

Hypercholestérolémies: comment ajuster ma pratique ?

Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

Michel FARNIER, MD, PhD,

*PEC2, EA 7460, Université Bourgogne Franche-Comté et CHU Dijon Bourgogne,
Dijon*

Dr Farnier reports having received grants, consulting fees and/or honoraria and delivering lectures for Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Austell, Merck and Co, Organon, Pfizer, Recordati, Sanofi/Regeneron, Servier, SMB and Viatris.

Michel Farnier, MD, PhD

PEC2 (EA 7460), University of Bourgogne - Franche-Comté and
CHU Dijon Bourgogne

Disclosure of potential conflicts of interest

Research contracts:	None
Consulting:	Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Austell, Merck and Co, Organon, Pfizer, Recordati, Sanofi/Regeneron , Servier and Viatris
Employment in industry:	None
Stockholder of a healthcare company:	None
Owner of a healthcare company:	None
Participation in Clinical Trials:	ODYSSEY Programme (Sanofi/Regeneron) TESLA/TAUSSIG/VESALIUS (Amgen) Evinacumab (Regeneron)

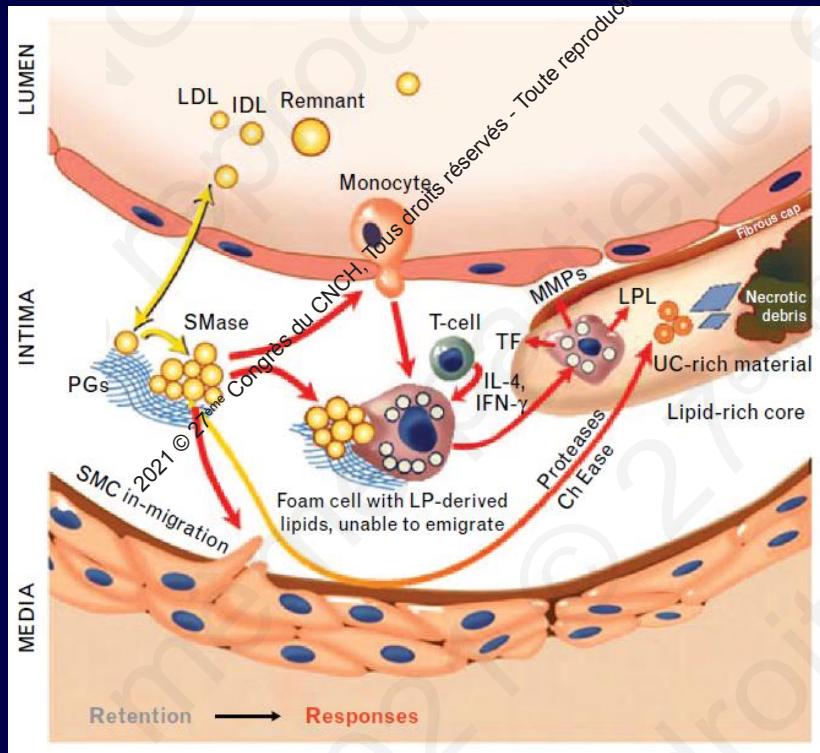
Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

