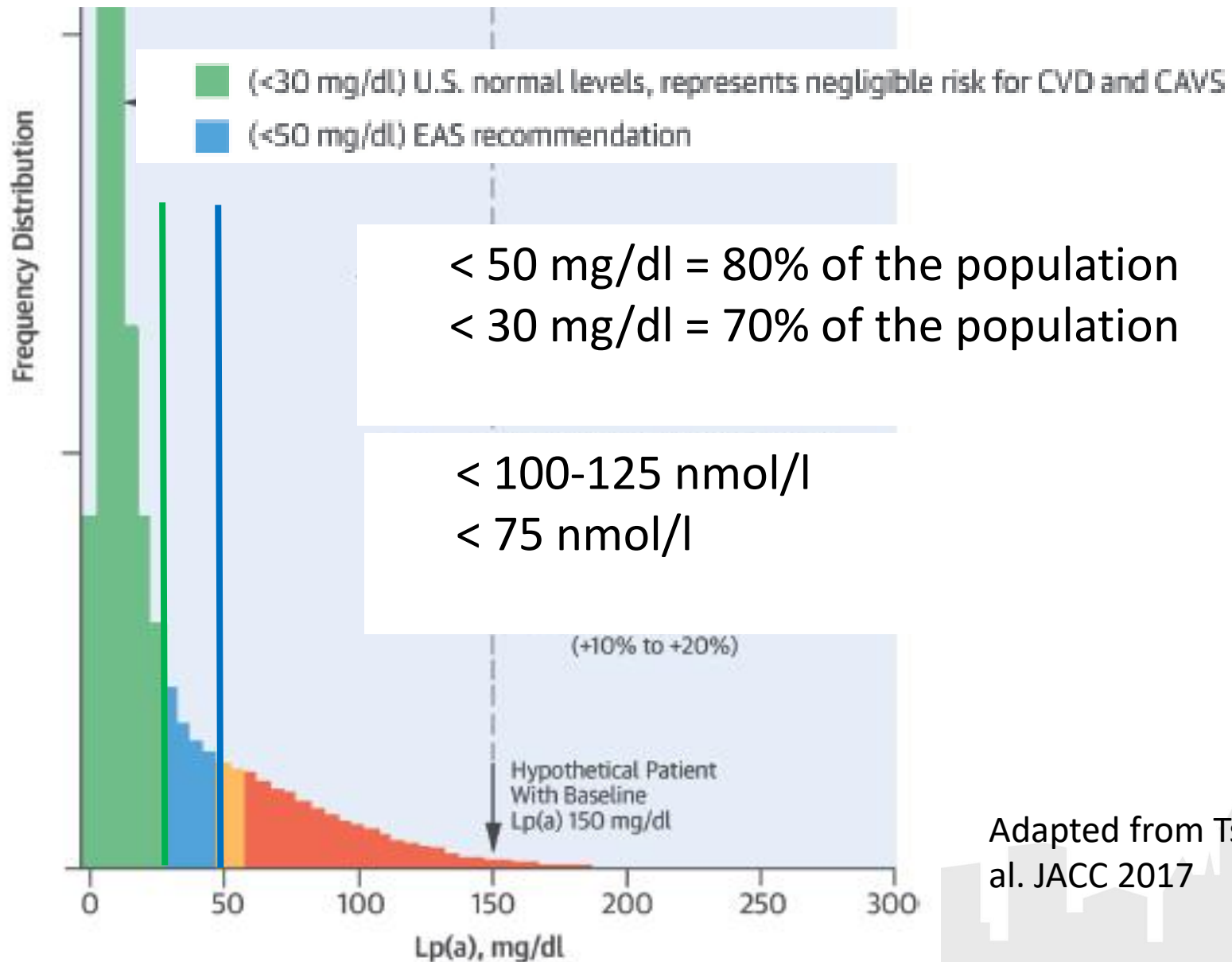
2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias

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 hypercholesterolaemia.

