

# De la clinique d'aujourd'hui à la pratique de demain

Nicolas Delarche  
CH François Mitterrand

Pau

CNCH, le 22 novembre 2018

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Conflits d'intérêts

- Ai perçu des Honoraires en tant que consultant ou dans le cadre de la recherche clinique des laboratoires suivant
  - Amgen
  - Sanofi
  - Astra Zeneca
  - Novartis
  - MSD
  - Bayer
  - Pfizer

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

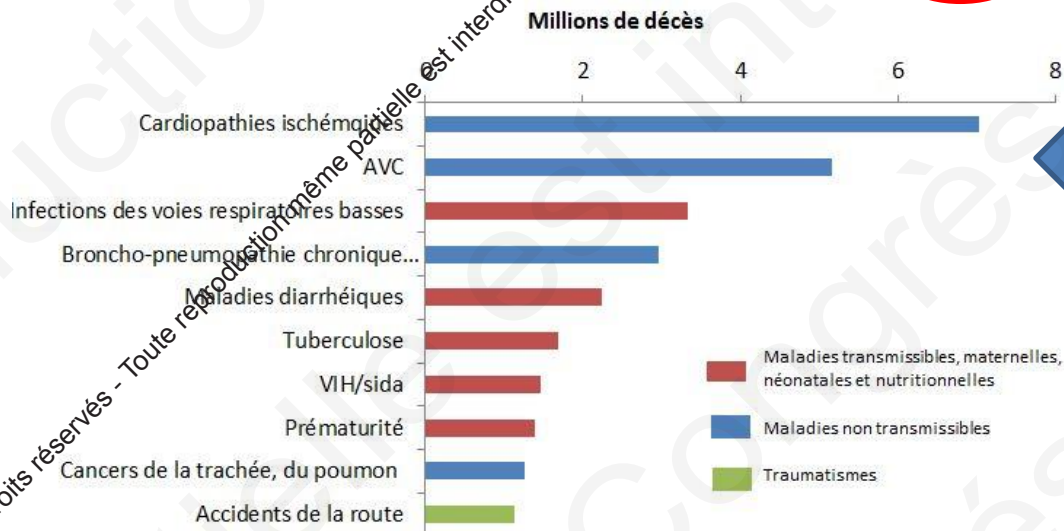
# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) **la cible 2018**: le LDL cholestérol
- 2) **les traitements actuels 2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
- 3) **les nouvelles données 2018**
  - Étude FOURIER
  - Étude ODYSSEY-OUTCOMES
  - (études SPIRE)
- 4) **à la pratique de demain > 2019?**

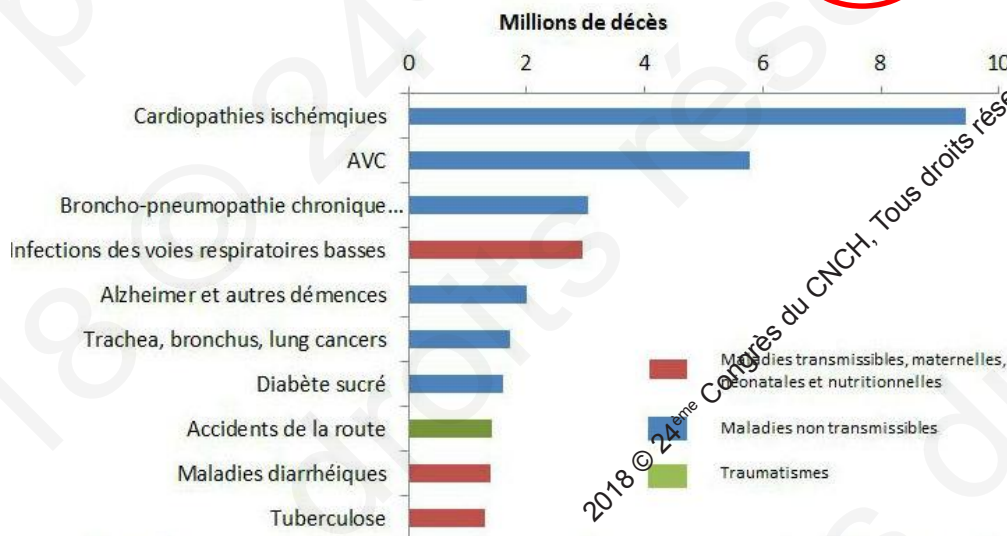
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

## Les 10 principales causes de mortalité 2000



## les 10 principales causes de mortalité 2016



# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol

LDL-C: rôle causal dans la maladie athéroscléreuse:

200 études

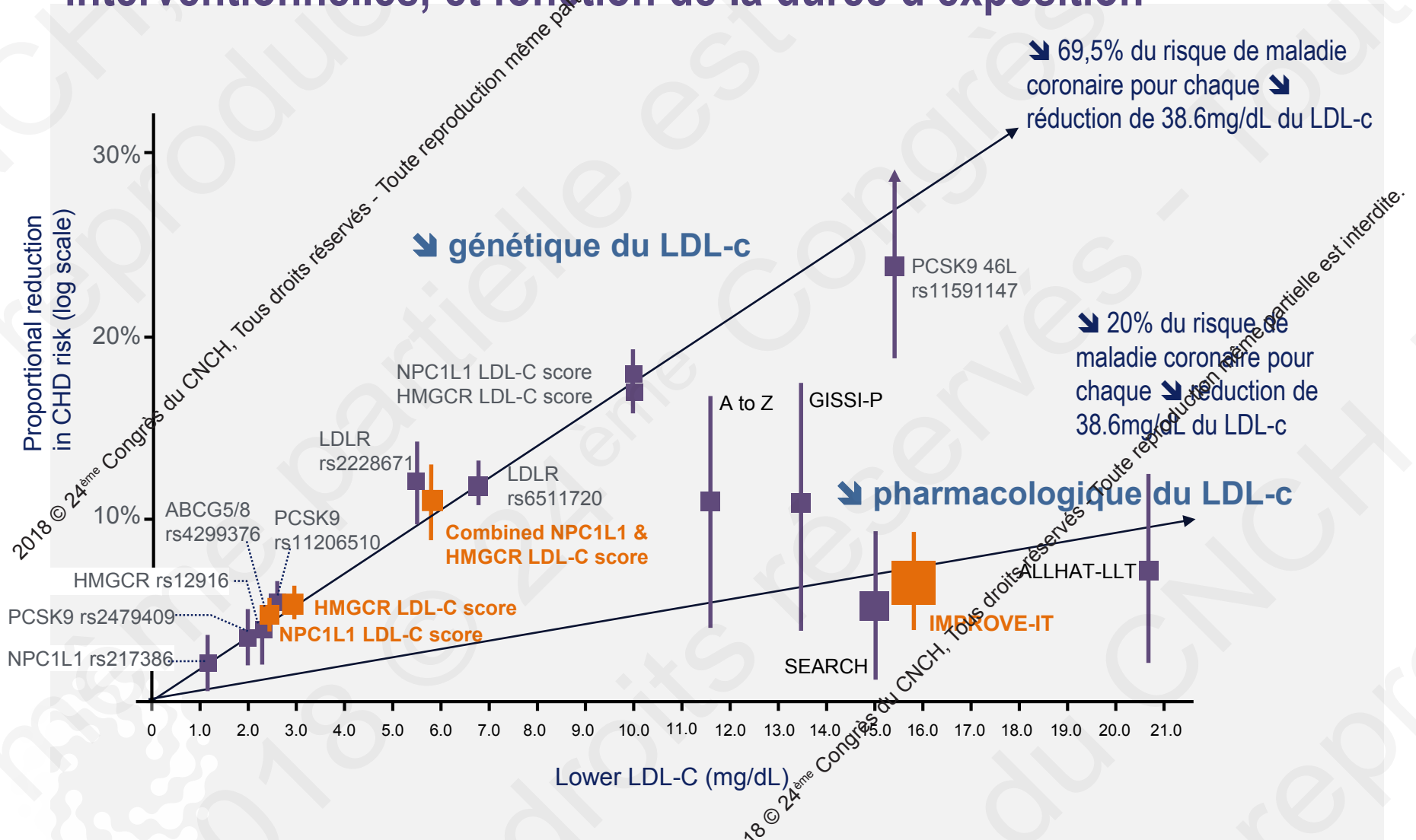
2 millions de patients/participants

20 millions de patients années

150000 évènements cardiovasculaires pris en compte

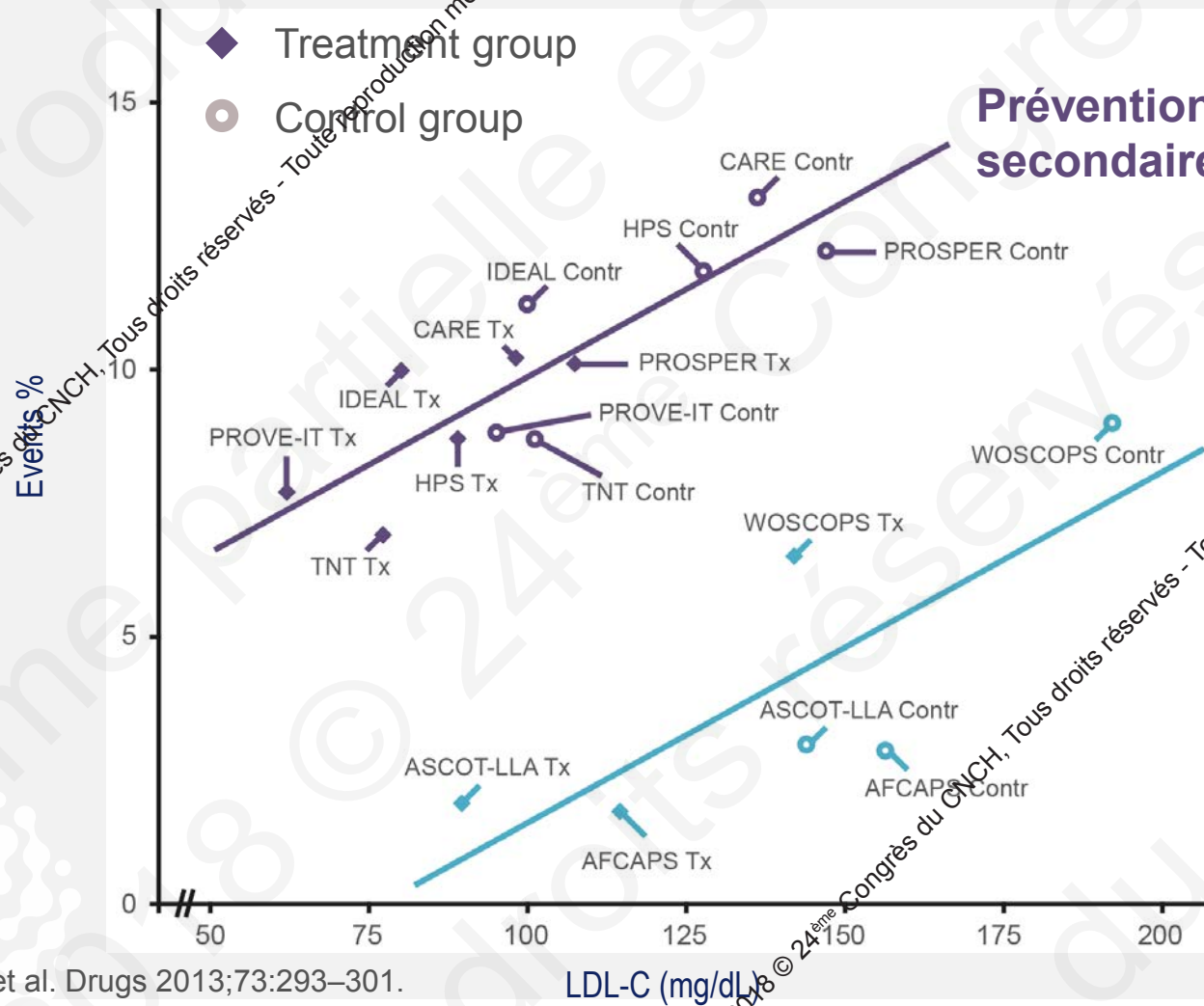
# LDL-c et Risque CV

## Un lien établi par les données génétiques, les études interventionnelles, et fonction de la durée d'exposition



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Une relation également observée dans les études interventionnelles



Besseling et al. Drugs 2013;73:293–301.

