


Recommandations ESC/EAS de prise en charge des dyslipidémies Actualités

Eric Bruckert

Pitié-Salpêtrière Hospital

Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN)


Paris, France



ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) 00, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES



ESC GUIDELINES
5 YEARS

**2019 ESC/EAS Guidelines for the management
of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce
cardiovascular risk***

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the
European Society of Cardiology (ESC) and European
Atherosclerosis Society (EAS)

Consulting/presentation: Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Novartis, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, MYLAN, Silence Therapeutic

Avec le soutien institutionnel de

AMGEN[®]

Evaluer le risque

Situations cliniques permettant de classer le patient

NON

OUI

Patient de 40-70 ans sans
hypolipidémiant ni
hypotenseurs

NON

OUI

Extrapoler la valeur du
FdeR
Risque sur la vie
Risque relatif

Calcul Score pays bas risque

< 1% bas
risque

1-5% risque
intermédiaire

5-10% haut
risque

>10% très
haut risque

Très haut risque

- Maladie artérielle **symptomatique ou significative**
- Diabète **avec atteinte d'organe cible ou plus de 3 FdeR ou type 1 de plus de 20 ans**
- Insuffisance rénale sévère (<30 ml/mn)
- HF avec un facteur de risque majeur

Haut risque

- PA > 180/110 HF ou HF
- Diabète de 10 ans ou associé à un FdeR
- Insuffisance rénale modérée (30-60 ml/mn)

Une des 13 situations cliniques re-classifiant le patient?
Imagerie (score ca re-classifiant le patient)?

13 facteurs augmentent le risque d'environ 50%

- **Pauvreté**
- **Facteurs Psycho-sociaux**
- **Maladie psy majeure**
- **SIDA**
- **Maladies inflammatoires**
- **Apnée du sommeil**
- **Stéatohépatite**
- **Obésité abdominale**
- **ATCD familial précoce**
- **Sédentarité**
- **Hypertrophie VG**
- **Fibrillation Auriculaire**
- **Insuffisance rénale**