« Normaliser » le cholestérol athérogène

2021 © 27^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

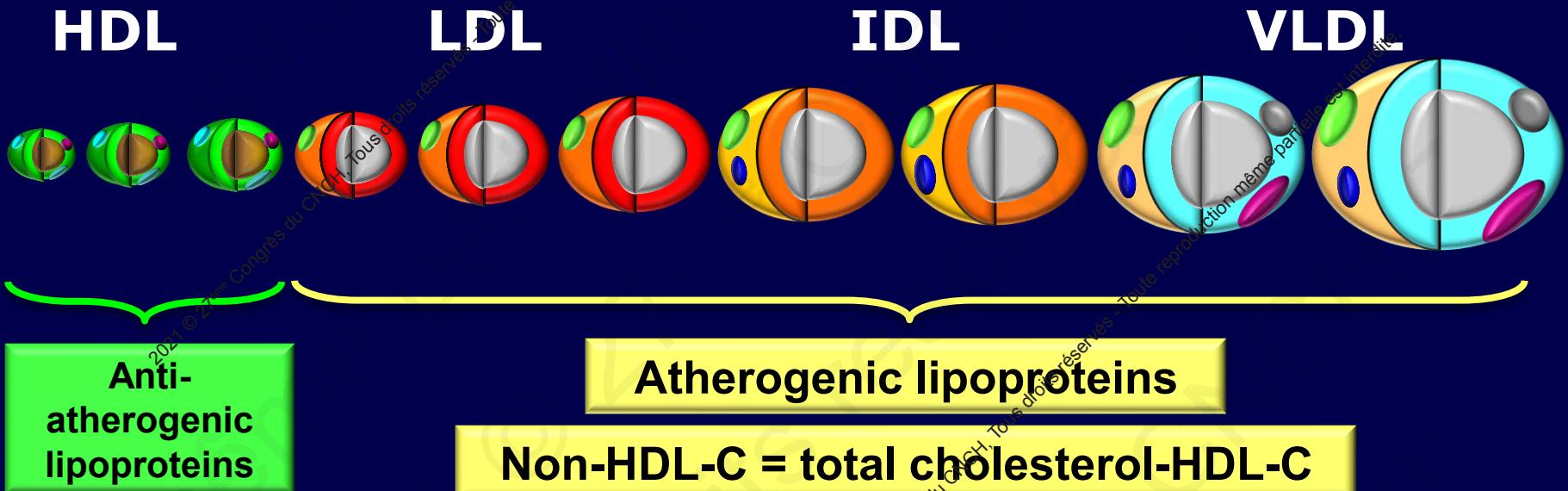
2021 © 27^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Influx of apo-B-lipoproteins into the artery wall



ApoB-lipoproteins up to only
≈ 70 nm in diameter
(remnants, IDL, LDL, Lp(a))
can efficiently cross an intact
endothelium (the smaller
ones pass more readily than
the larger ones)

Non-HDL cholesterol



Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

« Normaliser » le cholestérol athérogène

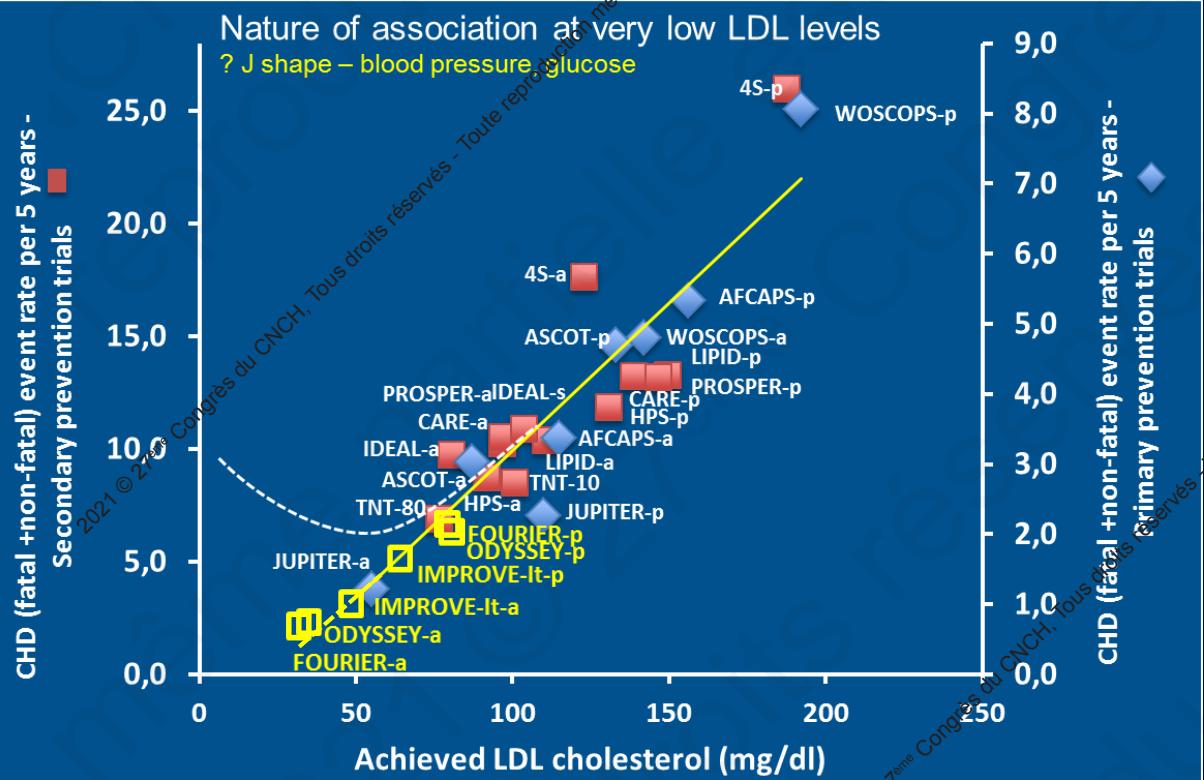
- ▶ Atteindre un objectif LDL-C pour les patients à haut et très haut risque
- ▶ Réduire l'exposition cumulée au LDL-cholestérol en prévention primaire

Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

« Normaliser » le cholestérol athérogène

- Atteindre un objectif LDL-C pour les patients à haut et très haut risque
- ▶ Réduire l'exposition cumulée au LDL-cholestérol en prévention primaire

Achieved LDL in primary and secondary prevention trials



1. Cannon et al. NEJM 2015; 372: 2387-97
2. Sabatine et al. NEJM 2017;376: 1713-22
3. Schwartz et al; NEJM 2018; 379: 2097-107

Objectifs LDL-C et non-HDL-C

Catégorie de risque	Objectif LDL-C	Objectif Non-HDL-C *
Très haut Risque	< 0.55 g/l (1.4 mmol/L) et ↓ ≥ 50 %	< 0.85 g/l (< 2.2 mmol/L)
Haut Risque	< 0.70 g/l (< 1.8 mmol/L) et ↓ ≥ 50 %	< 1.00 g/l (< 2.6 mmol/L)
Risque Modéré	< 1.00 g/l (< 2.6 mmol/L)	< 1.30 g/l (< 3.4 mmol/L)
Bas Risque	< 1.16 g/l (< 3.0 mmol/L)	---

* Objectif LDL-C + 0.30 g/l (0.8 mmol/L)

Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

« Normaliser » le cholestérol athérogène

- ▶ Aatteindre un objectif LDL-C pour les patients à haut et très haut risque
- Réduire l'exposition cumulée au LDL-cholestérol en prévention primaire



European Society
of Cardiology

European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy (2021) 7, 435–441
doi:10.1093/ehjcvp/pvaa123

DE NOVO REVISION

The burden of cholesterol accumulation through the lifespan: why pharmacological intervention should start earlier to go further?