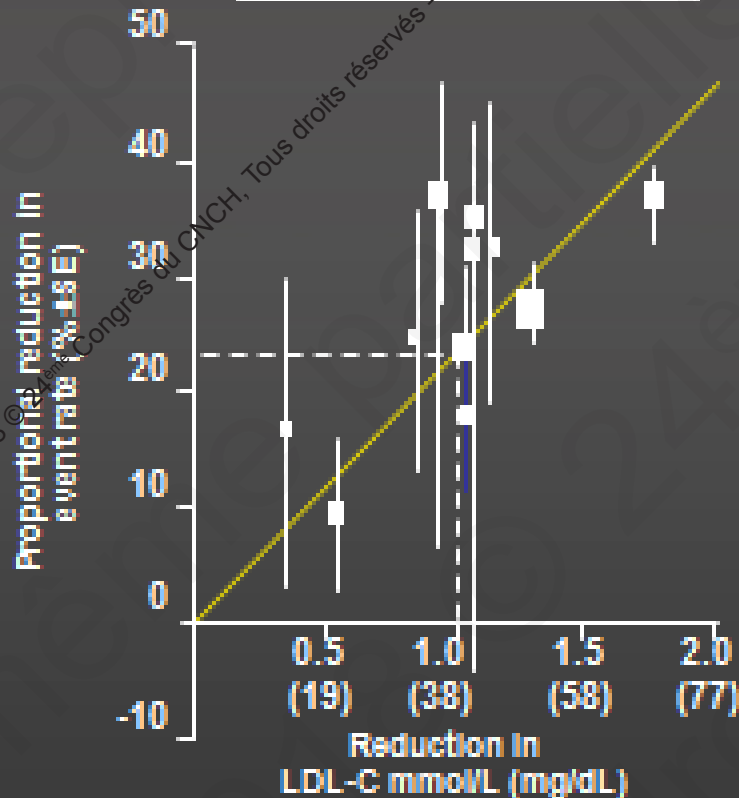
LDL-C (mg/dL)

# Méta-analyse CTT - 14 essais – 90 056 patients

A 1 AN - Une baisse de LDL-C de 1 mmol/L (0,39 mg/dL) est associée à :

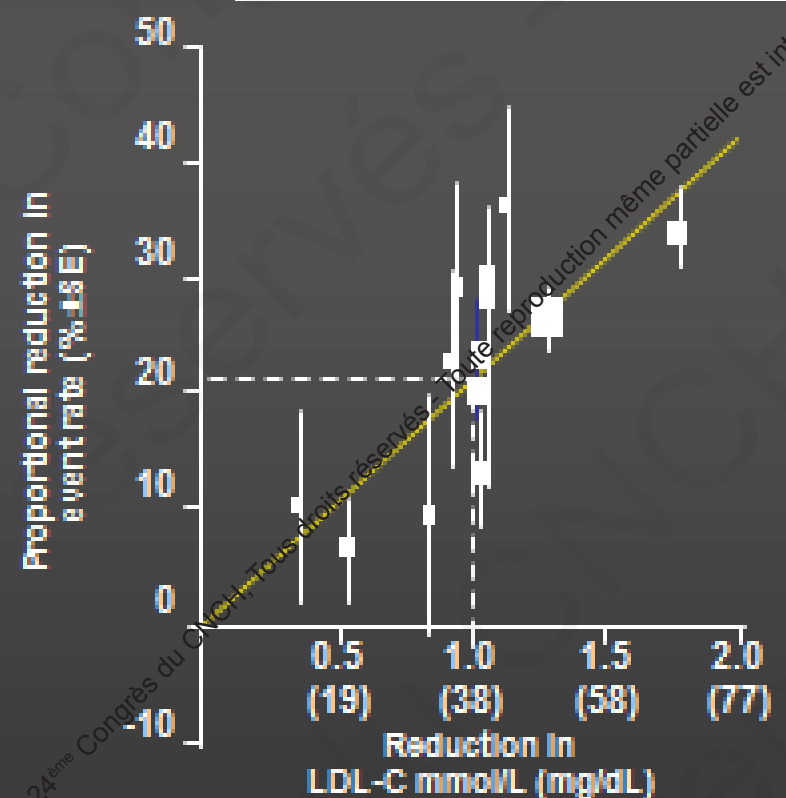
Evénements coronaires

-23%



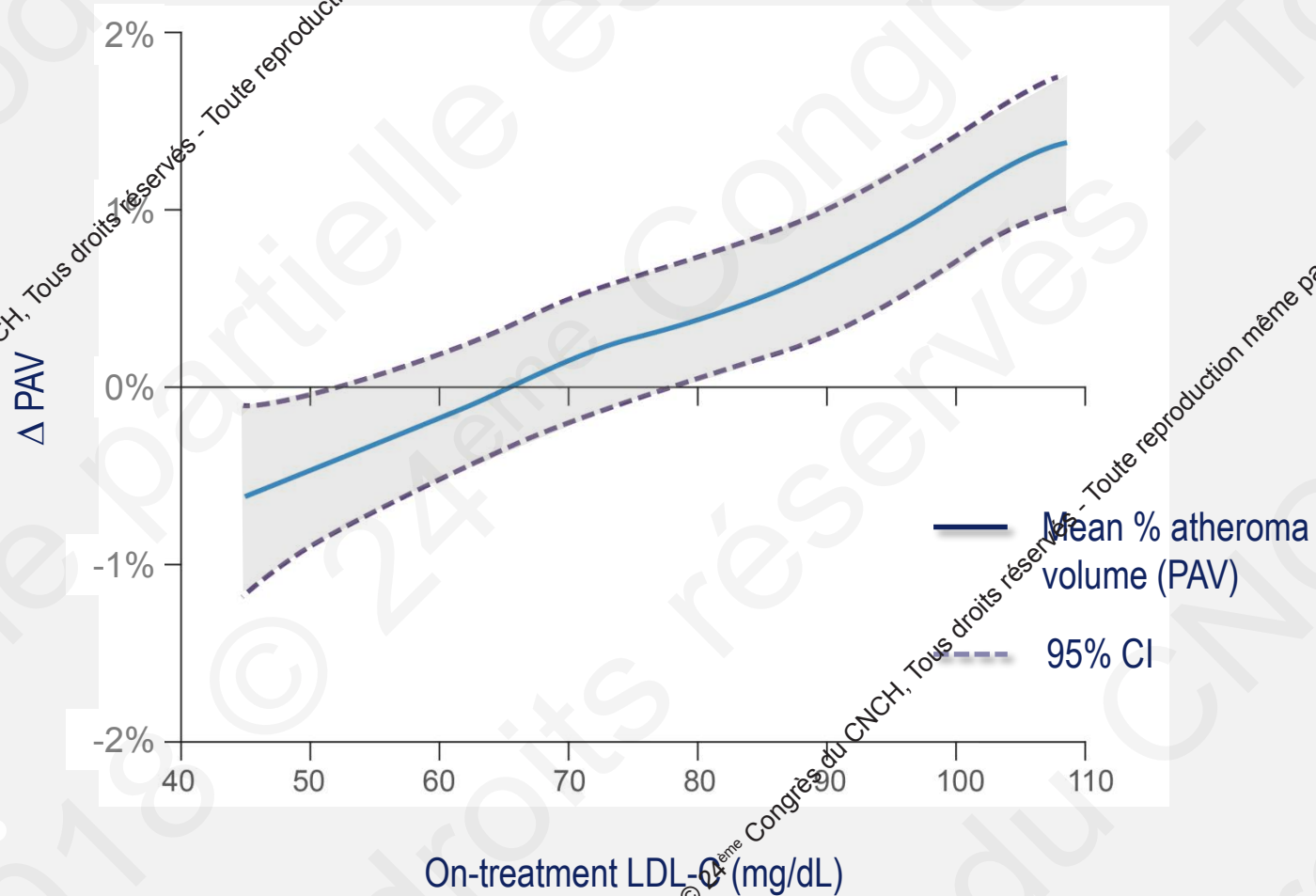
Evénements cardiovasculaires

-21%





# Régression de l'athérosclérose associée à la réduction intense du LDL-c



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les traitements actuels **2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
  - Pour qui?
    - Prévention secondaire: après tout évènement cardiaque ou artérielle périphérique

# Prévention secondaire

- Prise en charge globale du risque
- Cholestérol: objectif **LDL-C < 0,7 g/l**

Recommendations for lipid-lowering drugs for primary and secondary prevention of **stroke**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Statin therapy to reach established treatment goals is recommended in patients at high or very high CV risk for primary prevention of stroke.	I	A	64, 65, 422, 426
Lipid-lowering therapy is recommended in patients with other manifestations of CVD for primary prevention of stroke.	I	A	63–65, 422, 426
Intensive statin therapy is recommended in patients with a history of non-cardioembolic ischaemic stroke or TIA for secondary prevention of stroke	I	A	422, 428

Recommendations for lipid-lowering drugs in patients with peripheral arterial disease (including **carotid artery disease**)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
PAD is a very-high-risk condition and lipid-lowering therapy (mostly statins) is recommended in these patients.	I	A	407, 421
Statin therapy should be considered to prevent the progression of abdominal aortic aneurysm.	IIa	B	419

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Prévention secondaire

Recommendations for lipid-lowering therapy in patients with **acute coronary syndrome** and patients undergoing **percutaneous coronary intervention**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
It is recommended to initiate or continue <b>high dose statins</b> early after admission in all ACS patients without contraindication or history of intolerance, regardless of initial LDL-C values.	I	A	64, 358-360

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# De la clinique d'aujourd'hui....

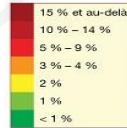
- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les traitements actuels **2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
  - Pour qui?
    - **Prévention secondaire**: après tout évènement cardiaque ou artérielle périphérique
    - **Prévention primaire**: après évaluation du risque CV chez tout sujet homme de plus de 40 ans et femme de plus de 50 ans

# L'outil SCORE

**Table de SCORE**  
 Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total

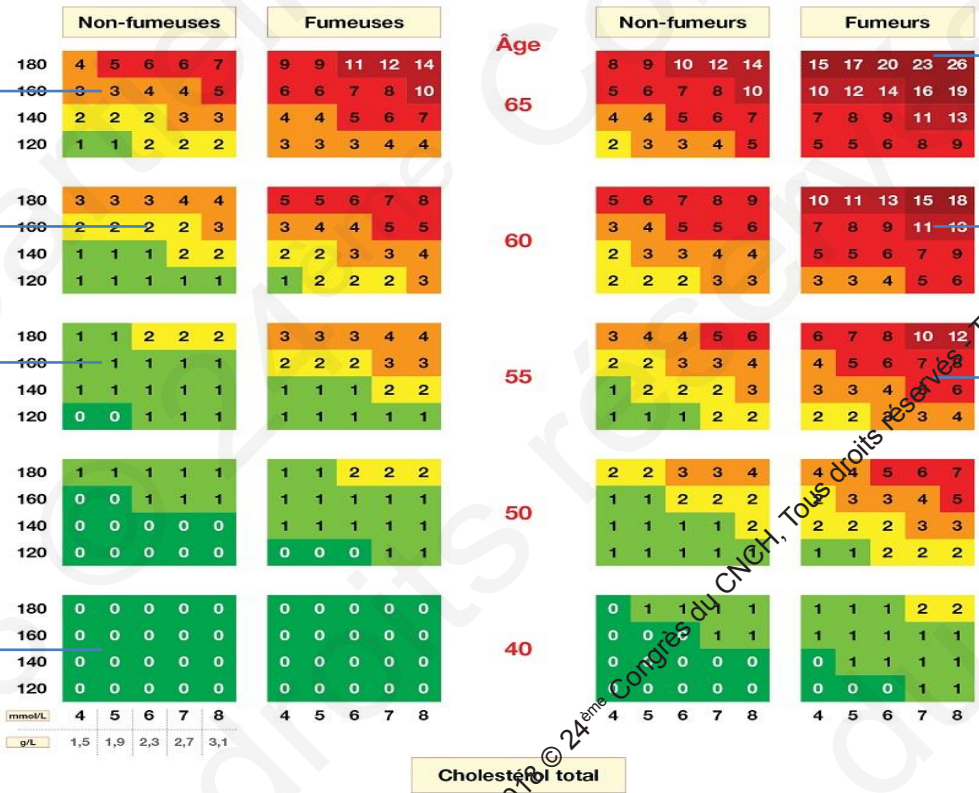
Nécessité d'une EAL biologique  
 Cholestérol total  
 ou LDL-C si version électronique (logiciel Heart Score)