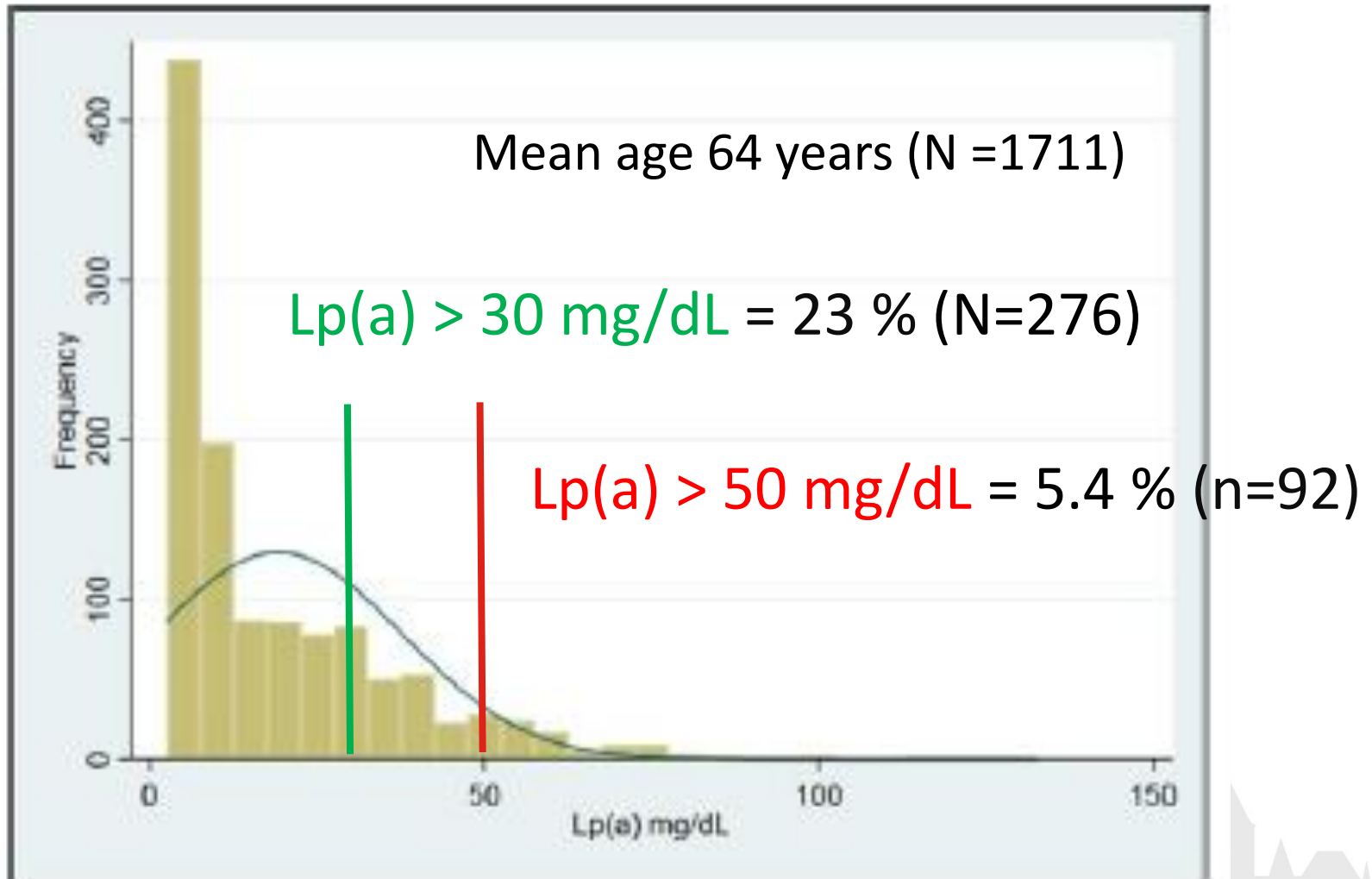
Mach F et al. *EJH* 2019

Distribution of Lp(a)