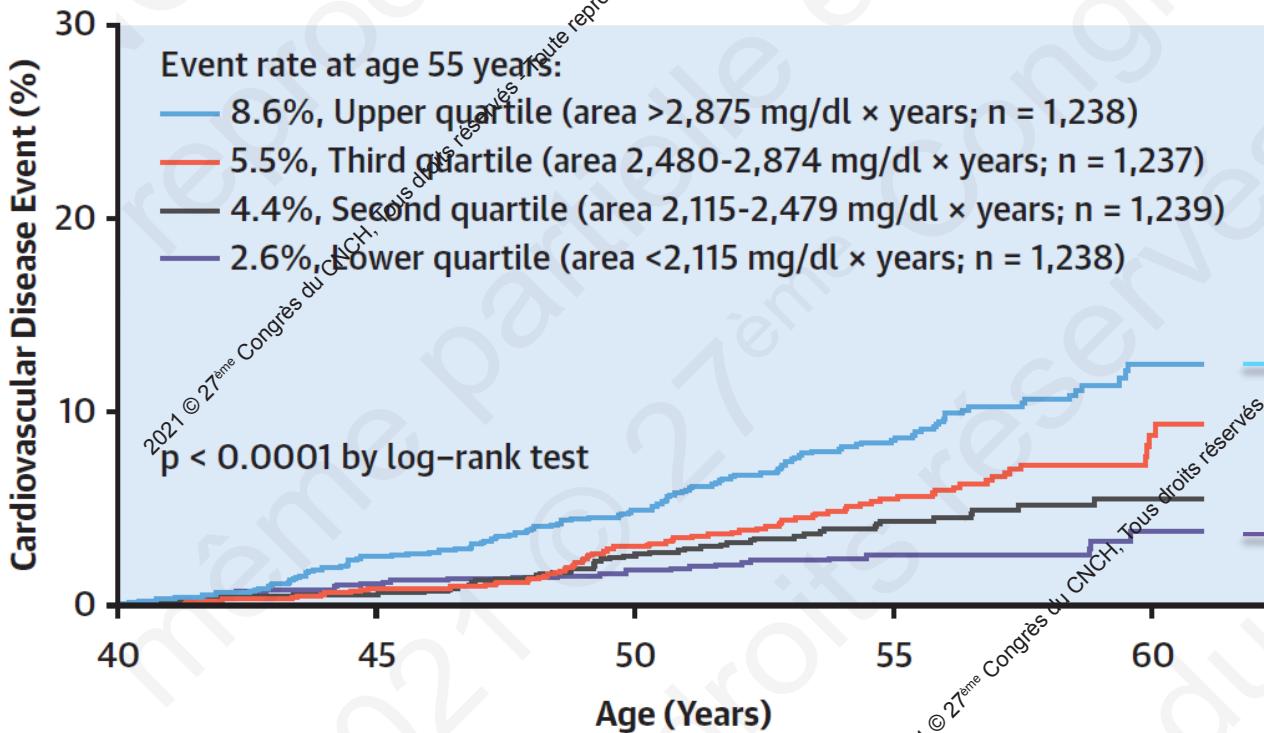
Alberto Zambon^{1*}, Alberto Mello e Silva², and Michel Farnier^{3,4}

¹Department of Medicine – DIMED, School of Medicine, University of Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy; ²Department of Cardiology – Grupo Luz Saúde, Lisboa, Portugal; ³PEC2, EA 7460, University of Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France; and ⁴Cardiology Department, University Hospital Dijon Bourgogne, Dijon, France

The CARDIA study: Incident CVD event rates

A

Risk According to LDL-C AUC Only Subgroups



2 periods:

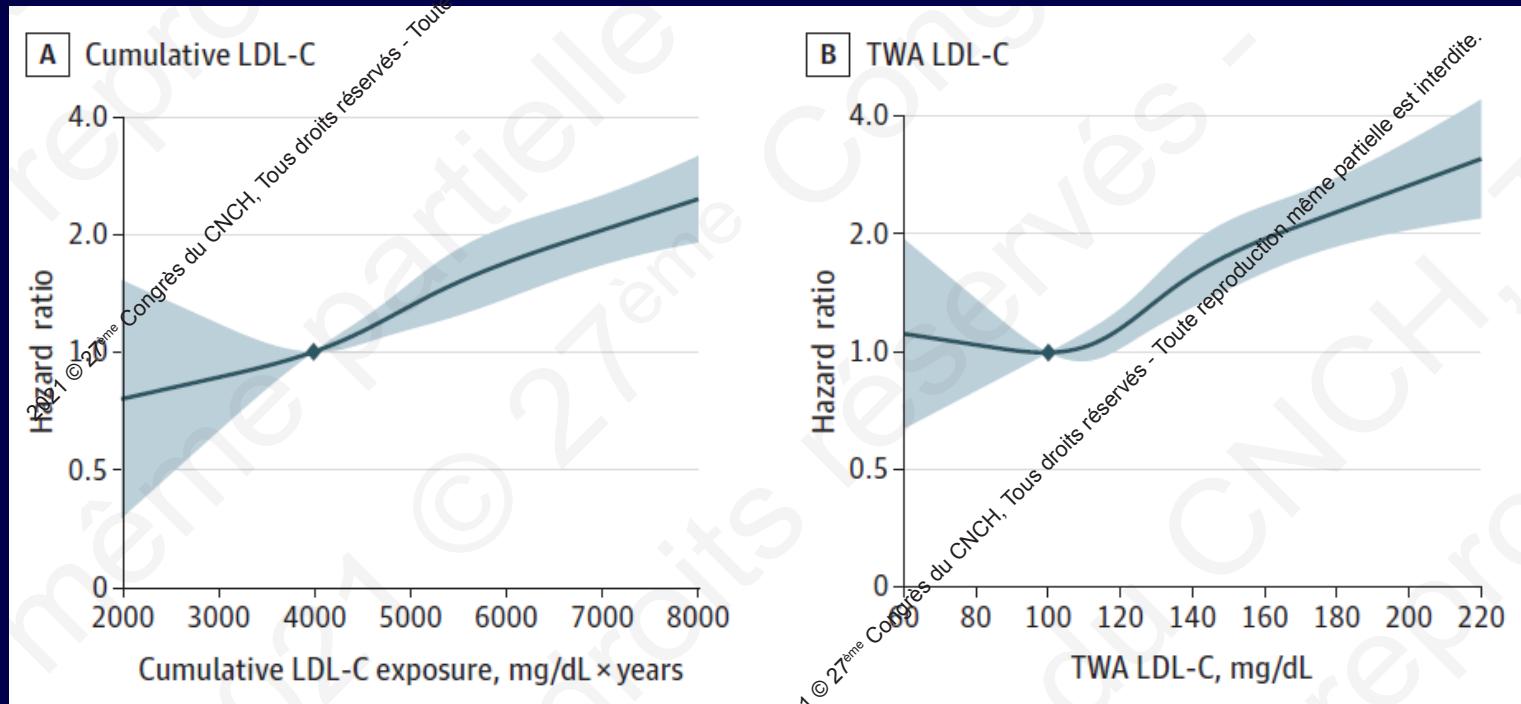
- Measures of risk exposure and accumulation (18-40 y)
- CVD events: follow-up (40-66 y)