## SCORE



### FEMMES

### HOMMES



3-4%

2%

1%

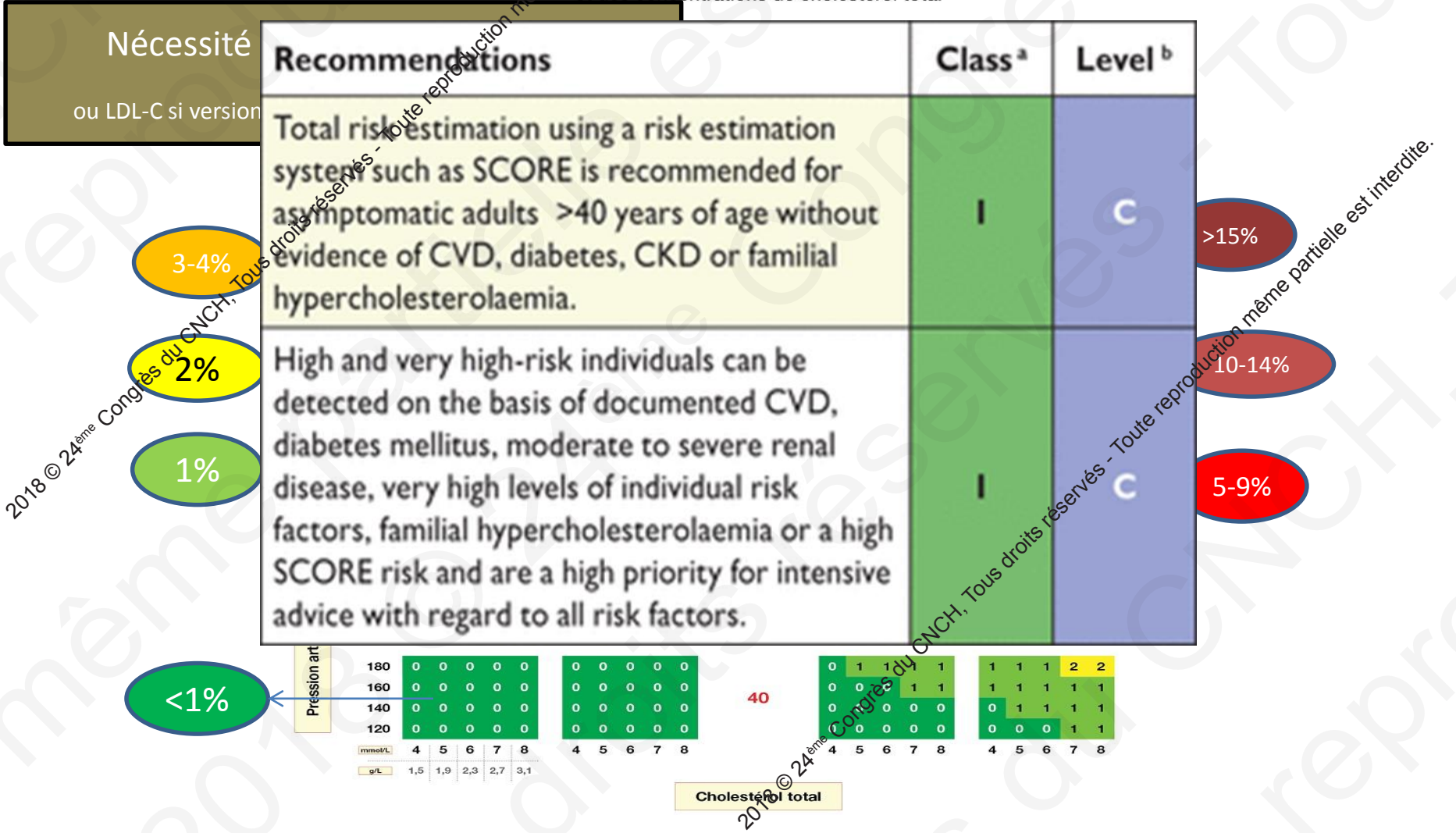
<1%

Présion artérielle systolique (mmHg)

Cholestérol total

# L'outil SCORE

**Table de SCORE**  
 Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total



Adapté de Massimo F. Piepoli et al. Eur Heart J 2016;37:2315-2381 ; traduit par la Haute Autorité de Santé.  
 © 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

# Prévention

## fonction du niveau initial de LDL-C

Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %  Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée			
	TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)			



# Prévention

## fonction du niveau initial de LDL-C

Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %  Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée  TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)			

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Schéma de prise en charge

- Evaluate the total CV risk of the subject.
  - Involve the patient with decisions on CV risk management.
  - Identify the LDL-C goal for that risk level.
  - Calculate the percentage reduction of LDL-C required to achieve that goal.
  - Choose a statin and a dose that, on average, can provide this reduction.
  - Response to statin treatment is variable, therefore up-titration of the dose may be required.
  - If the highest tolerated statin dose does not reach the goal, consider drug combinations.
- In addition, for subjects at very high and high risk, a  $\geq 50\%$  reduction in LDL-C should be achieved.

Percentage reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) requested to achieve goals as a function of the starting value.

Starting LDL-C		Reduction to reach LDL-C goal, %		
mmol/L	~mg/dL	<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.6 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-

# Prévention

## Choix de la statine (HAS)

### Choix de la statine

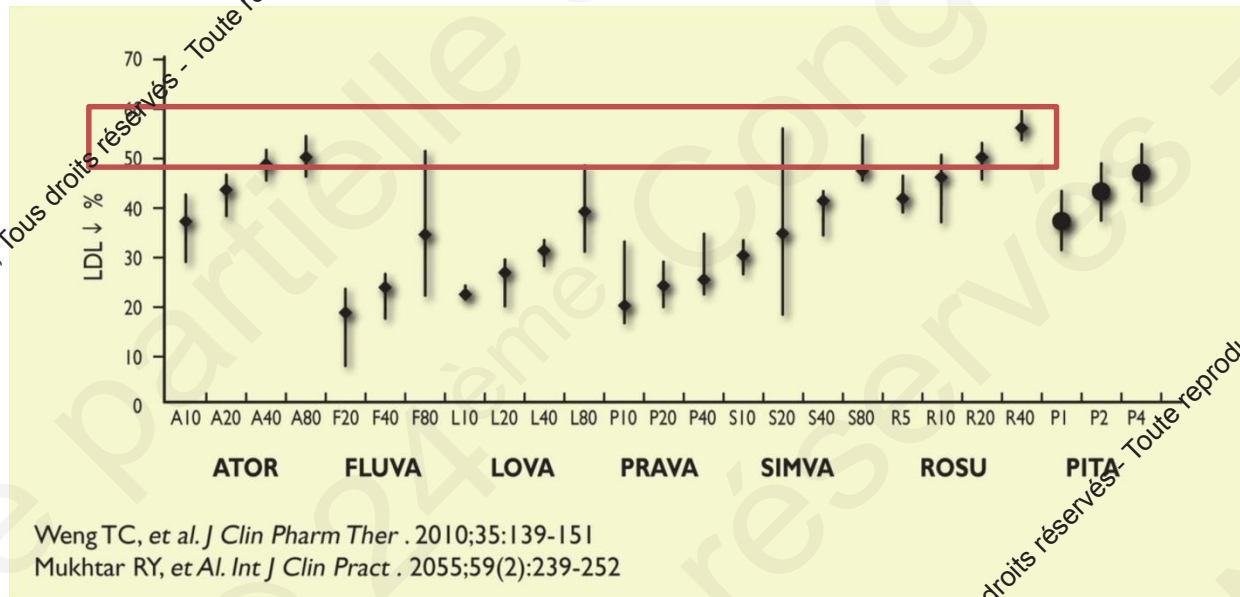
Médicament	Posologie (mg.j <sup>-1</sup> )				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

- Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
- Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
- Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
- Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

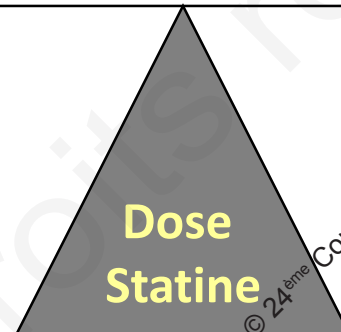
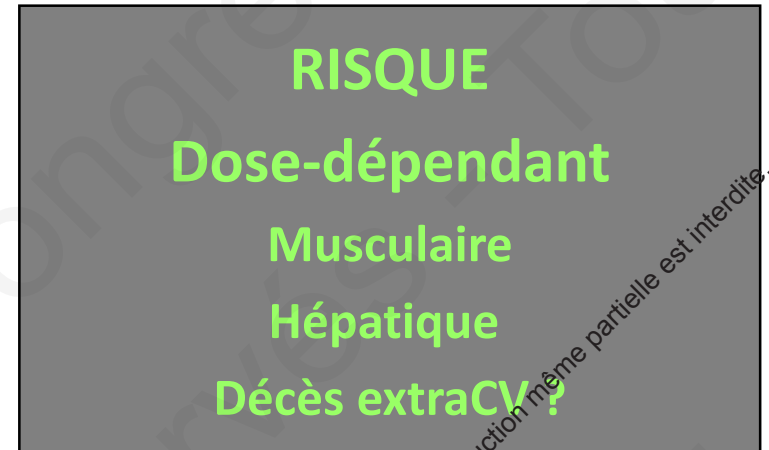
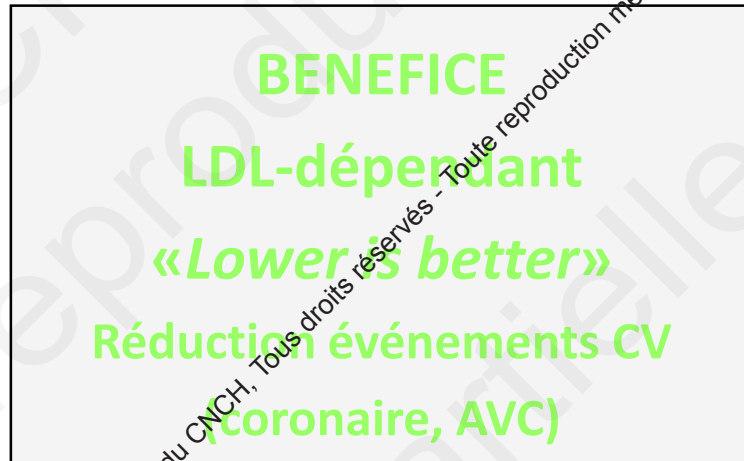
L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

# Différences d'efficacité



A systematic review and meta-analysis of the therapeutic equivalence of statins.  
ATOR = atorvastatin; FLUVA = fluvastatin; LOVA = lovastatin; PRAVA = pravastatin;  
SIMVA = simvastatin; ROSU = rosuvastatin; PITA = pitavastatin.