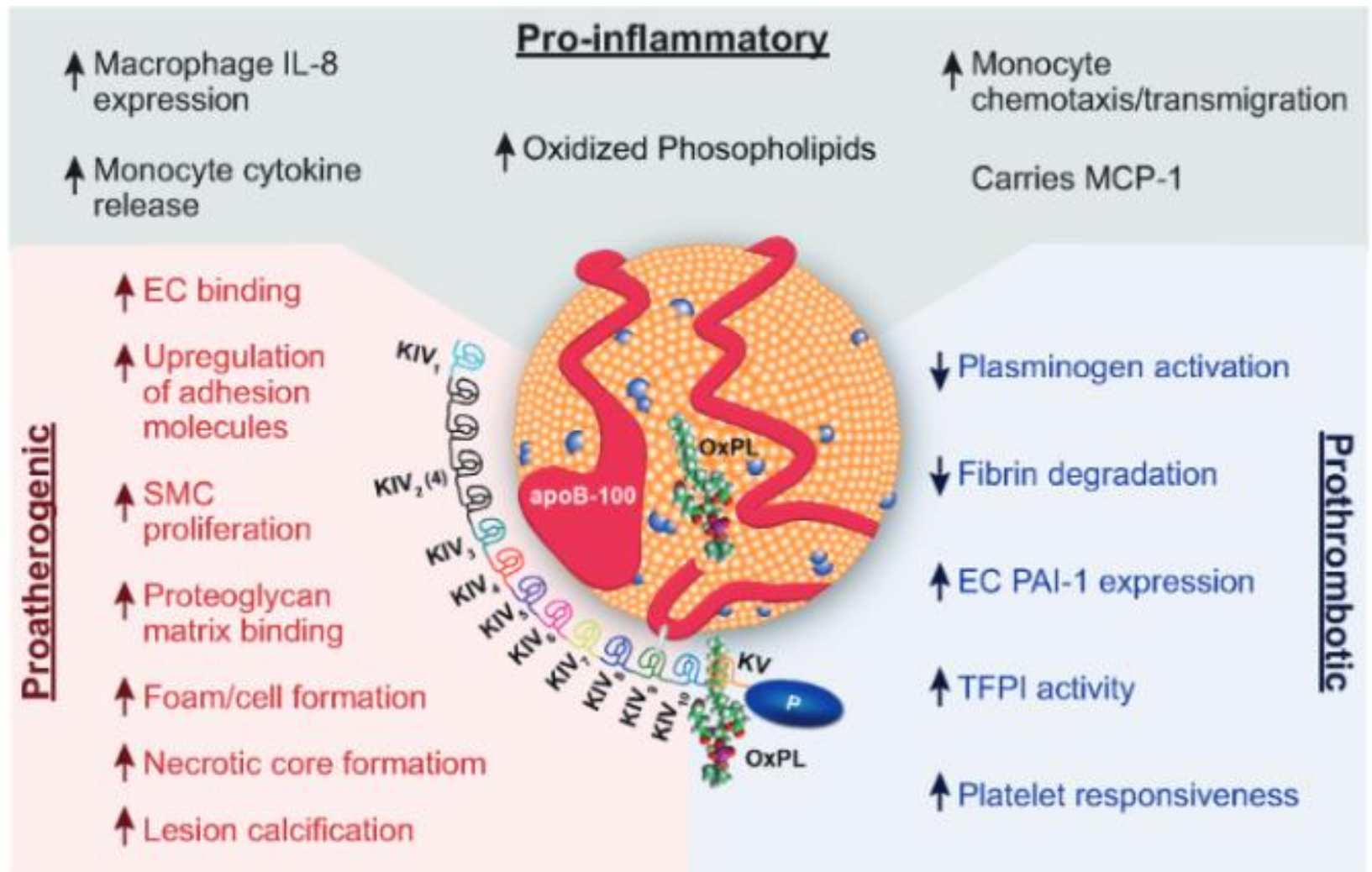


Adapted from Tsimikas et al. JACC 2017

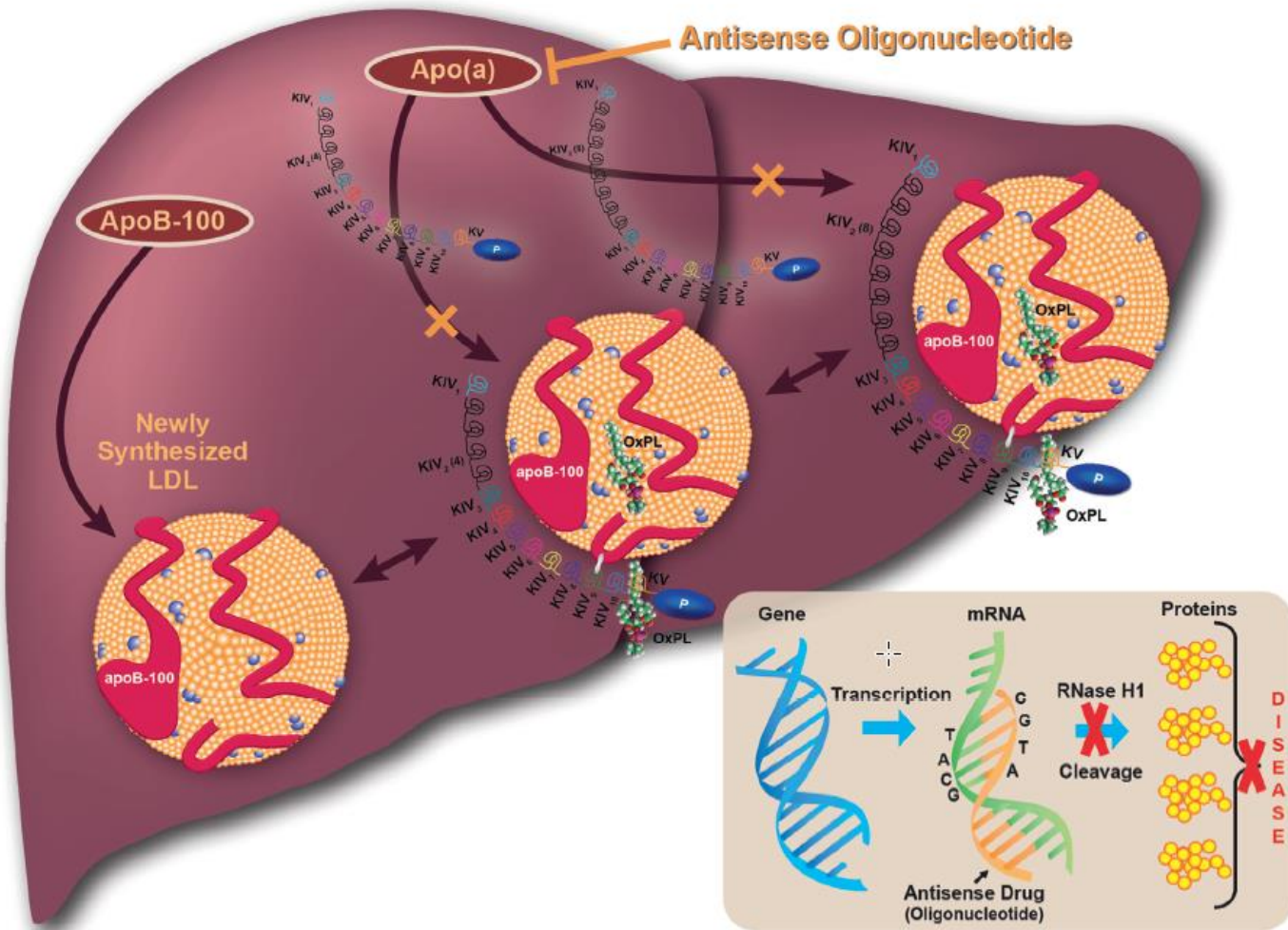
Prevalence of high Lp(a) in patients with acute coronary syndrome