22 y of exposure
« mean » LDL-C
131 mg/dL

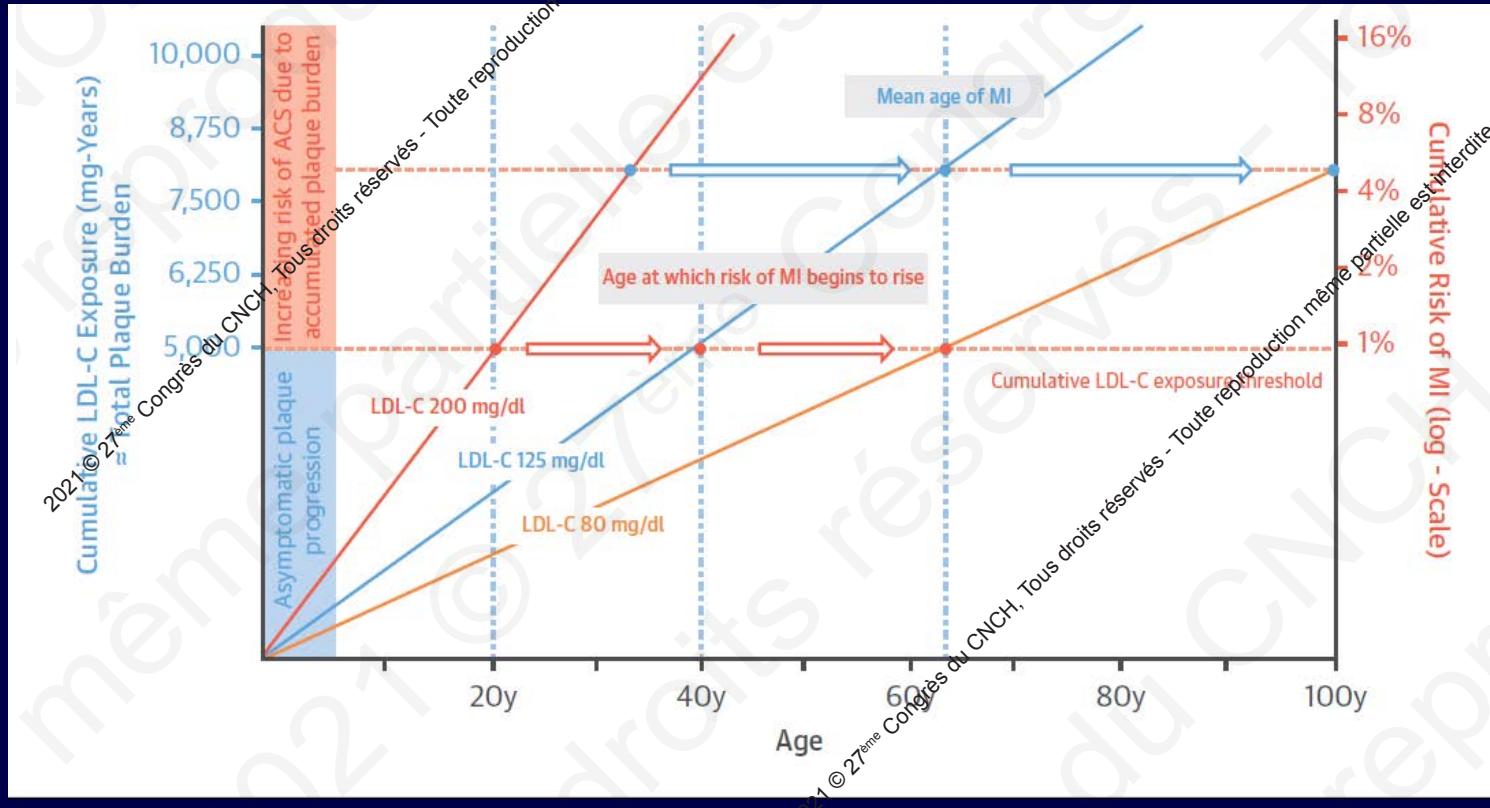
22 y of exposure
« mean » LDL-C
96 mg/dL

Adjusted HRs for CHD by levels of cumulative LDL-C and time-weighted average (TWA) LDL-C

18,288 patients (4 prospective cohorts in US), median follow-up : 16 y



Cumulative effect of LDL on risk of atherosclerotic cardiovascular disease



Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

« Quel délai ? »