# Rapport bénéfice/risque: le juste équilibre



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

## **+/- EZETIMIBE ?**

- Inhibiteur de l'absorption du cholestérol
- Indication actuelle limitée :
  - \*intolérance statine
  - \*insuffisance efficacité des statines

# Etude IMPROVE-IT

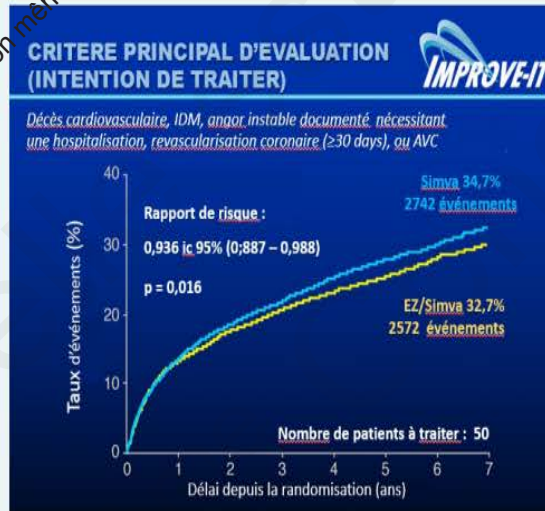


Figure 1  
Etude IMPROVE-IT. D'après Ch Cannon et collaborateurs.

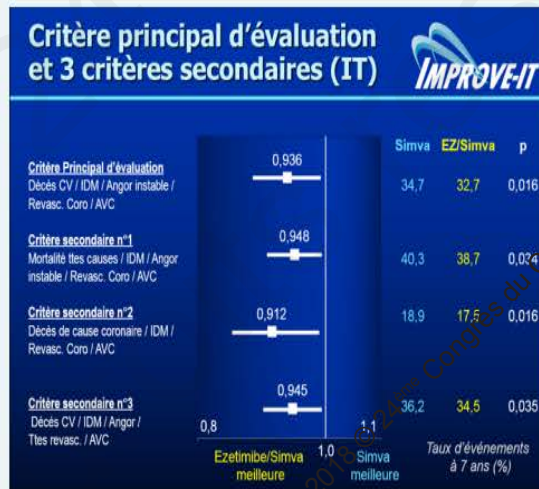


Figure 2  
Etude IMPROVE-IT. D'après Ch Cannon et collaborateurs.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

## +/- EZETIMIBE ?

- Inhibiteur de l'absorption du cholestérol
- Indication actuelle limitée :
  - \* intolérance statine
  - \* insuffisance efficacité des statines

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
It is recommended to initiate or continue high dose statins early after admission in all ACS patients without contraindication or history of intolerance, regardless of initial LDL-C values.	I	A	64, 358-360
If the LDL-C target is not reached with the highest tolerable statin dose, ezetimibe should be considered in combination with statins in post-ACS patients.	IIa	B	63

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# The Majority of Patients Do Not Achieve LDL-C Targets on Statin Therapy

- Due to a variety of reasons, at least 50% of patients discontinue statins within 1 year of treatment initiation<sup>(1)</sup>
- Statin intolerance occurs in up to 15% of patients<sup>(2)</sup>

**Interruption de traitement  
intolérance**

# The Majority of Patients Do Not Achieve LDL-C Targets on Statin Therapy

## Insuffisance d'efficacité

Patient Population on Statin Therapy

Patients that remained  $\geq 100$  mg/dL

Patients with ASCVD

29%<sup>(3)</sup>

Patients with HeFH

98%<sup>(3)</sup>

# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les **traitements actuels 2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
- 3) les **nouvelles données 2018**

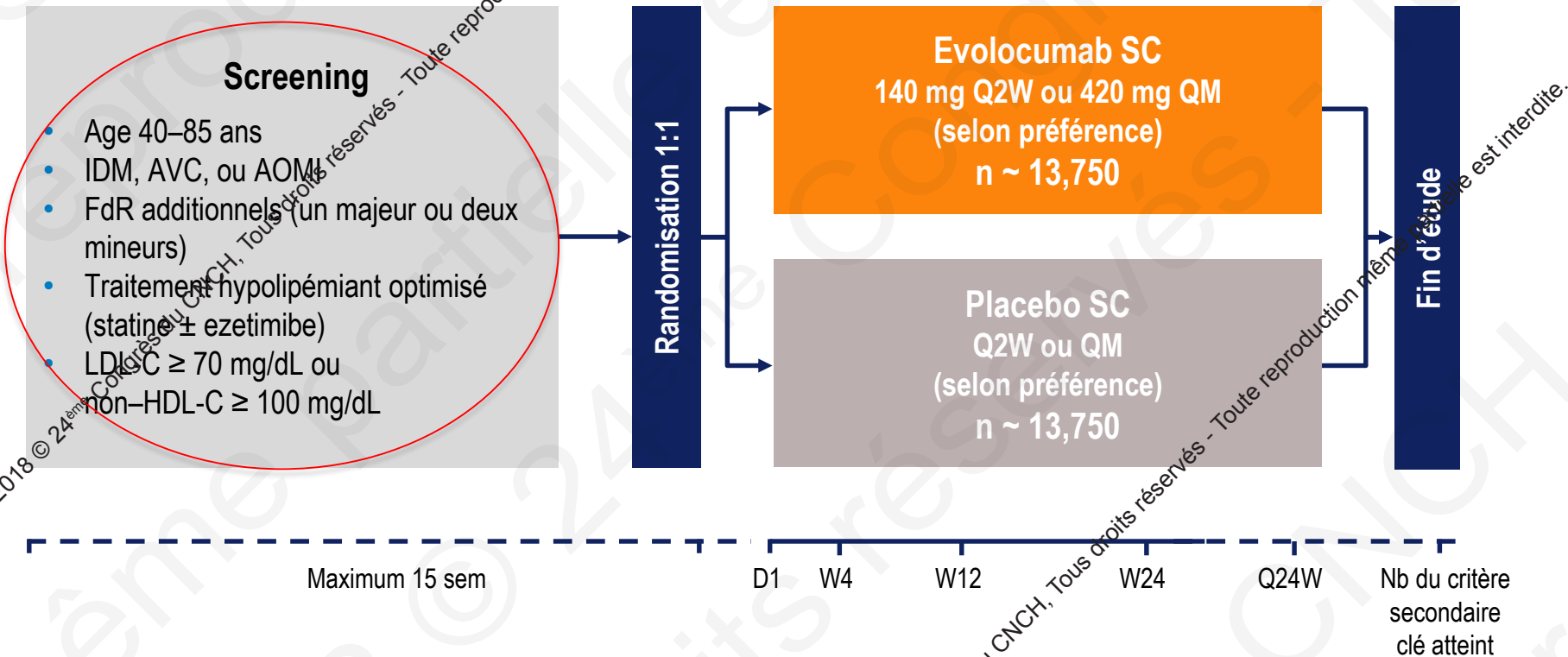
# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les traitements actuels **2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
- 3) les nouvelles données **2018**
  - Étude FOURIER

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

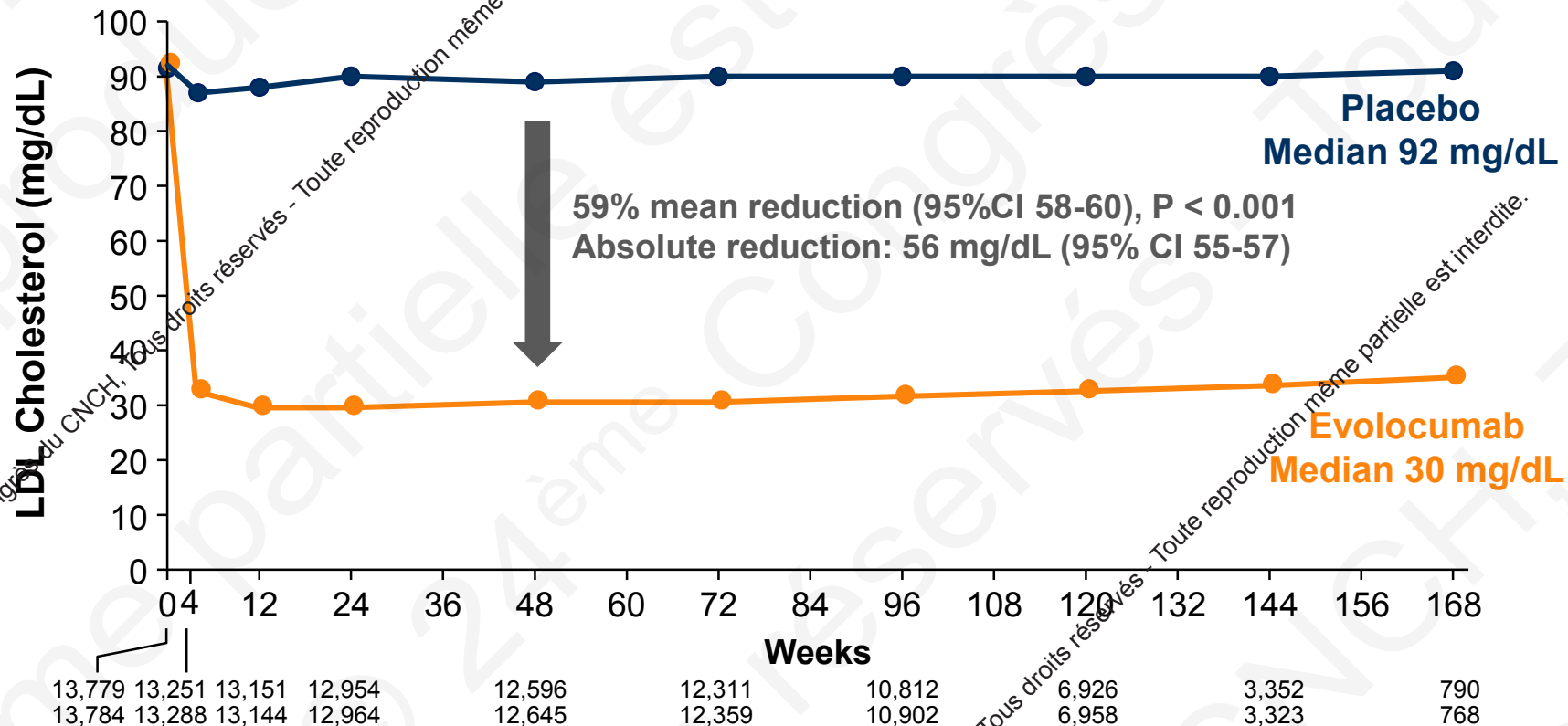
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Design de l'étude



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Median LDL-C Levels Over Time: All Patients



**LDL-C was significantly reduced in the evolocumab group (median: 30 mg/dL) including 42% who achieved levels  $\leq 25$  mg/dL vs  $< 0.1\%$  in the placebo group**

# Primary, Key Secondary, and Other Endpoints

Outcome	Evolocumab (n = 13,784) n (%)	Placebo (n = 13,780) n (%)	HR (95% CI)	P- value <sup>‡</sup>
<b>Primary endpoint*</b>	1,344 (9.8)	1,563 (11.3)	0.85 (0.79-0.92)	<0.001
<b>Key secondary endpoint<sup>†</sup></b>	816 (5.9)	1,013 (7.4)	0.80 (0.73-0.88)	<0.001
<b>Other endpoints</b>				
CV death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88-1.25)	0.62
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91-1.19)	0.54
<b>MI</b>	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65-0.82)	<0.001
Hospitalization for UA	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82-1.18)	0.89
<b>Stroke</b>	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66-0.95)	0.01
<b>Coronary revascularization</b>	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71-0.86)	<0.001
CV Death or Hospitalization for Worsening Heart Failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86-1.13)	0.82
Ischemic stroke or TIA	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65-0.92)	0.003
<b>CTTC composite endpoint<sup>1**</sup></b>	1,271 (9.2)	1,512 (11.0)	0.83 (0.77-0.90)	<0.001