Mechanisms between Lp(a) and cardiovascular disease



RNA-based therapy : antisense oligonucleotides

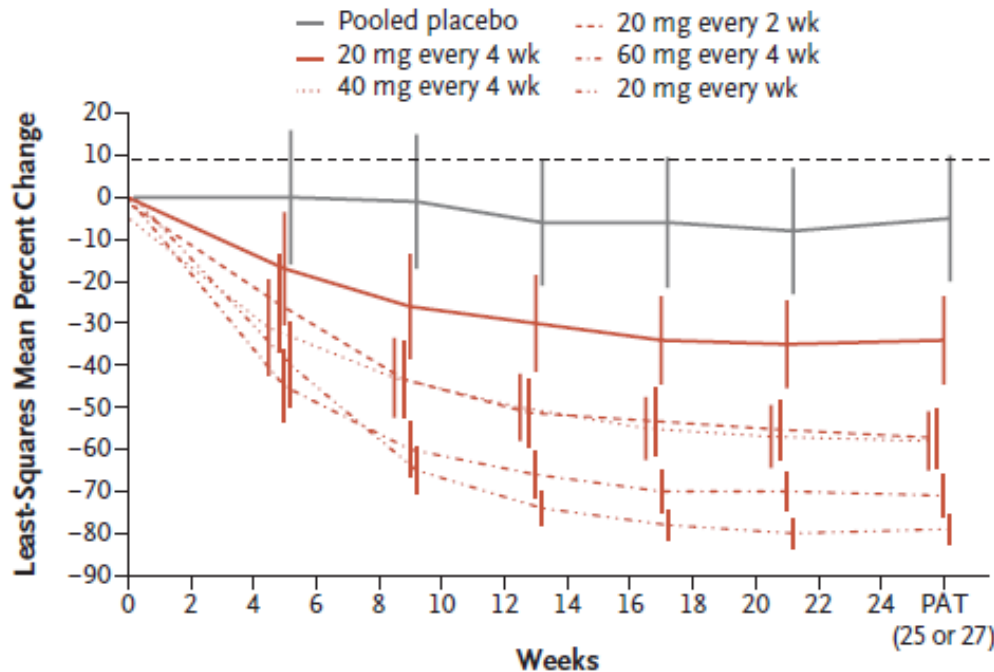


ORIGINAL ARTICLE

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



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 mg/l ou 70 mg/dl

Les douleurs musculaires associées aux statines

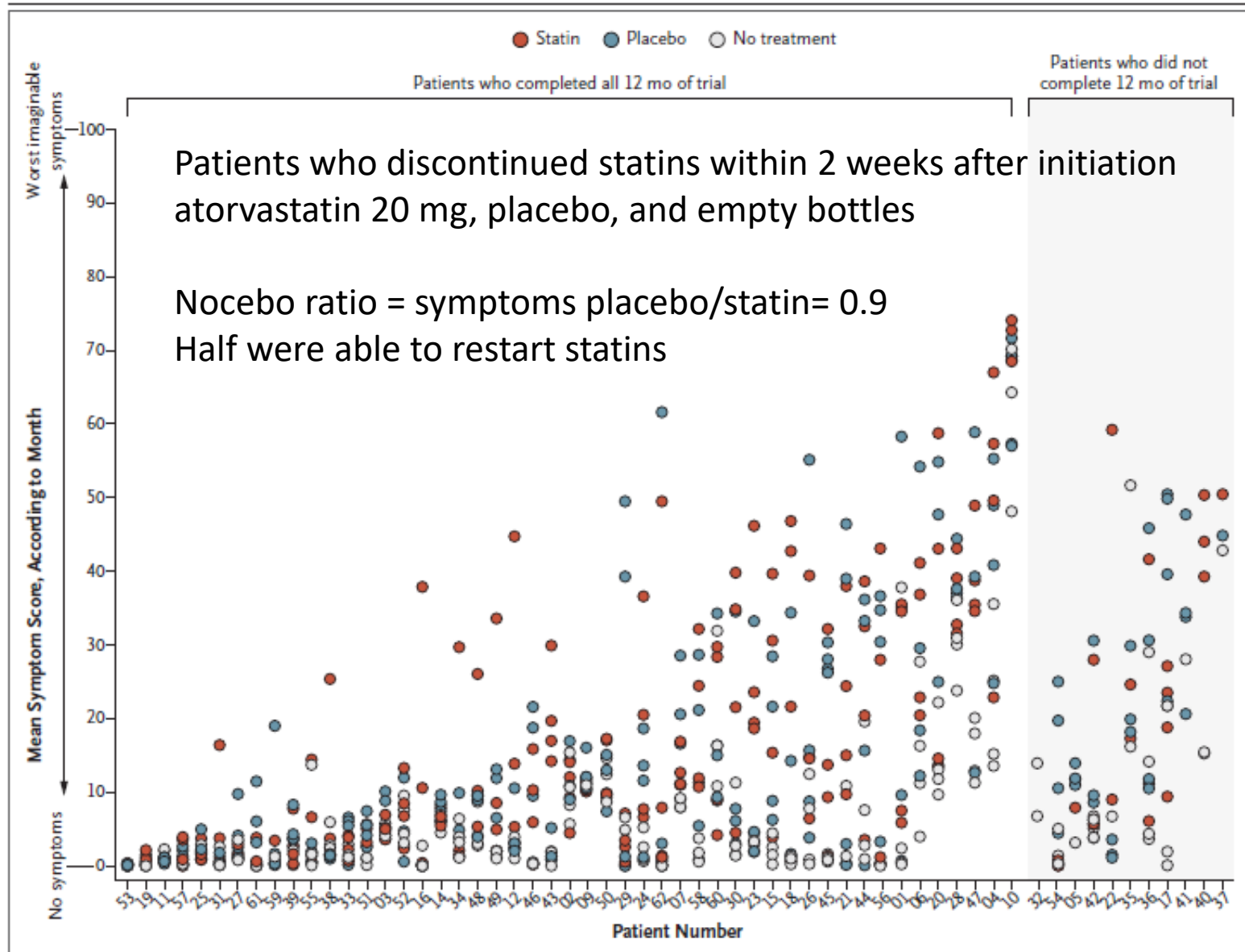


Les douleurs musculaires associées aux statines

- 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

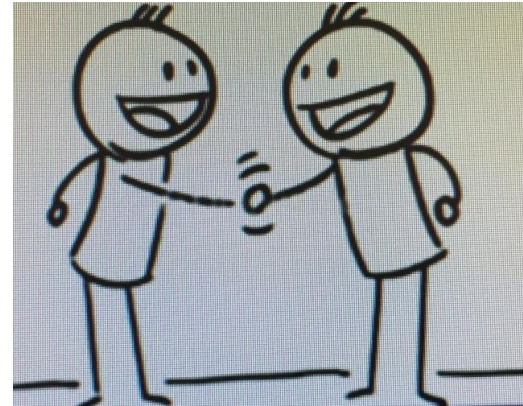
Collins et al. Lancet 2016
Thompson JAMA 2016
Vonbank et al EHJ 2017

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
- bénéfique 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