►► Prévention secondaire

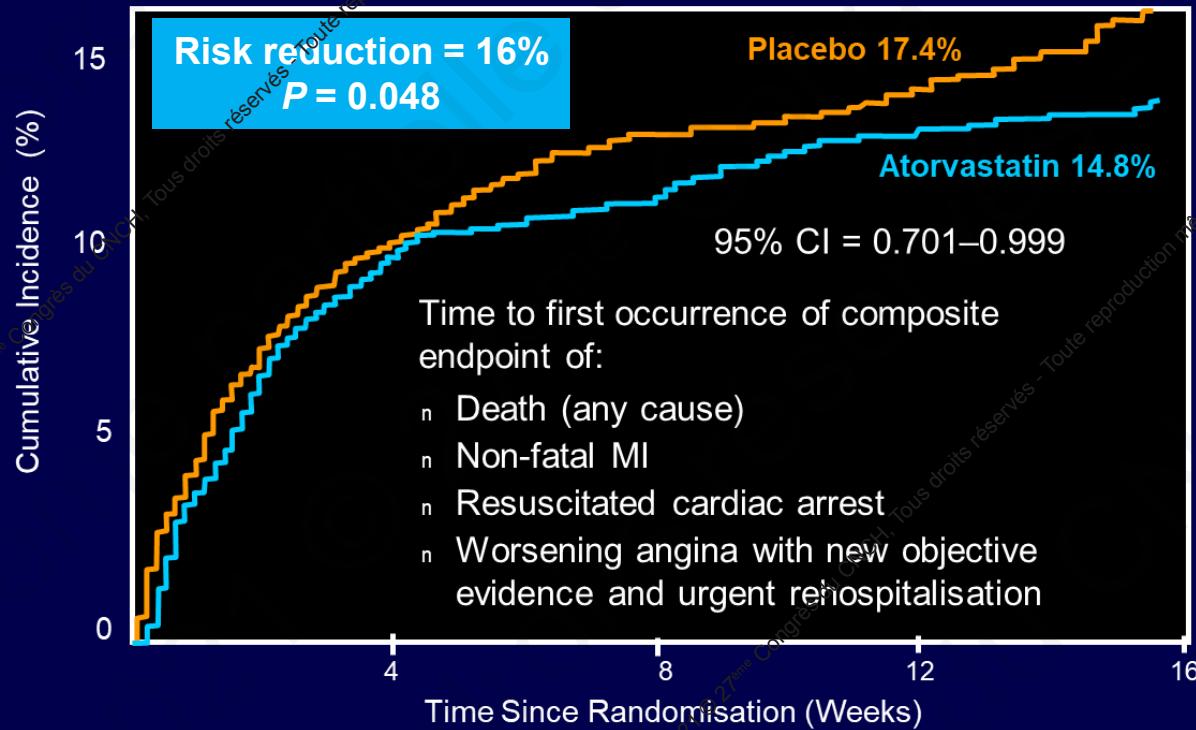
→ *le plus rapidement possible*

► Prévention primaire

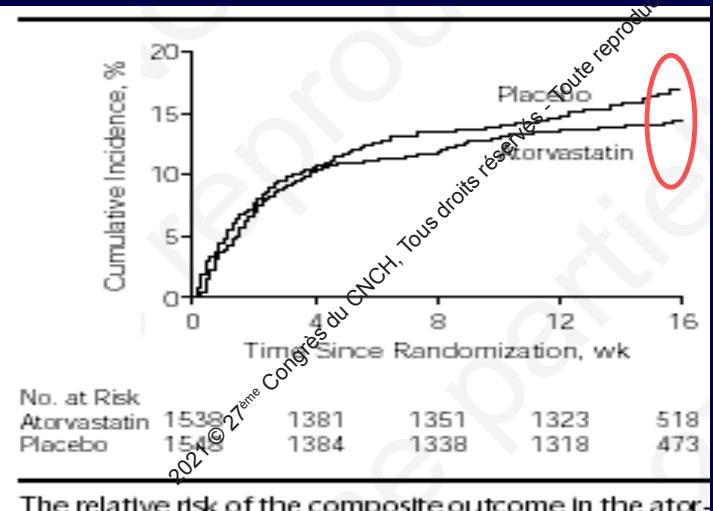
→ *le plus tôt possible*

Le traitement précoce par statine à la phase aigue du SCA : Les essais randomisés

MIRACL: 3086 SCA, 80 mg atorvastatin vs placebo, 1 à 4 J du SCA, LDL obtenu: 72 mg/dl vs 134 mg/dl