**The primary endpoint was driven by reductions in MI, stroke, and coronary revascularization**

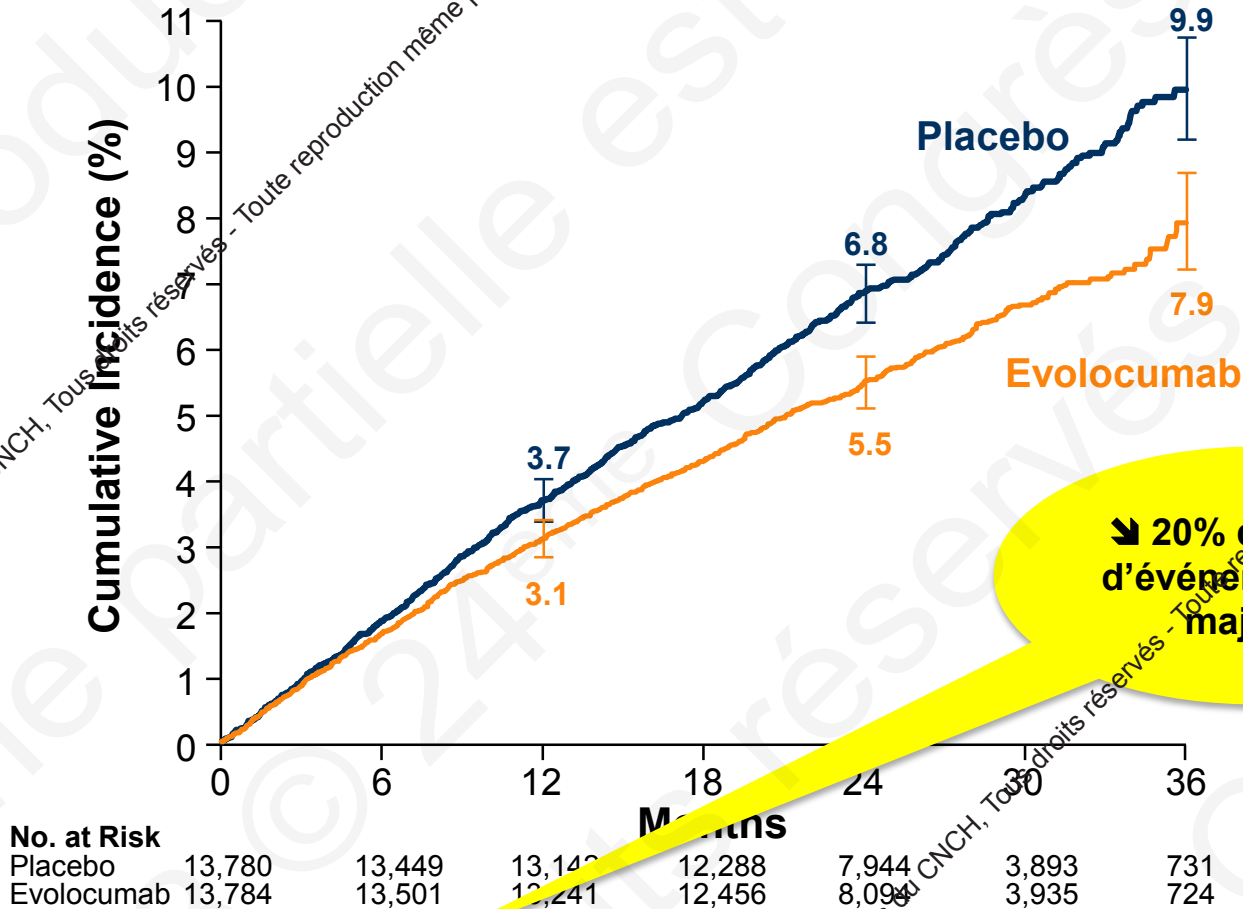
\*Time to CV death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization, whichever occurs first †CV death, myocardial infarction, or stroke, whichever occurs first ‡Given the hierarchical nature of the statistical testing, the P values for the primary and key secondary endpoint should be considered statistically significant, whereas all other P values should be considered nominal.

\*\*CTTC stands for Cholesterol Treatment Trialists Collaboration and the composite endpoint consists of coronary heart death, nonfatal MI, stroke, or coronary revascularization

MI = Myocardial infarction; UA = Unstable angina; TIA = Transient ischemic attack

Sabatine MS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.

# Key Secondary Endpoint: Composite of CV Death, MI, or Stroke



**HR 0.80 (95% CI 0.73 to 0.88);  $P < 0.001$**

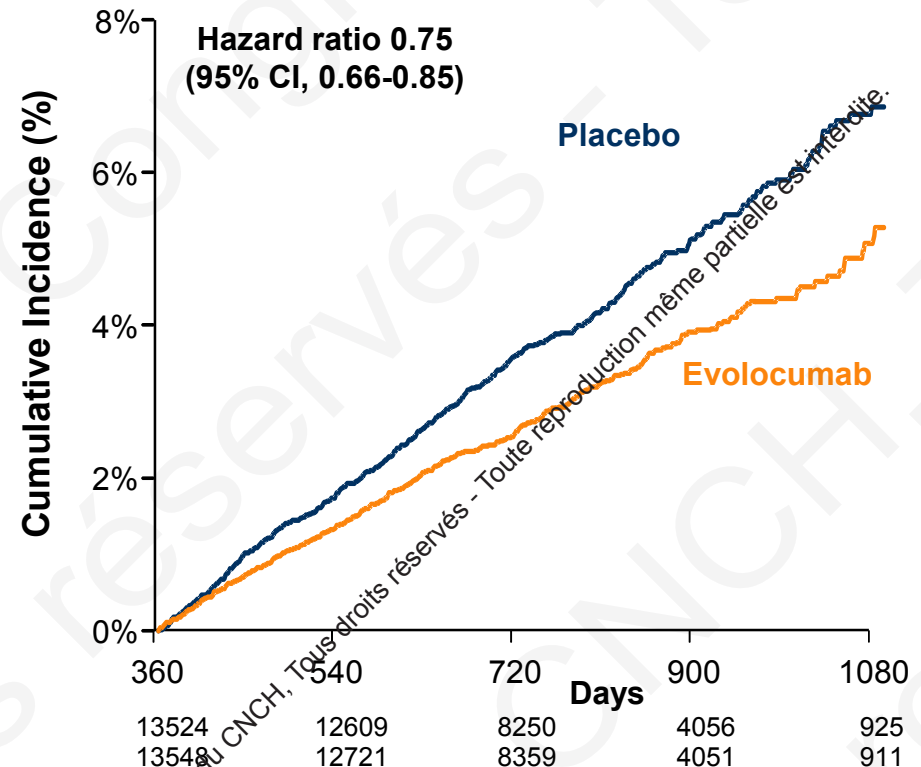
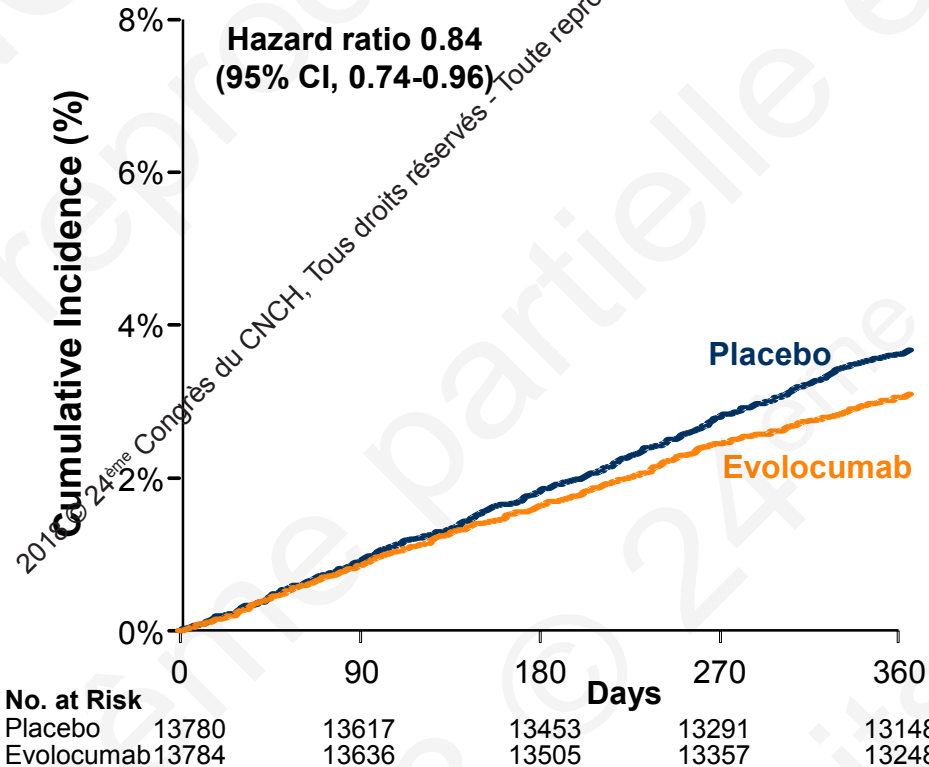


# Landmark Analysis

## Un bénéfice qui s'accroît avec le temps

Year 1: RRR 16%

> Year 1: RRR 25%



**Longer duration of treatment and follow up suggests larger risk reduction**

Landmark analyses were performed in which patients who were alive and in follow-up at the start of the period of interest formed the group at risk.  
 Sabatine MS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.  
 (Supplementary Figure S4)

# De la clinique d'aujourd'hui....

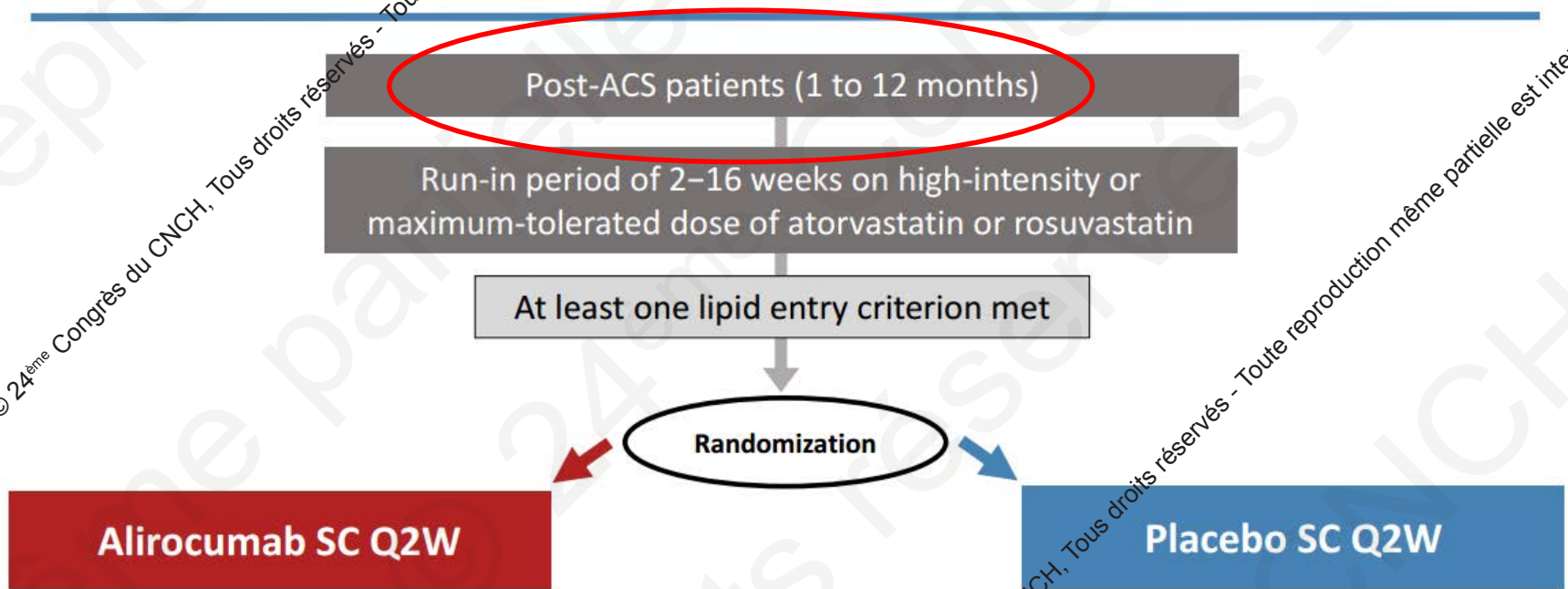
- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les traitements actuels **2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
- 3) les nouvelles donnes **2018**
  - Étude FOURIER
  - Étude **ODYSSEY-OUTCOMES**