Recommandations américaines

1. **Ménopause précoce (> 40 ans)**
2. **Histoire de pré-eclampsie**

Recommandations ESC/EAS un facteur biologique en plus

1. **Lp(a)**

La nouvelle équation SCORE

Actualisée avec de nombreuses cohortes, une validation externe

Possible d'utiliser le nonHDL-c

Recalibrage de façon plus fine selon les pays

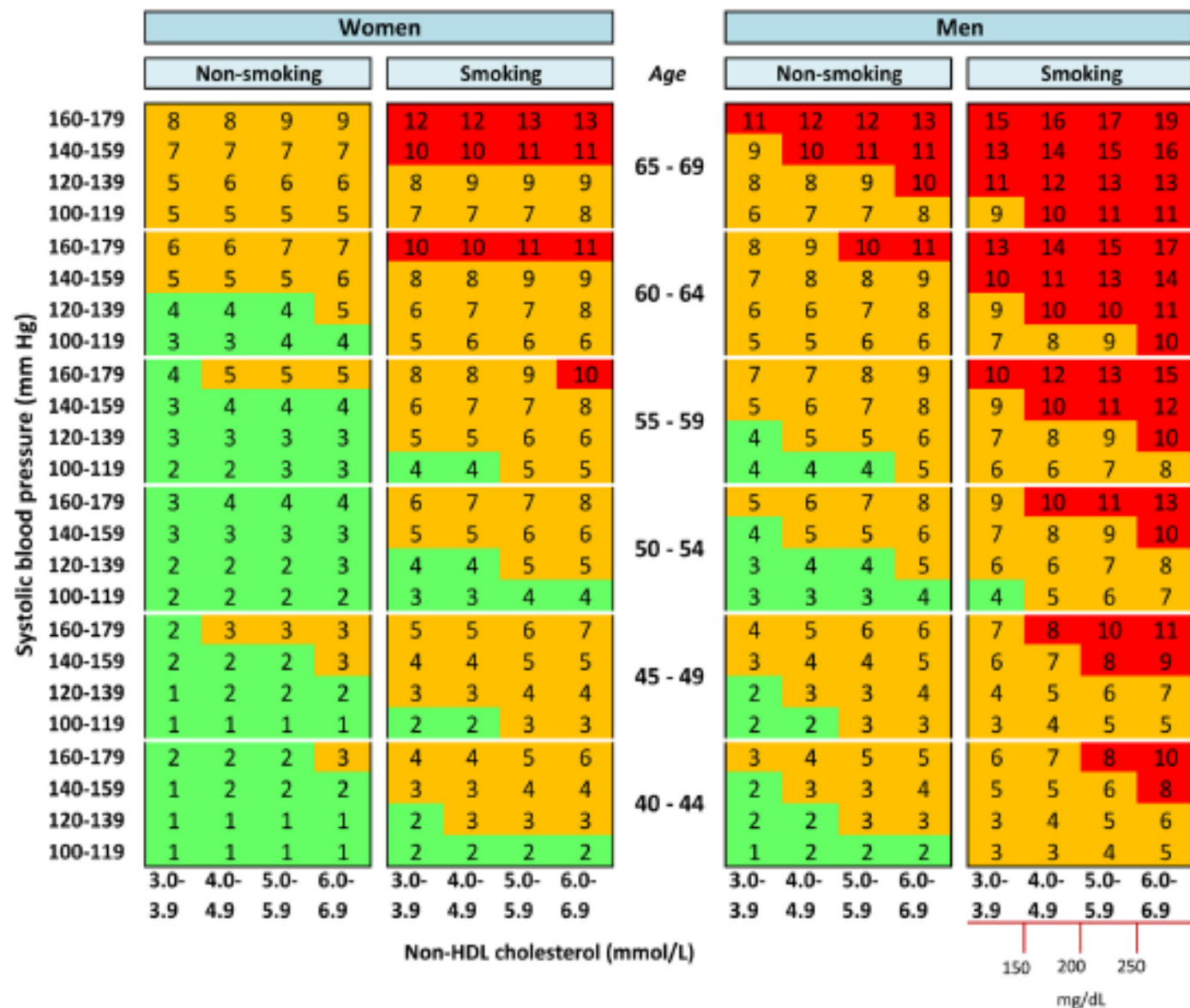
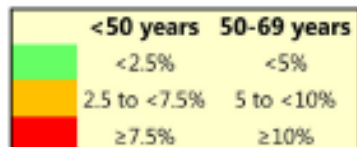
Prédiction du risque de mort CV et événement non mortel

Prend en compte le risque compétitif

A

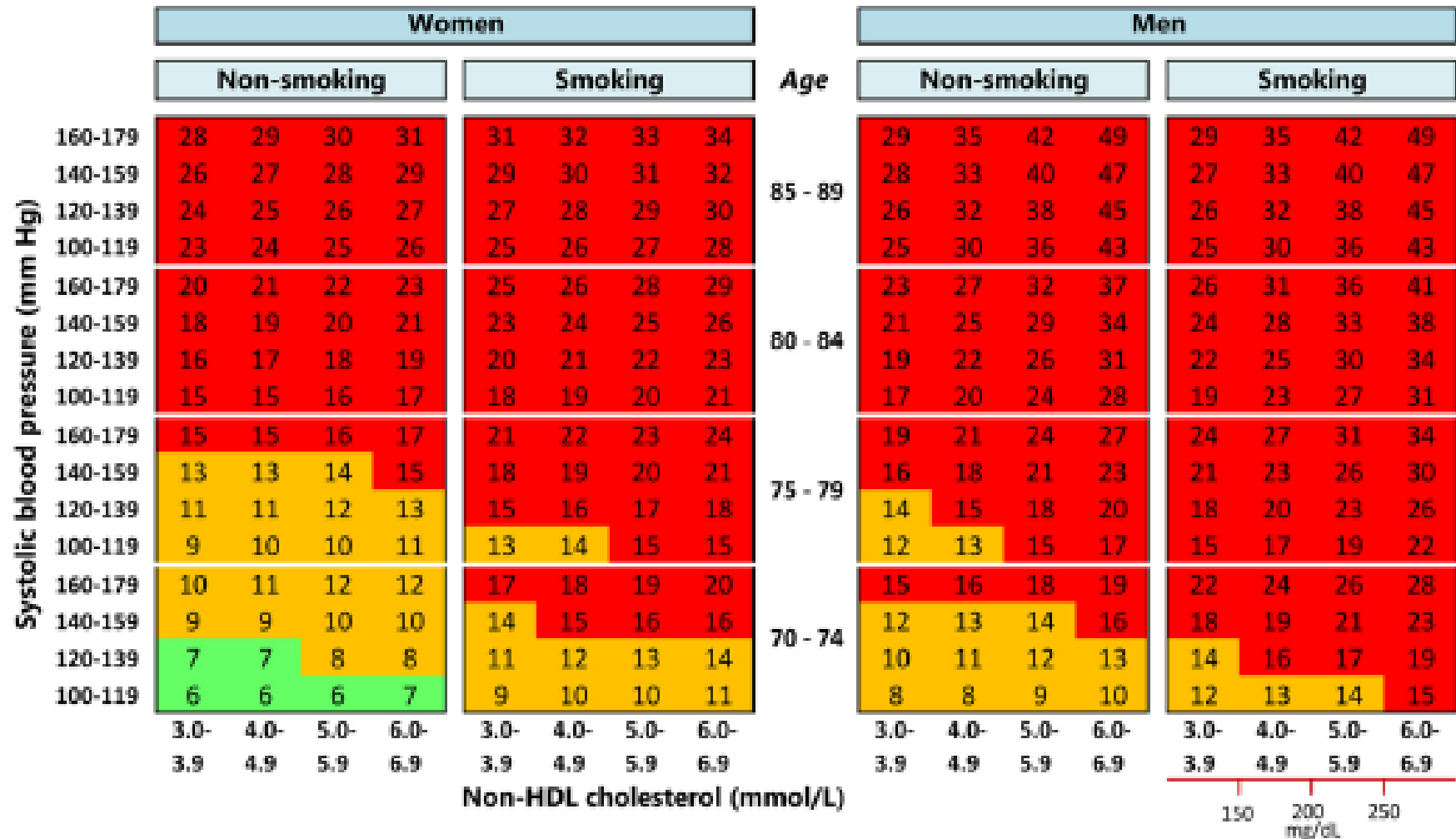
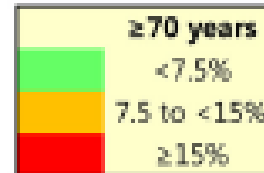
SCORE2