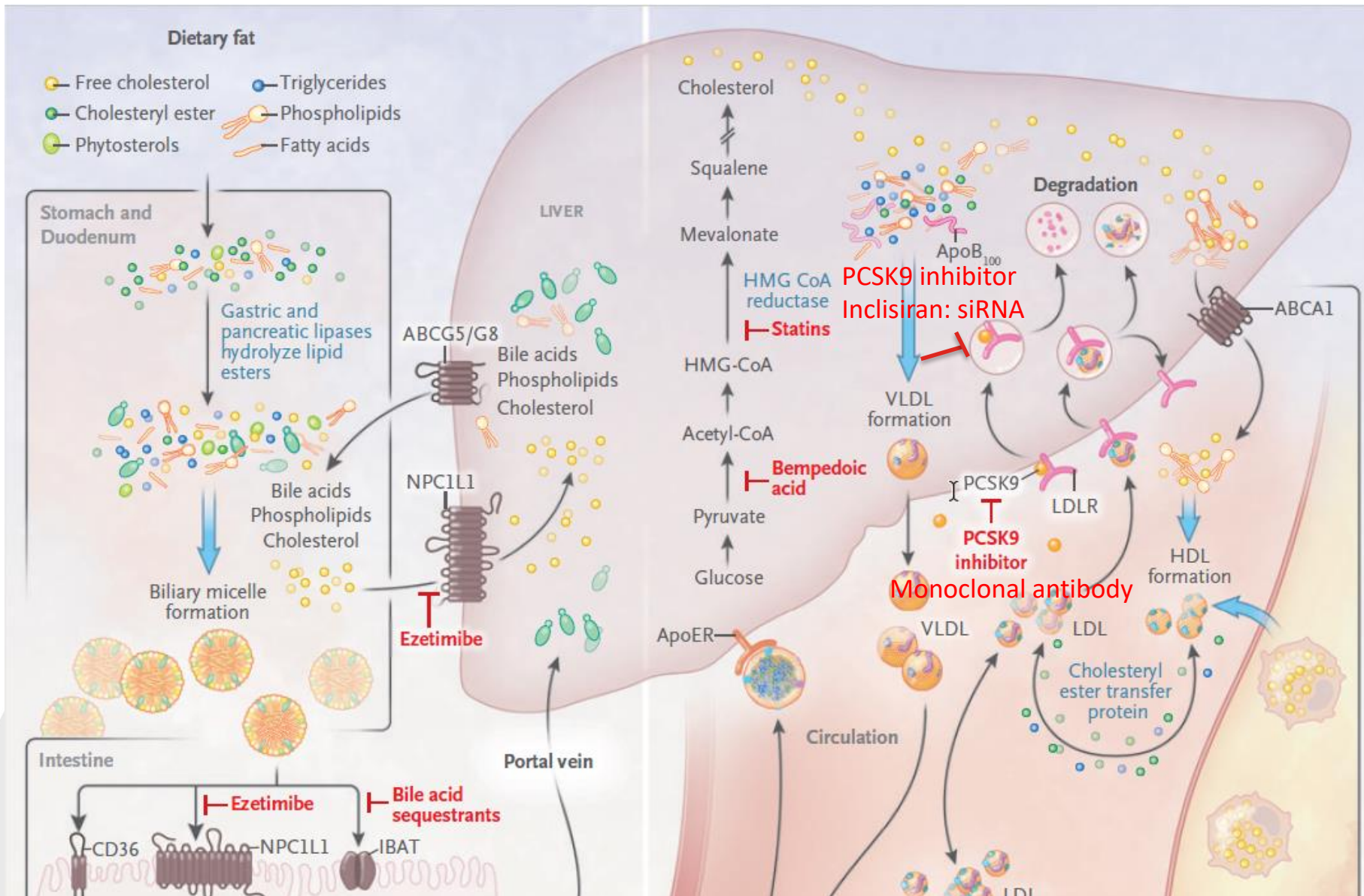
Les médicaments hypolipémiants pour le LDL-cholestérol

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	20%	Prévention secondaire ou hypercholestérolémie familiale	Oral 1x/j	Elévation de l'acide urique et goutte	1000.- CHF ?