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# ODYSSEY OUTCOMES

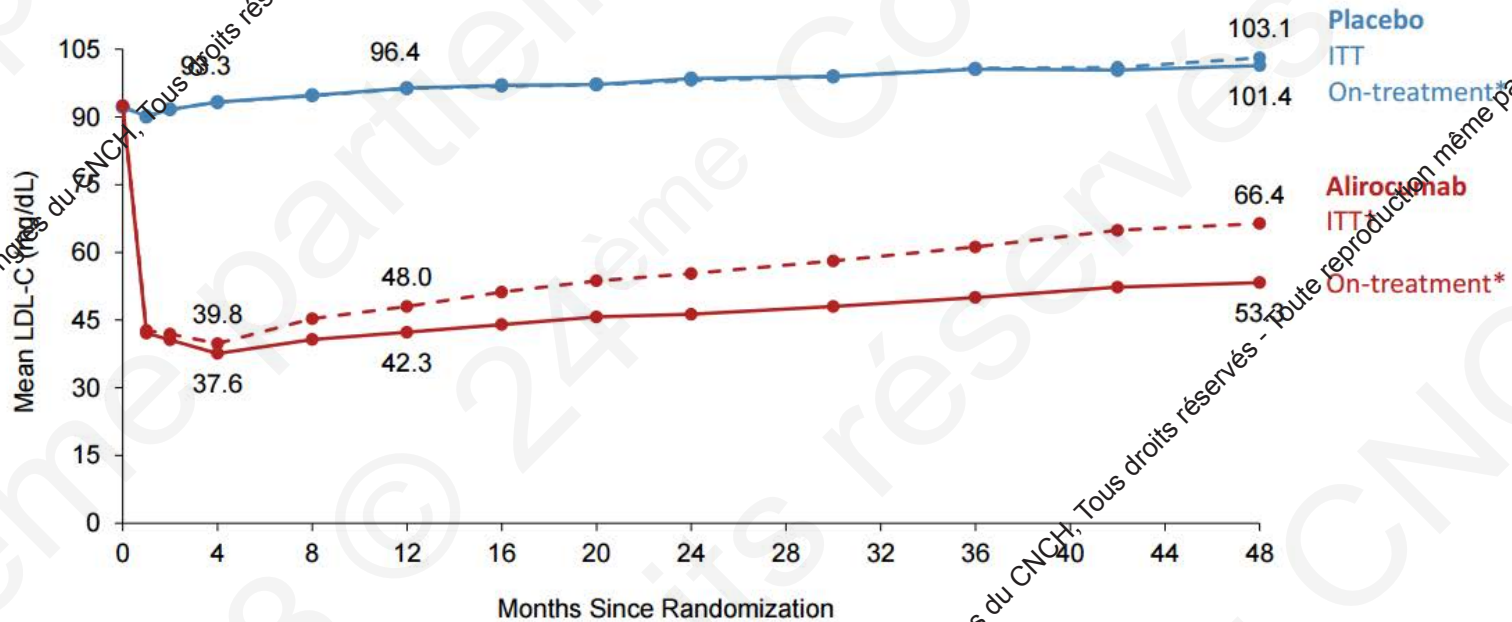
## Treatment Assignment



Patient and investigators remained blinded to treatment and lipid levels for the entire duration of the study

# ODYSSEY

## LDL-C: ITT and On-Treatment Analyses



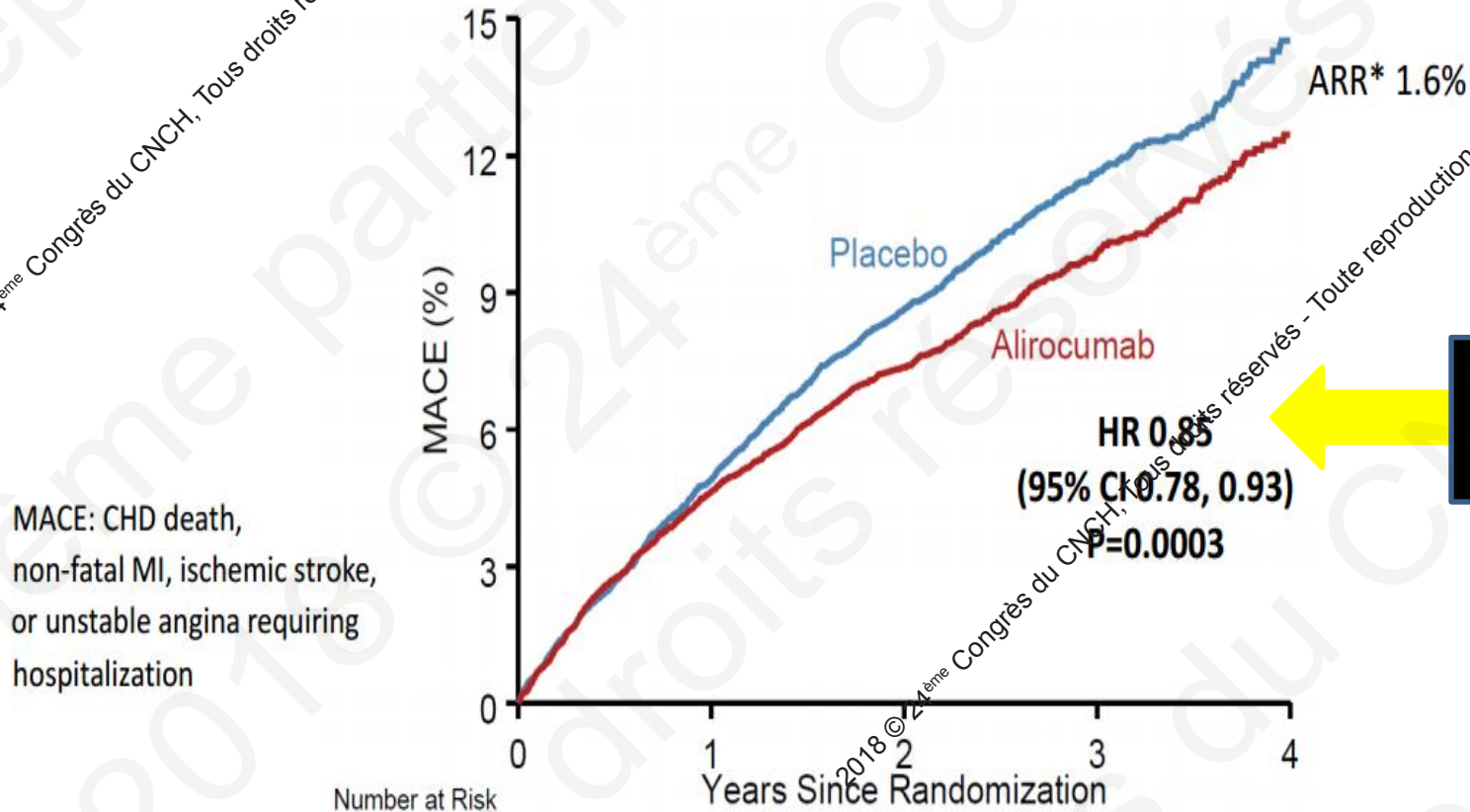
\*Excludes LDL-C values after premature treatment discontinuation or blinded switch to placebo

†All LDL-C values, including those after premature treatment discontinuation, blinded down titration, or blinded switch to placebo



# ODYSSEY

## Primary Efficacy Endpoint: MACE



Baisse de 15%  
du risque  
d'évènements

# ODYSSEY

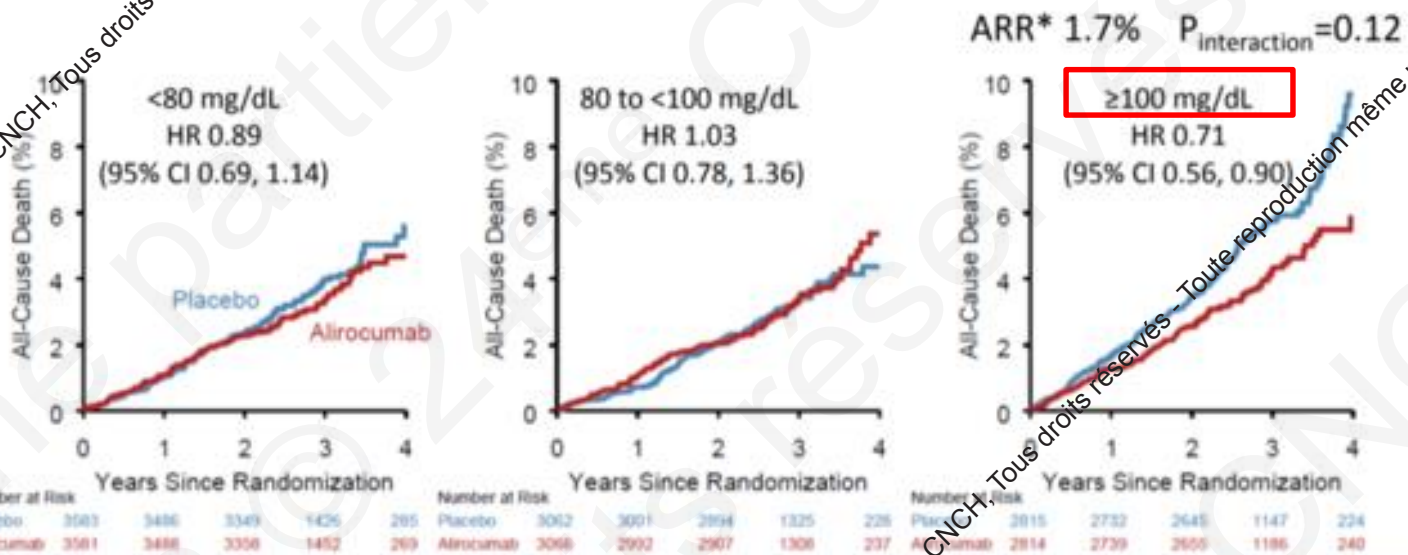
## Primary Efficacy and Components

Endpoints, n (%)	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)	HR (95% CI)	Log-rank P-value
<b>MACE</b>	<b>903 (9.5)</b>	<b>1052 (11.1)</b>	<b>0.85 (0.78, 0.93)</b>	<b>0.0003</b>
CHD death	<b>205 (2.2)</b>	<b>222 (2.3)</b>	0.92 (0.76, 1.11)	0.38
Non-fatal MI	<b>626 (6.6)</b>	<b>722 (7.6)</b>	0.86 (0.77, 0.96)	0.006
Ischemic stroke	<b>111 (1.2)</b>	<b>152 (1.6)</b>	0.73 (0.57, 0.93)	0.01
Unstable angina	<b>37 (0.4)</b>	<b>60 (0.6)</b>	0.61 (0.41, 0.92)	0.02

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du ANCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# ODYSSEY

## Mortalité toutes causes selon le niveau de LDL-C



\*Based on cumulative incidence

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# ODYSSEY

Efficacy: Subgroup with Baseline LDL-C  $\geq$ 100 mg/dL  
(Median Baseline LDL-C 118 mg/dL)

Endpoint, n (%)	Alirocumab (N=2814)	Placebo (N=2815)	Absolute risk reduction (%)	HR (95% CI)
MACE	324 (11.5)	420 (14.9)	3.4	<b>0.76</b> (0.65, 0.87)
CHD death	69 (2.5)	96 (3.4)	1.0	<b>0.72</b> (0.53, 0.98)
CV death	81 (2.9)	117 (4.2)	1.3	<b>0.69</b> (0.52, 0.92)
All-cause death	114 (4.1)	161 (5.7)	1.7	<b>0.71</b> (0.56, 0.90)



# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les **traitements actuels 2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
- 3) les **nouvelles donnes 2018**
  - Étude FOURIER
  - Étude ODYSSEY-OUTCOMES
- 4) à la **pratique de demain > 2019?**