10-year risk of (fatal and non-fatal)
CV events in populations at
low CVD risk



A**SCORE2-OP**

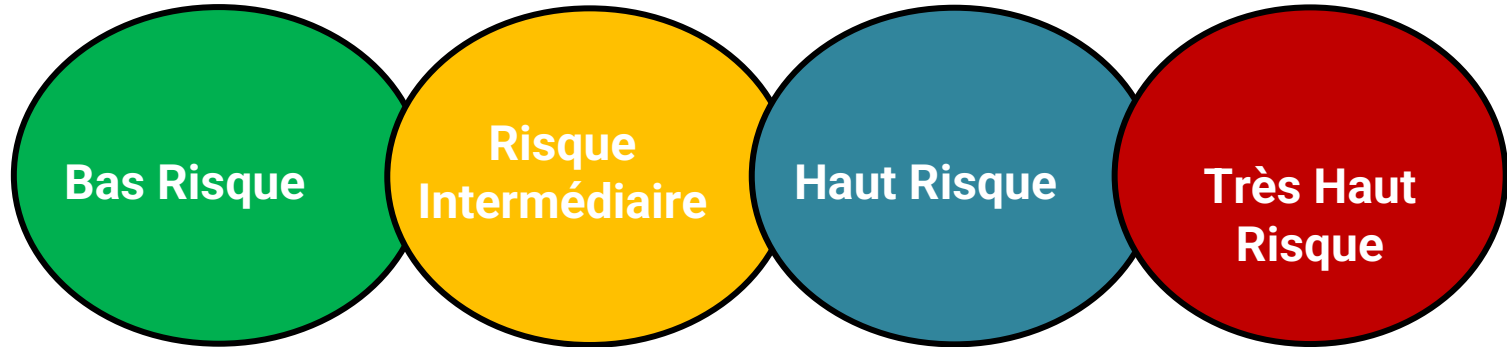
10-year risk of CV events in older persons in populations at low CVD risk



La stratégie est basée sur la notion de causalité entre LDL-c et MCV

- **Diététique**
- **Statine avec dose augmentant vers la dose maximum tolérée ou d'emblée à la dose maximum**
- **Ajout de l'Ezetimibe et discuter éventuellement les résines**
- **AC antiPCSK9 selon périmètre de remboursement**
Prévention secondaire sous tt associant statine et EZE et LDL supérieur à 0,70 g/l