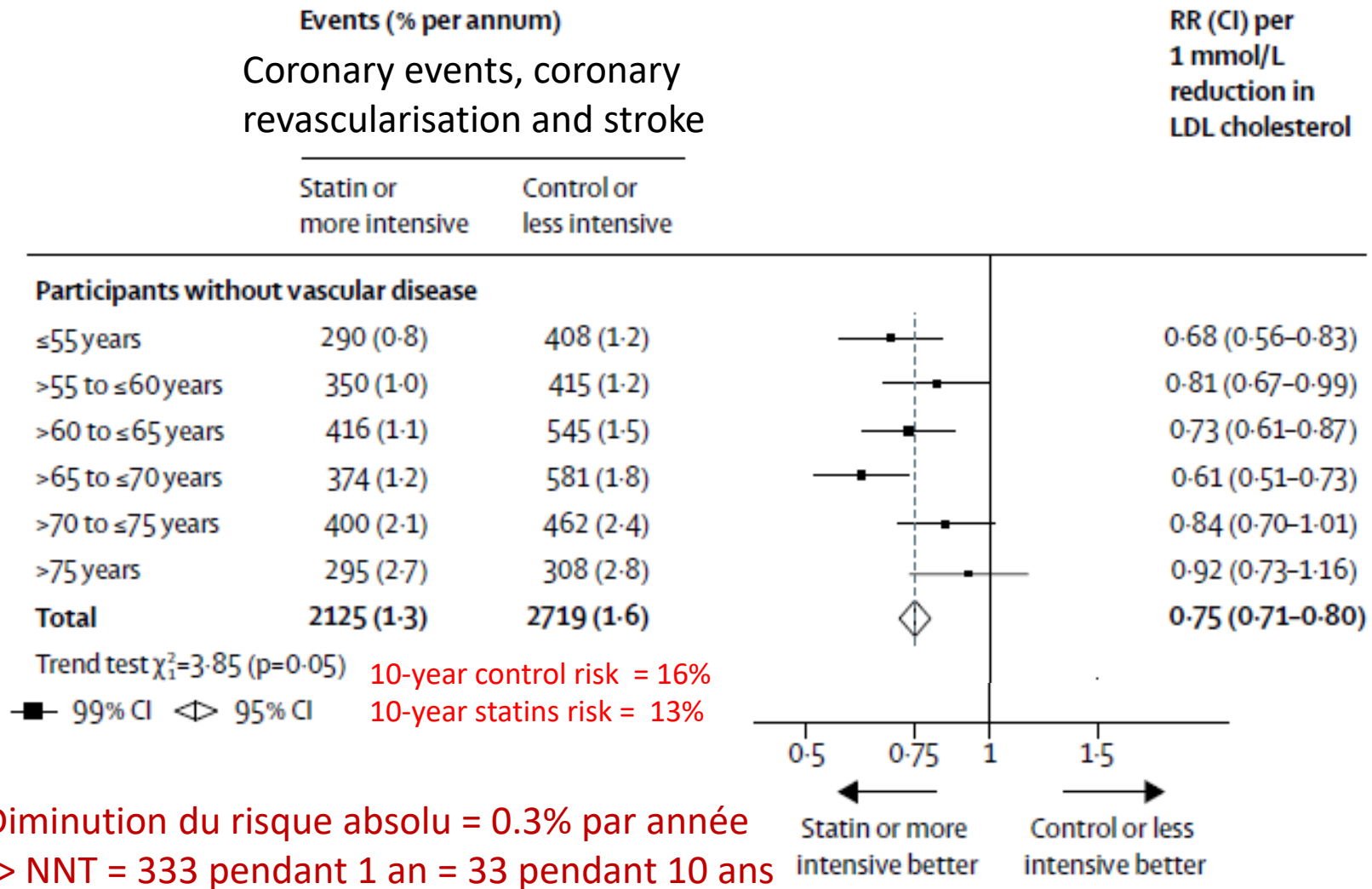
combinaisons

Site d'action des hypolipémiants

Michos et al, *NEJM* 2019



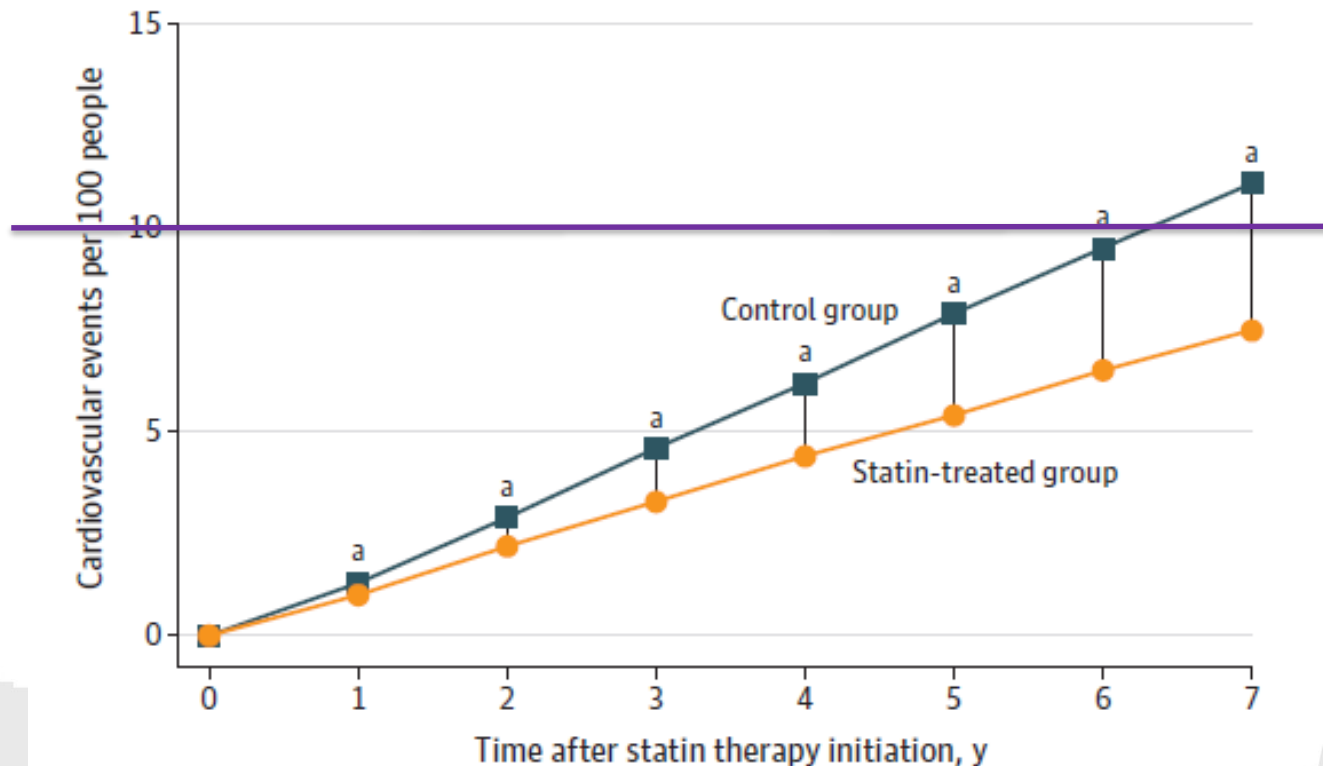
Réduction des évènements cardiovasculaires avec les statines en prévention primaire



Diminution du risque absolu = 0.3% par année
 -> NNT = 333 pendant 1 an = 33 pendant 10 ans