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

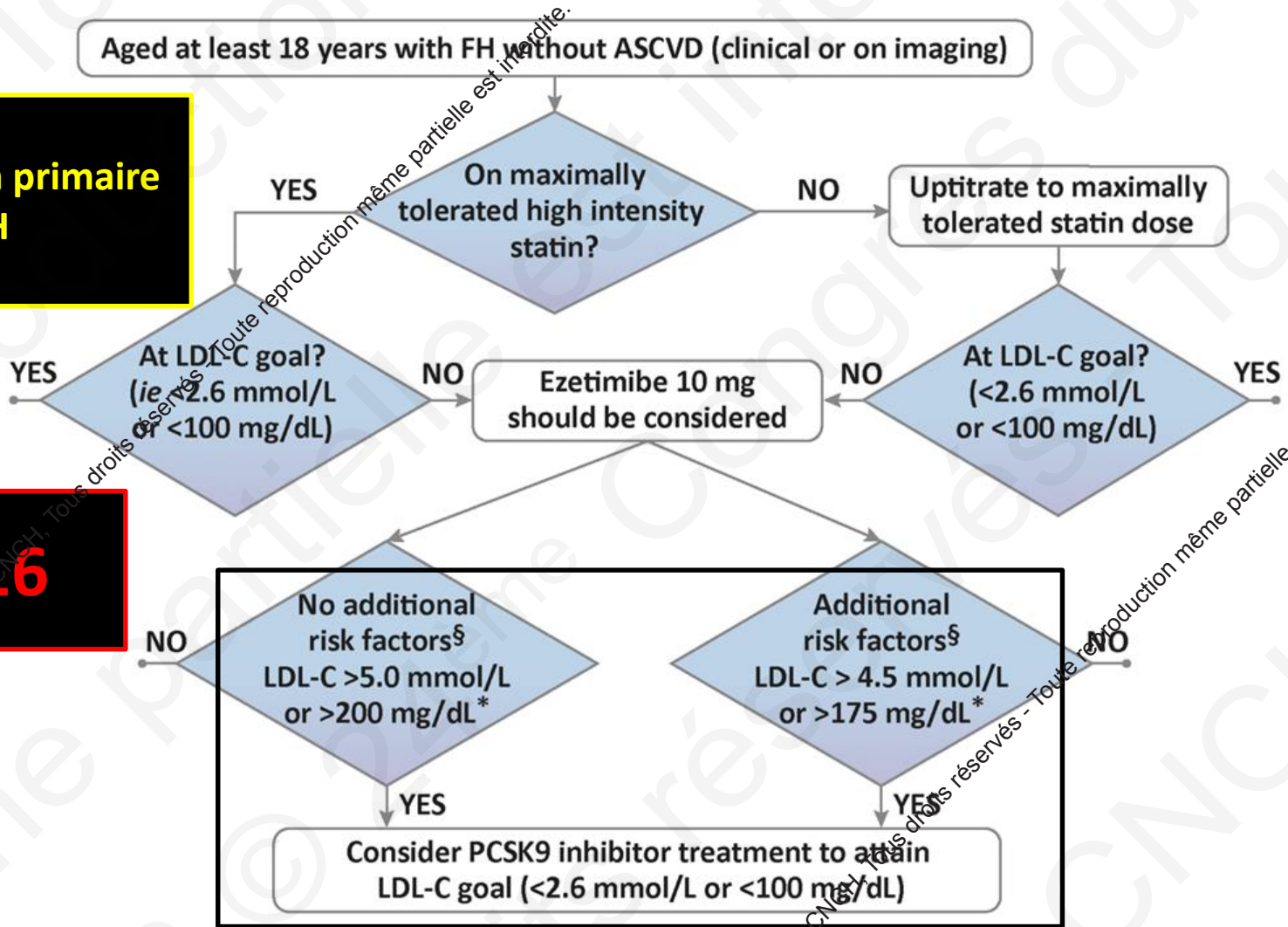
# De la clinique d'aujourd'hui....

- 1) la cible **2018**: le LDL cholestérol
- 2) les traitements actuels **2018**:
  - Statines
  - +/- ézétimibe
- 3) les nouvelles données **2018**
  - Étude FOURIER
  - Étude ODYSSEY
- 4) à la pratique **2019?**

**Evolocumab**  
**Alirocumab**  
**Pour qui?**

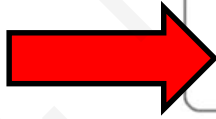
## Prévention primaire FH

2016



From **European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk**

Eur Heart J. 2016;38(29):2245-2255. doi:10.1093/eurheartj/ehw480  
Eur Heart J | Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2016. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

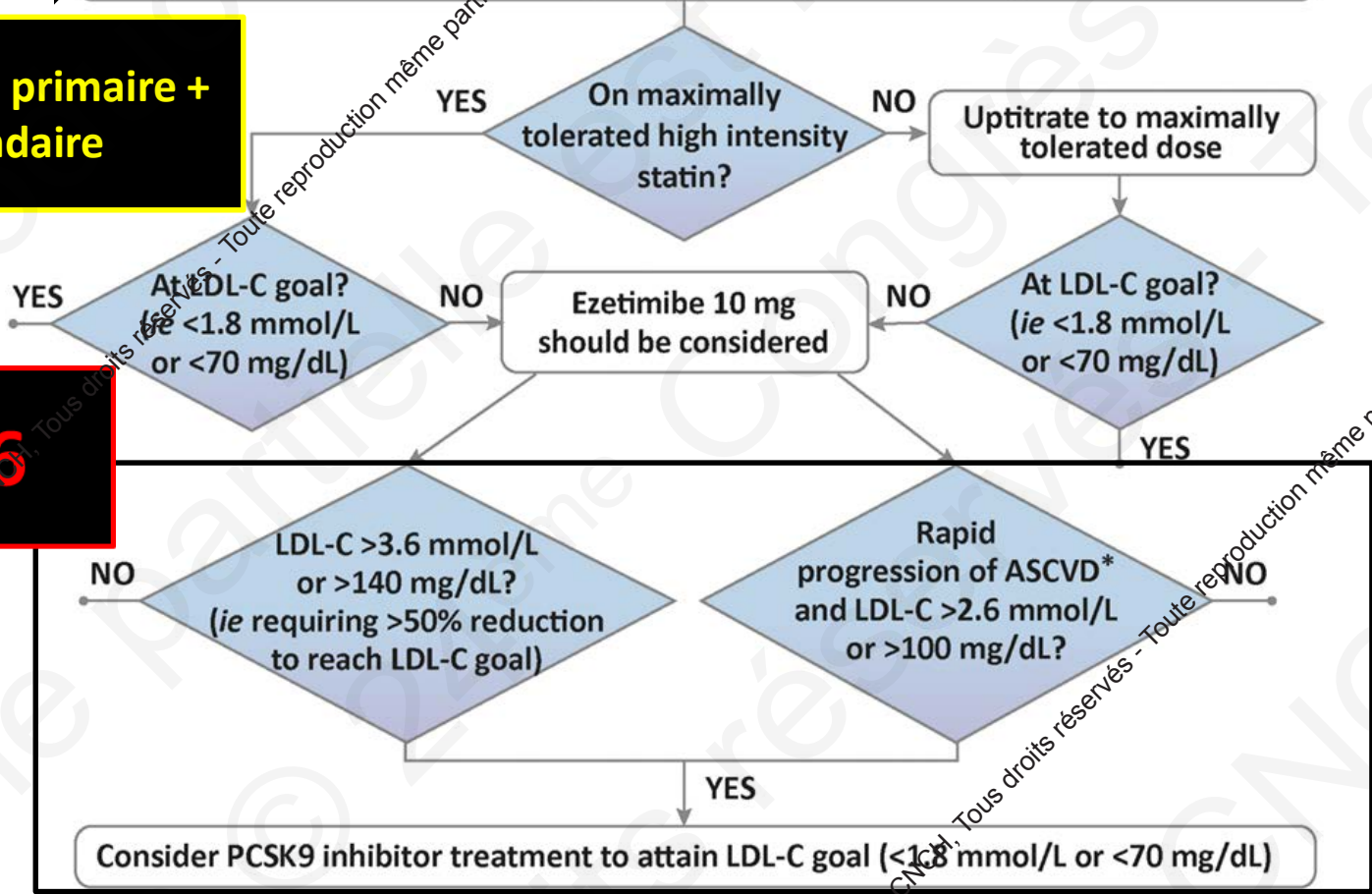


Patients at very high cardiovascular risk, *ie*

- patients with documented ASCVD, clinical or unequivocal on imaging<sup>§</sup>
- patients with diabetes and target organ damage or with a major risk factor<sup>‡</sup>

**Prévention primaire + secondaire**

**2016**

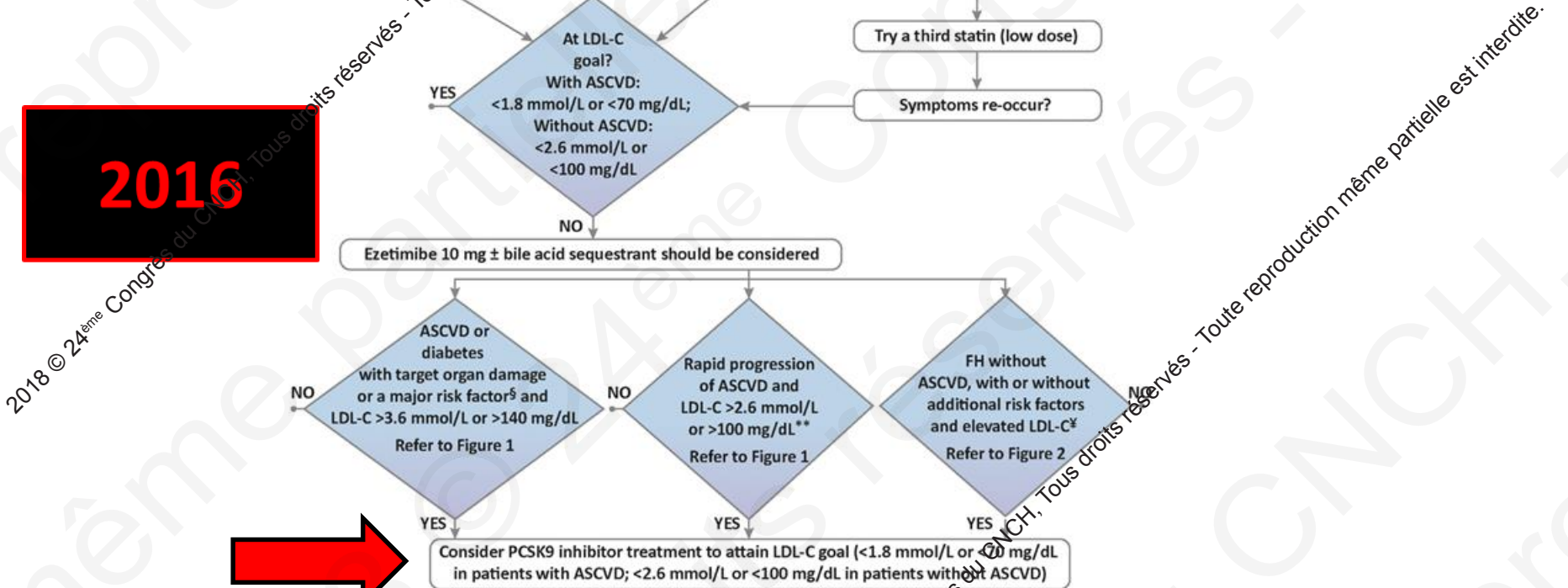


From: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk

Eur Heart J. 2016;38(29):2245-2255. doi:10.1093/eurheartj/ehw480  
 Eur Heart J | Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2016. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

# Intolérance aux statines

2016



From **European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk**

Eur Heart J. 2016;38(29):2245-2255. doi:10.1093/eurheartj/ehw488

Eur Heart J | Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2016. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