L'objectif thérapeutique LDL-c



| OBJECTIF IDEAL mg/dl | Indication statine possible | Indication statine formelle |
|----------------------|--|---|
| <116 mg/dl | 116 - 190 mg/dl | > 190 mg/dl |
| <100 mg/dl | 100 - 190 mg/dl | > 190 mg/dl |
| < 70 mg/dl | 70 - 100 mg/dl | > 100 mg/dl |
| < 55 mg/dl | 55-70 mg/dl prev. I < 55 mg/dl prev. II | > 70 mg/dl prev. I > 55 mg/dl prev. II |

Le risque du LDL-c très bas (30, 15 mg/dl): une nouvelle interrogation avec les AC antiPCSK9

- ▶ Génétique (population et mutations rares)
- ▶ Etudes d'intervention
- ▶ Suivi de large cohortes
- ▶ Physiopathologie

- ▶ Diabète
- ▶ Hémorragie cérébrale
- ▶ Fct cognitive
- ▶ Autres: cataracte (HOPE-3), cancer (SEAS)

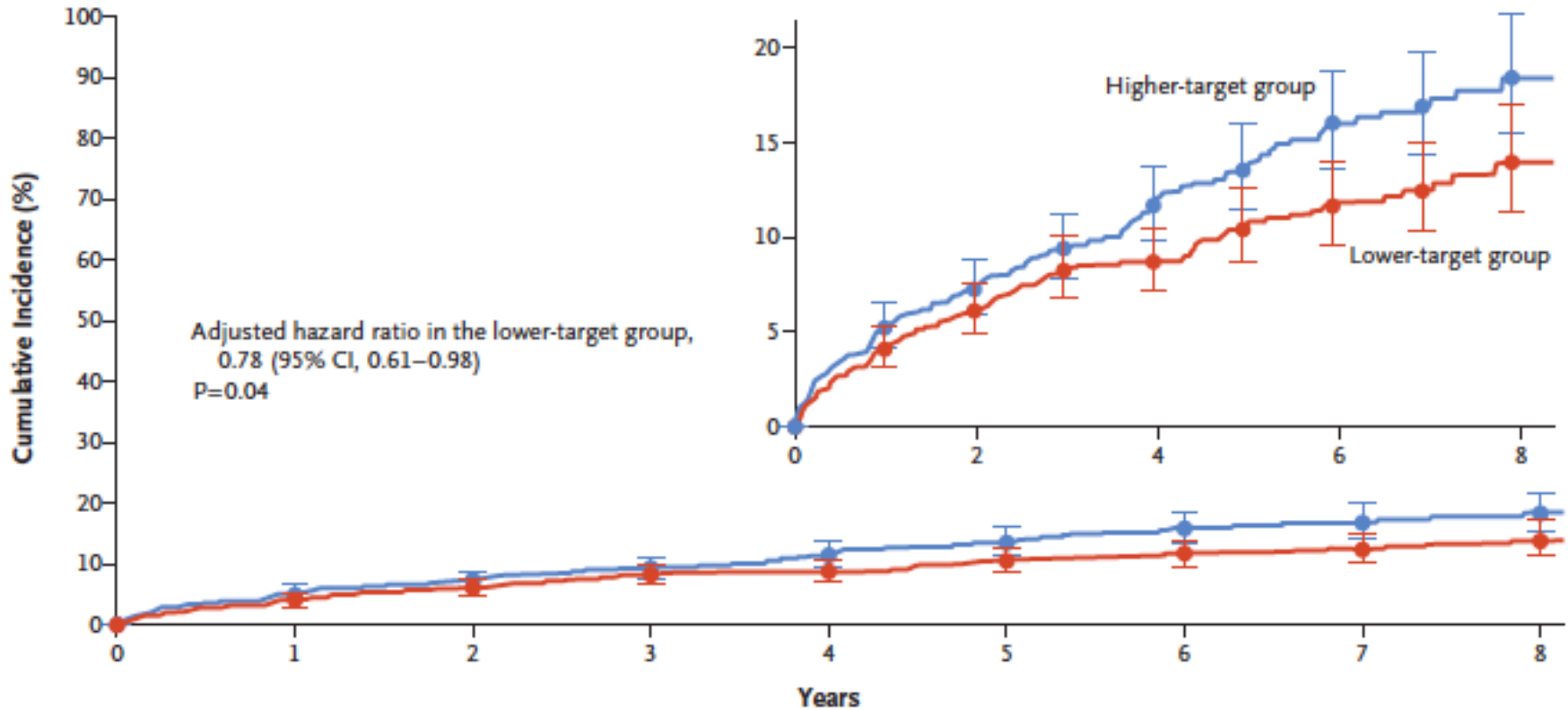
Les données actuelles permettent de rassurer pour la population tirant un bénéfice CV élevé

La prévention après AVC et la prévention des AVC par hypolipidémiants

- Après SPARCL, TST valide les objectifs
- Dans IMPROVE-it et avec les AC antiPCSK9
bénéfice ++ sur les AVC
- Bénéfice majeur en cas d'AVC
athérothrombotiques (versus lacune par ex.)