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



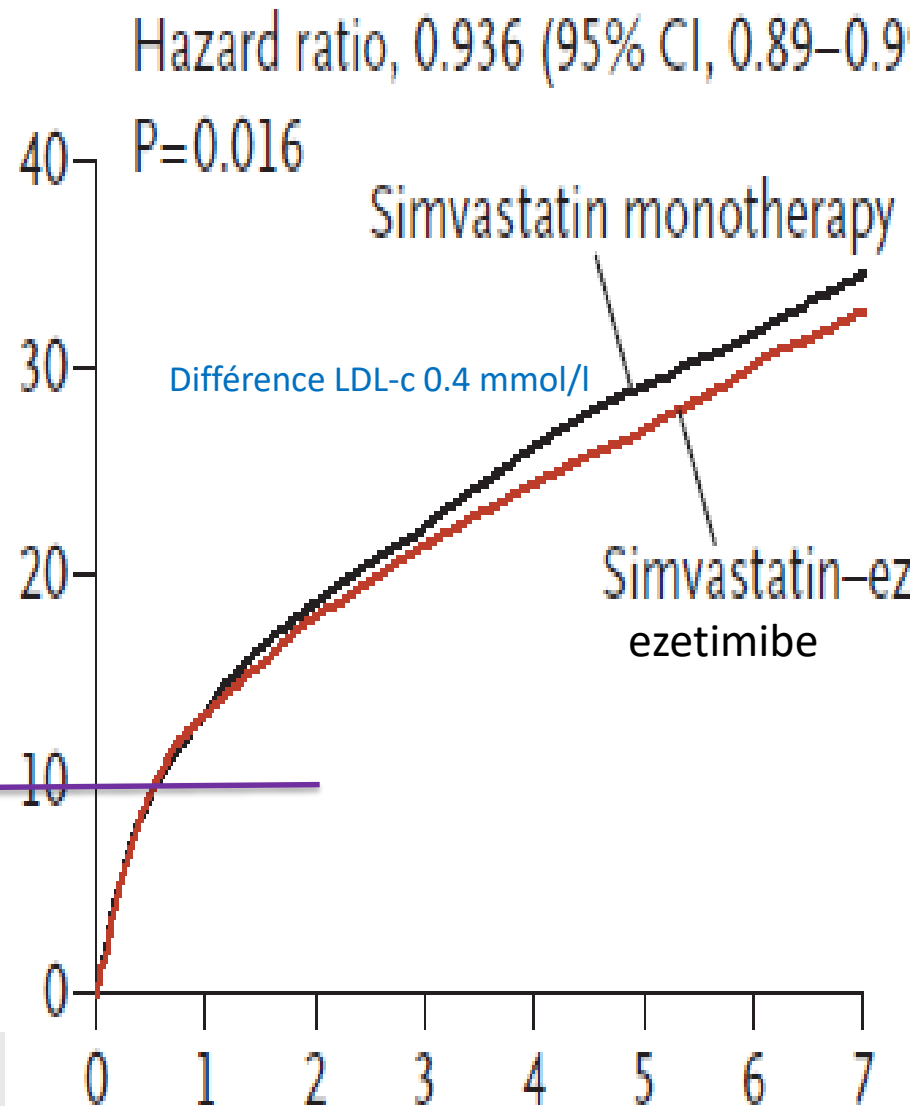
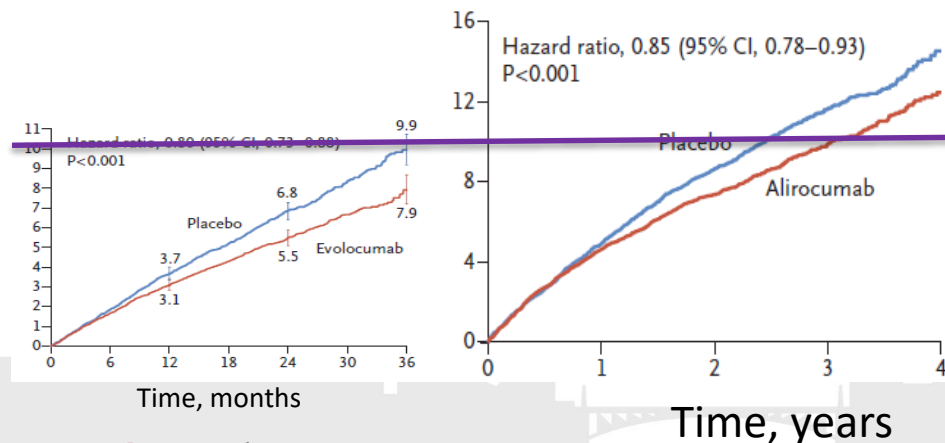
Efficacy on clinical outcomes in secondary prevention trials

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



unisanté

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

Schwartz et al. NEJM 2018
Odyssey Outcomes study

Cannon et al. NEJM 2015
IMPROVE-IT

Limitations asséurologiques pour inhibiteurs de la PCSK9 patients avec maladie cardiovasculaire

- Dose maximale de
statine

Ou

LDL-c > 2.6 mmol/l

- Intolérance complète
- =essai de min 2
statines

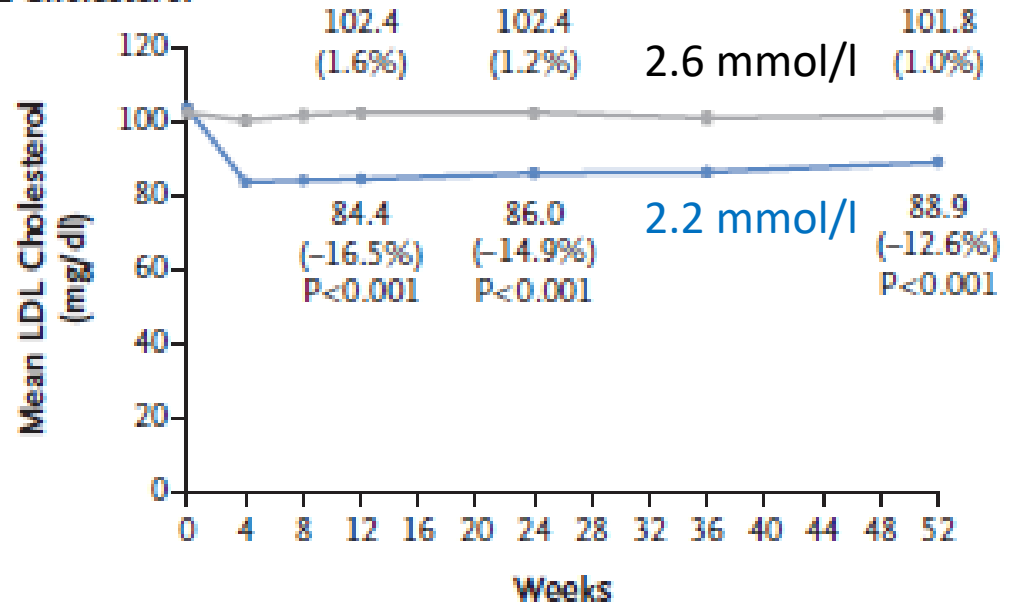
Limitations asséurologiques pour inhibiteurs de la PCSK9 patients sans maladie cardiovasculaire avec hypercholestérolémie familiale