# ESC

## Prévention secondaire

Recommendations for lipid-lowering therapy in patients with **acute coronary syndrome** and patients undergoing **percutaneous coronary intervention**

Recommendations	Class	Level <sup>a</sup>	Ref <sup>c</sup>
It is recommended to initiate or continue high dose statins in patients without contra-indication or history of intolerance, regardless of initial LDL-C.	I	A	64, 358-360
If the LDL-C target is not reached with the highest tolerable statin dose, ezetimibe should be considered in combination with statins in post-ACS patients.	IIa	B	63
If the LDL-C target is not reached with the highest tolerable statin dose and/or ezetimibe, PCSK9 inhibitors may be considered on top of lipid-lowering therapy; or alone or in combination with ezetimibe in statin intolerant patients or in whom a statin is contra-indicated.	IIb	C	115, 116

2017

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# ESC

## Prévention primaire

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
FH is recommended to be suspected in patients with CHD before the age of 55 years for men and 60 years for women, in subjects with relatives with premature fatal or non-fatal CVD, in subjects with relatives having tendon xanthomas, and in subjects with severely elevated LDL-C [in adults >5 mmol/L (190 mg/dL), in children >4 mmol/L (150 mg/dL)].	I	C
Diagnosis is recommended to be confirmed with clinical criteria and, when available, with DNA analysis.	I	C
Family cascade testing should be performed in first-degree relatives once a patient is diagnosed.	I	C
FH patients should be treated with an intensive-dose statin, often in combination with ezetimibe.	I	C
Treatment should be considered to aim at reaching an LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or in the presence of CVD <1.8 mmol/L (70 mg/dL). If targets cannot be reached, maximal reduction of LDL-C should be considered using appropriate drug combinations.	IIa	C
Treatment with a PCSK9 antibody should be considered in FH patients with CVD or with other factors putting them at very high-risk for CHD, such as other CV risk factors, family history, high Lp(a) or statin intolerance.	IIa	C
In children, testing is recommended from age 5 years, or earlier if homozygous FH is suspected.	I	C
Children with FH should be educated to adopt a proper diet and treated with statin from 8–10 years of age. Targets for treatment should be LDL-C <3.5 mmol/L (135 mg/dL) at >10 years of age.	IIa	C

**2017**

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Avis de la transparence HAS septembre 2018

2018

**PREVENTION SECONDAIRE:** Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie  
REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire  
athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou  
artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le  
taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans  
autres thérapies hypolipémiantes



# Synthèse: Anti-PCSK9 et Stratégie de demain

2019 ?

Prévention secondaire ?

Patients avec pathologie athéromateuse symptomatique

Sous statine à dose maximale tolérée +/- ézétimibe

- coronaropathie
- AVC ischémique
- artériopathie périphérique

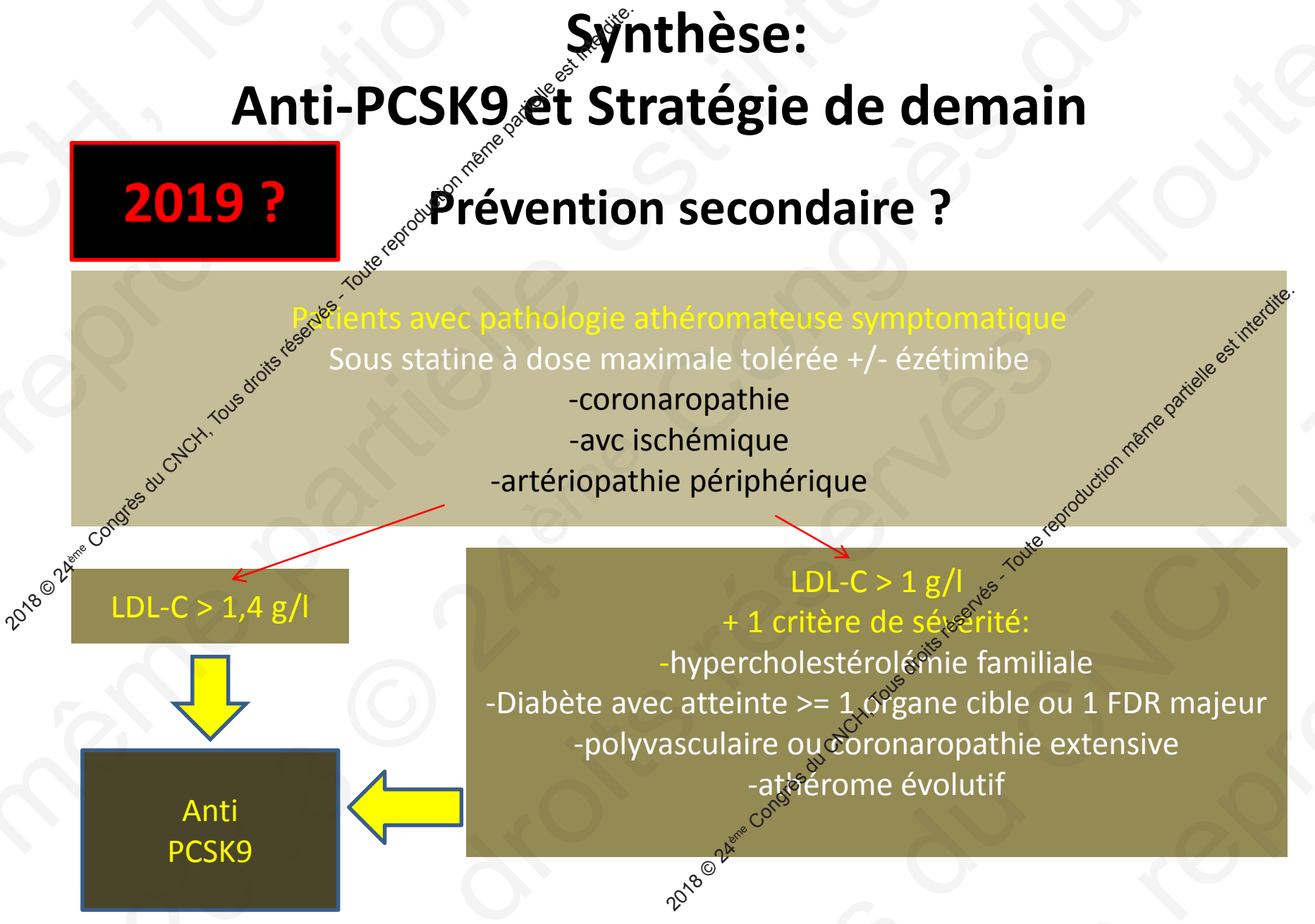
LDL-C > 1,4 g/l

LDL-C > 1 g/l

+ 1 critère de sévérité:

- hypercholestérolémie familiale
- Diabète avec atteinte  $\geq$  1 organe cible ou 1 FDR majeur
- polyvasculaire ou coronaropathie extensive
- athérome évolutif

Anti  
PCSK9



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Synthèse: Anti-PCSK9 et Stratégie de demain

**2019 ?**

**Prevention secondaire ?**

Patients avec pathologie athéromateuse symptomatique

Sous statine à dose maximale tolérée +/-

- coronaropathie
- AVC ischémique
- artériopathie périphérique

Post SCA: 2-6 mois  
ou < 2 ans

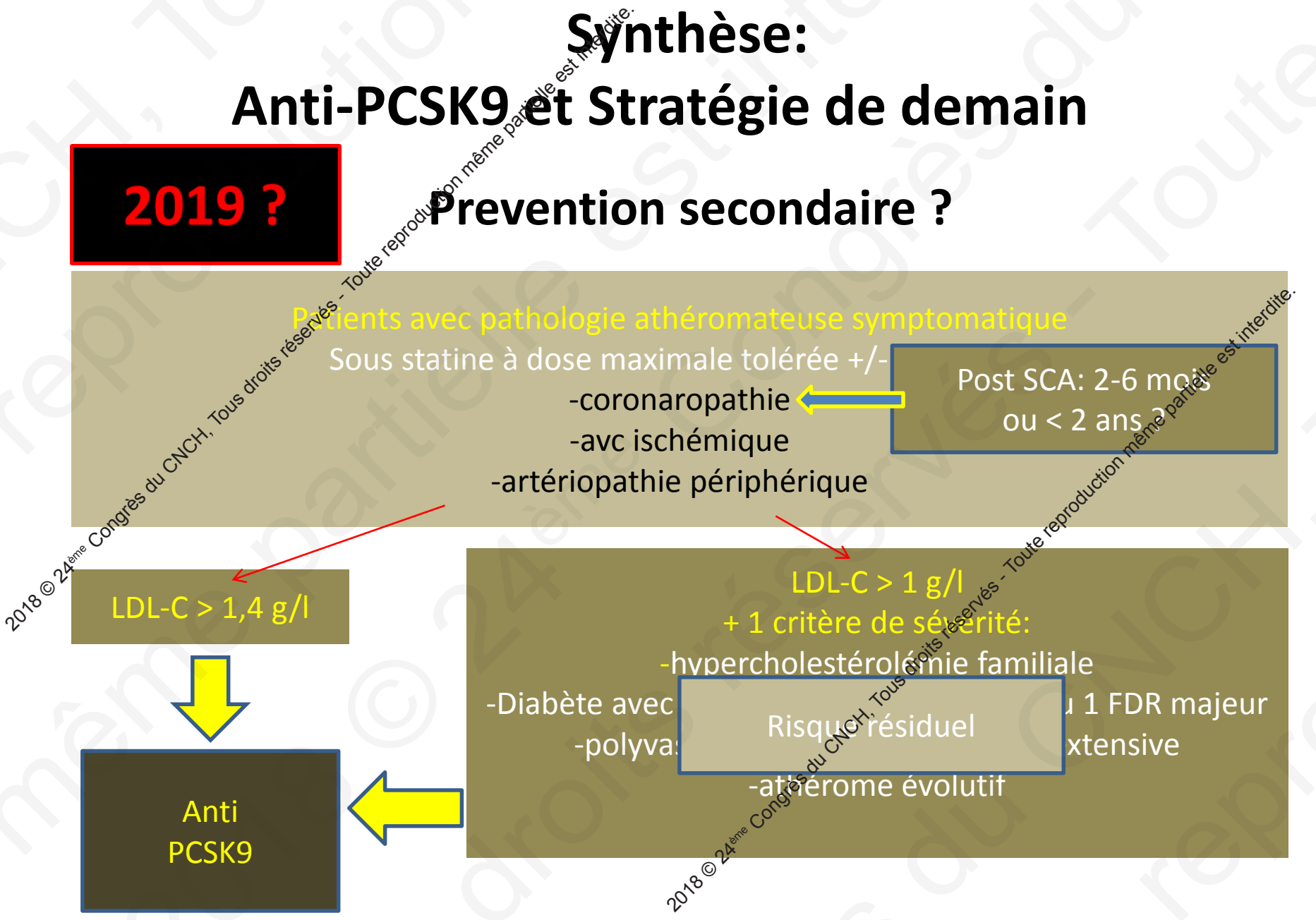
LDL-C > 1,4 g/l

LDL-C > 1 g/l

+ 1 critère de sévérité:

- hypercholestérolémie familiale
  - Diabète avec
  - polyva
  - athérome évolutif
- Risque résiduel
- 1 FDR majeur  
xtensive

Anti  
PCSK9



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Synthèse: Anti-PCSK9 et Stratégie de demain?

**2019 ?**

**Prevention primaire?**

**Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

sans signe clinique de pathologie athéromateuse

Sous statine (dose max. tolérée) +/- ézétimibe



**Critères de gravité:**

SCORE >10%

-Diabète 1 ou 2 avec atteinte d'1 organe cible ou 1 FDR majeur

Lp(a) > 50 mg/dl

>40 ans, >= 1 FRCV, ou atteinte 1 organe cible

-insuffisance rénale chronique sévère

Maladie athéromateuse prématurée chez les apparentés de 1<sup>er</sup> degré

Athérosclérose infraclinique documentée

**Non**

LDL-C > 1,8 g/l



**Anti  
PCSK9**



**Oui**

LDL-C > 1,4 g/l