Results, primary endpoint TST

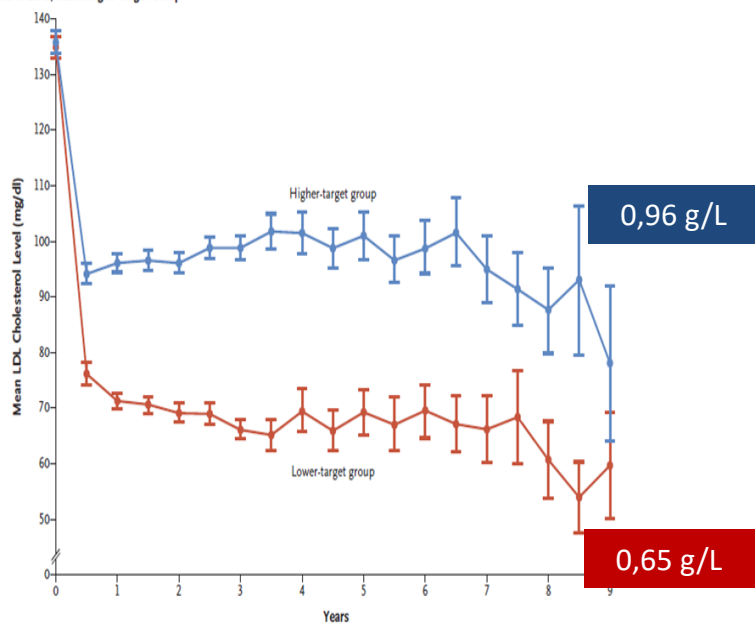
B Primary End Point



| No. at Risk | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| Higher target | 1430 | 1146 | 973 | 730 | 590 | 487 | 392 | 253 | 106 | |
| Lower target | 1430 | 1128 | 964 | 740 | 586 | 475 | 353 | 238 | 104 | |

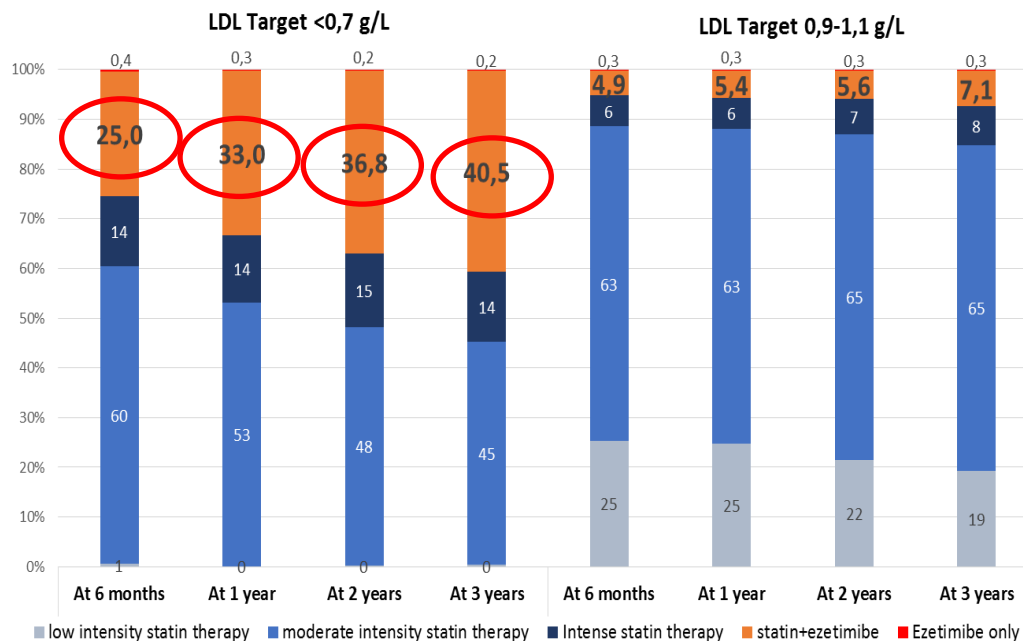
TST: Associations statine+ezetimibe à 3 ans : 40,5% dans le groupe LDL < 0,7 g/L