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

Ac Bempedoic, 1 an de suivi

N=2000
 statines dose maximale
 tolérée
 Principalement en
 prévention secondaire

A LDL Cholesterol

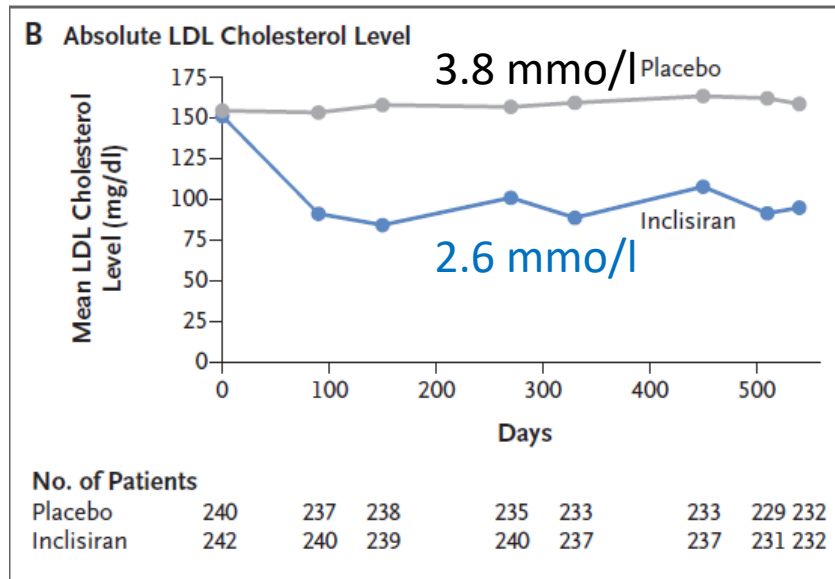


Gout	18 (1.2)	2 (0.3)	0.03
Increase in blood creatinine level	12 (0.8)	3 (0.4)	0.41
Decrease in glomerular filtration rate	8 (0.5)	0	0.06
Neurocognitive disorder	11 (0.7)	7 (0.9)	0.62
Laboratory results			
Alanine or aspartate aminotransferase level >3x ULN — no. (%)‡	7 (0.5)	1 (0.1)	0.28
Creatine kinase 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

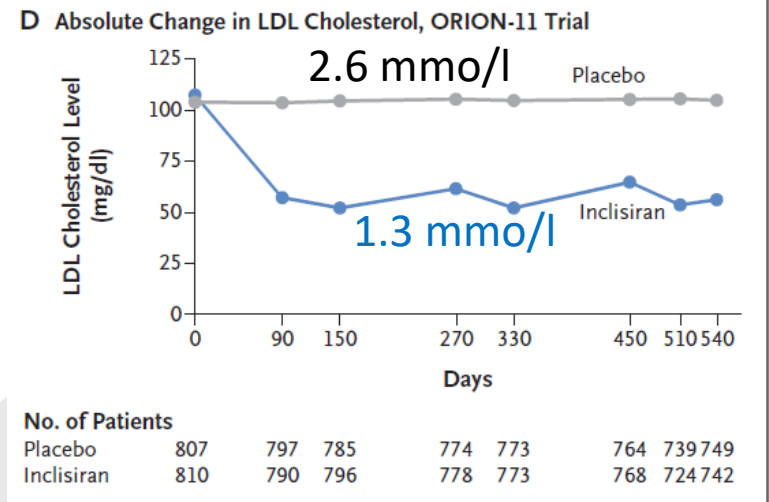
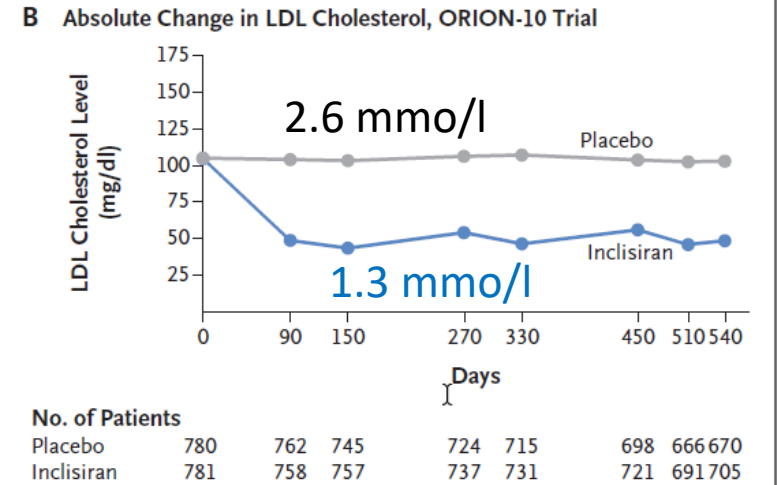
Inclisiran: small interfering RNA

2 injection par an, 1.5 ans de suivi

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote



Prévention primaire et secondaire



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

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 mmol/l en prévention secondaire
 - LDL-c > 5 mmol/l en prévention primaire

En Suisse : recommandations du GSLA

www.agla.ch



Merci de votre attention



David.nanchen@unisante.ch