A LDL Cholesterol Level, According to Target Group



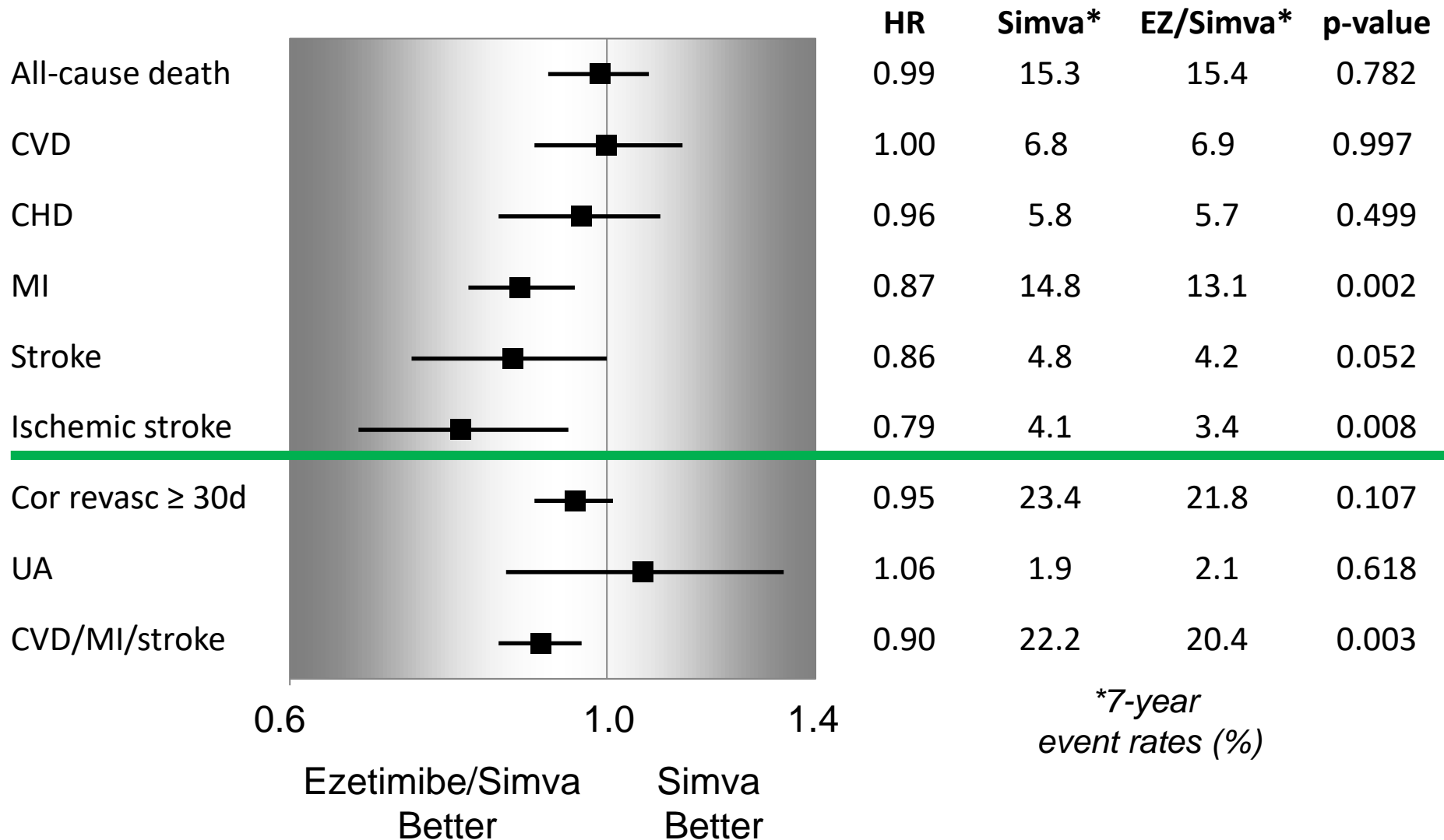
| No. at Risk | 1420 | 1115 | 989 | 787 | 792 | 681 | 598 | 292 | 242 | 185 | 164 | 133 | 114 | 80 | 83 | 67 | 31 | 22 | 5 | |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| Higher target | 1414 | 1102 | 965 | 879 | 774 | 653 | 570 | 277 | 227 | 180 | 169 | 141 | 126 | 81 | 73 | 46 | 26 | 21 | 6 | |
| Lower target | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Absolute difference | -1.14 | -18.3 | -24.7 | -26.1 | -27.1 | -29.8 | -32.5 | -36.6 | -32.0 | -32.8 | -31.9 | -29.5 | -29.4 | -34.6 | -29.0 | -23.2 | -26.9 | -39.2 | -18.5 | |

Lipid Lowering Treatment in each group during 3 years



* Atorvastatin 40-80, Rosuvastatin 10-40; ** Atorvastatin 10-20, Rosuvastatin 5-10, Simvastatin 20-40, Pravastatin 40-80, Fluvastatin 40-80, Pitavastatin 2-4; *** Simvastatin 10, Pravastatin 10-20, Fluvastatin 20-40, Pitavastatin 1

Individual CV Endpoints and CVD/MI/Stroke: IMPROVE-it



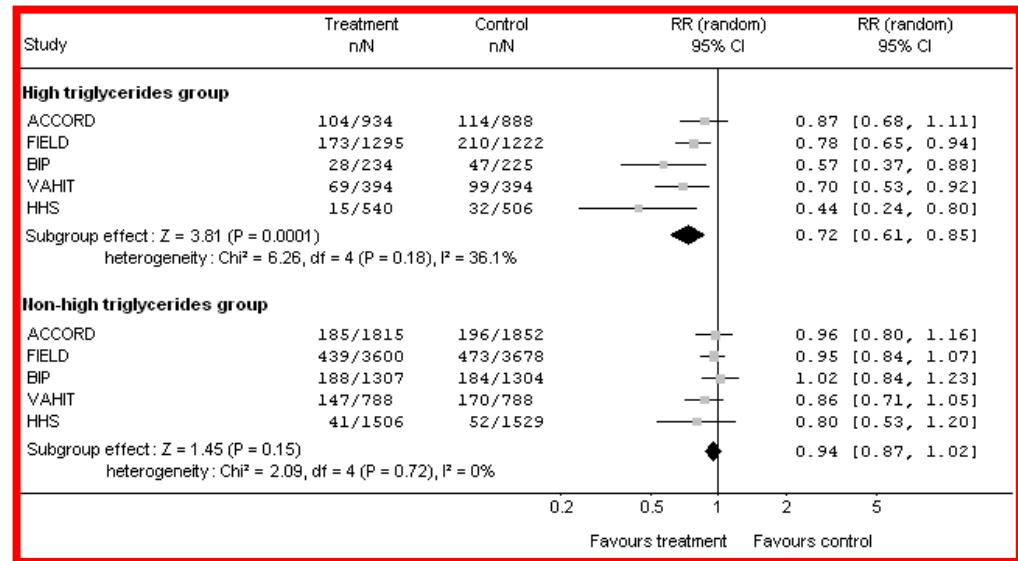
Types of CV Outcomes in Fourier trial

| Endpoint | Evolocumab | Placebo | HR (95% CI) |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
| | (N=13,784) | (N=13,780) | |
| | <i>3-yr Kaplan-Meier rate</i> | | |
| 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) |
| Death due to acute MI | 0.26 | 0.32 | 0.84 (0.49-1.42) |
| Death due to stroke | 0.29 | 0.30 | 0.94 (0.58-1.54) |
| Other CV death | 1.9 | 1.8 | 1.10 (0.90-1.35) |
| MI | 4.4 | 6.3 | 0.73 (0.65-0.82) |
| Stroke | 2.2 | 2.6 | 0.79 (0.66-0.95) |

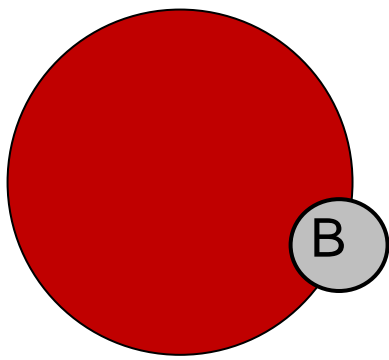
Les triglycérides Facteur causal de MCV?

Les études génétiques vont fortement dans ce sens mais il existe des facteurs communs avec le diabète et l'athérosclérose

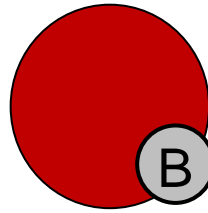
Les études avec les fibrates sont positives uniquement dans la population hyperTg/hypoHDL (post hoc)*



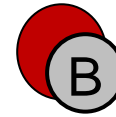
REDUCE-it est positive mais on ne peut pas conclure entre pléiotropie et effet via les Tg (à noter une baisse de 6% du HDL-c). Le bénéfice est aussi observé dans le sous groupe avec Tg <150 mg/dl



Large VLDL
Rich in Tg++
Low cholesterol



Remnant-C
and small
VLDL



LDL-C

Patient 1

Type IV

Alcohol intake

CT 1,89 g/l, Tg 4,10
g/l HDL 0,49 g/l

Patient 2

Type III

CT 3,40 g/l, Tg 4,10
g/l HDL 0,29 g/l

Patient 3

Type II a

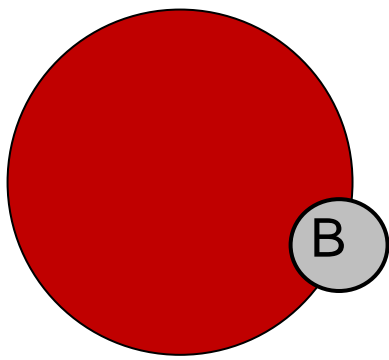
CT 3,40 g/l, Tg 1,25
g/l HDL 0,49 g/l

Direct LDLC

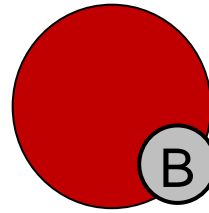
LDLC 0,95 g/l

LDLC 0,95 g/l

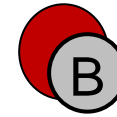
LDLC 2,75 g/l



Large VLDL
Rich in Tg++
Low cholesterol



Remnant-C
and small
VLDL



LDL-C

Patient 1

Alcohol intake

CT 1,89 g/l, Tg 4,10
g/l HDL 0,49 g/l

Non-HDL-C
1,40 g/l

Patient 2

Type III

CT 3,40 g/l, Tg 4,10
g/l HDL 0,29 g/l

Non-HDL-C
3,11 g/l

Patient 3

II a pur

CT 3,40 g/l, Tg 1,25
g/l HDL 0,49 g/l

Non-HDL-C
2,91 g/l

LDLC mesuré

LDLC 0,95 g/l

LDLC 0,95 g/l

LDLC 2,75 g/l

Mortalité en prévention secondaire associée à la non-observance des médicaments basiques de la prévention

| | Mortalité sans traitement par 100 personnes/an (95% IC) | Mortalité avec traitement par 100 personnes/an (95% IC) | Modèle avec ajustement multiple HR (95% IC) | Valeur de p |
|-------------------|---|---|---|-------------|
| Statines | 5,84 (5,51-6,18) | 2,21 (2,12-2,29) | 0,56 (0,52-0,60) | <0,001 |
| Beta-bloquants | 3,33 (3,10-3,57) | 2,60 (2,51-2,69) | 0,97 (0,90-1,06) | NS |
| Inhibiteur du SRA | 3,10 (2,94-3,28) | 2,56 (2,46-2,66) | 0,78 (0,73-0,84) | <0,001 |
| Antiagrégant | 5,57 (5,21-5,94) | 2,33 (2,25-2,42) | 0,74 (0,69-0,81) | <0,001 |

SRA système rénine angiotensine

D'après Eur Heart J 2019

On observe mieux

- Ce dont on est convaincu (utilité du traitement): représentation du cholestérol, du risque de maladie CV et de l'impact des statines (« disutility »)
- Ce qui est facile (histoire du patient, polythérapie, complexité du traitement)
- Ce qui marche (Mesurer l'efficacité, éviter le « fire and forget »)
- Ce qui n'a pas ou peu d'effets secondaires (information et gestion de l'effet Nocebo)
- Ce que prescrit ou conseille quelqu'un en qui on a confiance
- Ce qu'on décide soi même (décision sharing)
- Si on a le soutien de ses proches (désirabilité sociale, aide des proches)
- Quand on va bien ! (rôle de la dépression et du stress)

Conclusion

- ▶ Bien identifier le risque; SCORE 2
- ▶ Importance de la diététique et prise en charge globale des facteurs de risque
- ▶ Statine en première intention avec des objectifs revus à la baisse
- ▶ Association à ezétimibe systématique si non atteinte des objectifs
- ▶ Prévention de l'AVC. Etude TST
- ▶ Emergence du rôle des triglycérides. En pratique intérêt du non HDL-c
- ▶ L'observance en enjeu majeur