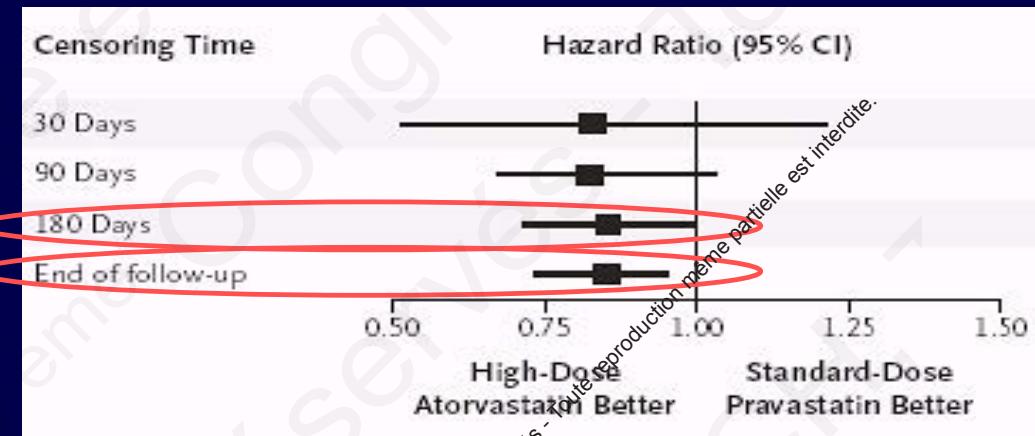
Studies with statins in ACS patients



The relative risk of the composite outcome in the atorvastatin group compared with the placebo group was 0.84 (95% confidence interval, 0.70-1.00; $P = .048$).

MIRACL results :

16 % risk reduction with atorvastatin 80mg vs placebo at 4 months post ACS

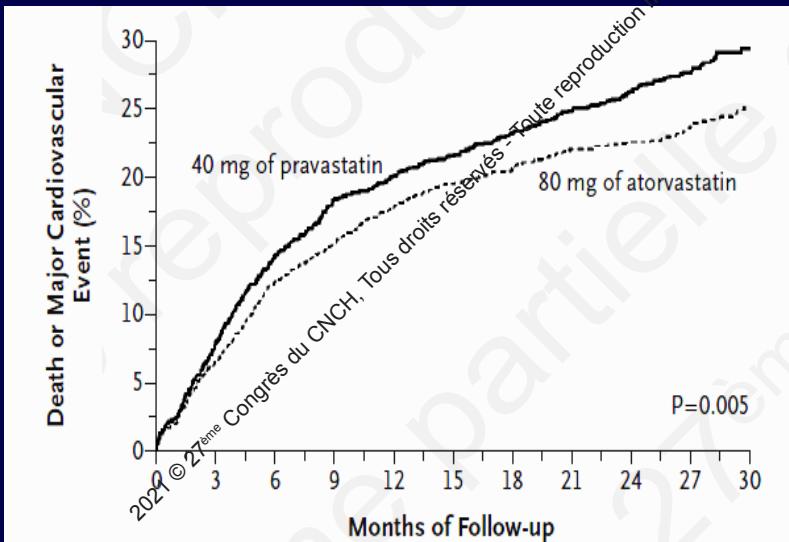


PROVE IT results :

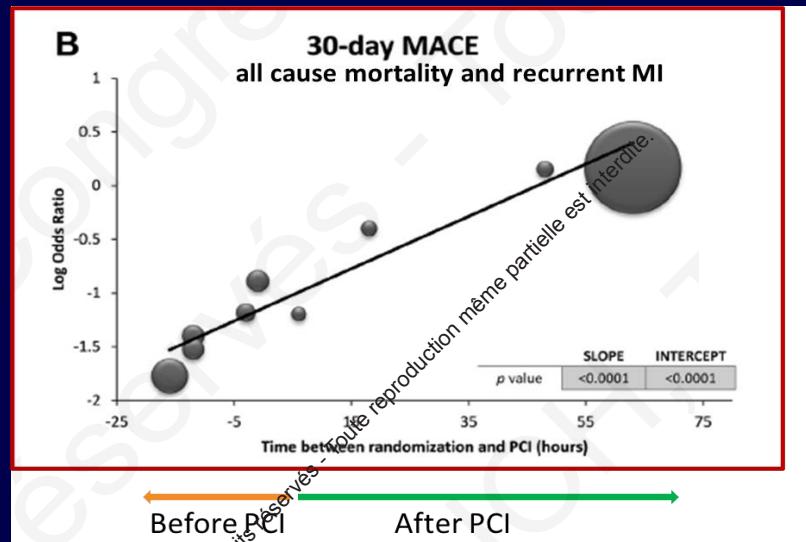
14 % risk reduction with atorvastatin 80mg vs pravastatin 40mg at 6 months post ACS

(16 % reduction at 2 years)

SCA: ne pas attendre pour débuter statine forte intensité



Cannon, NEJM 2004

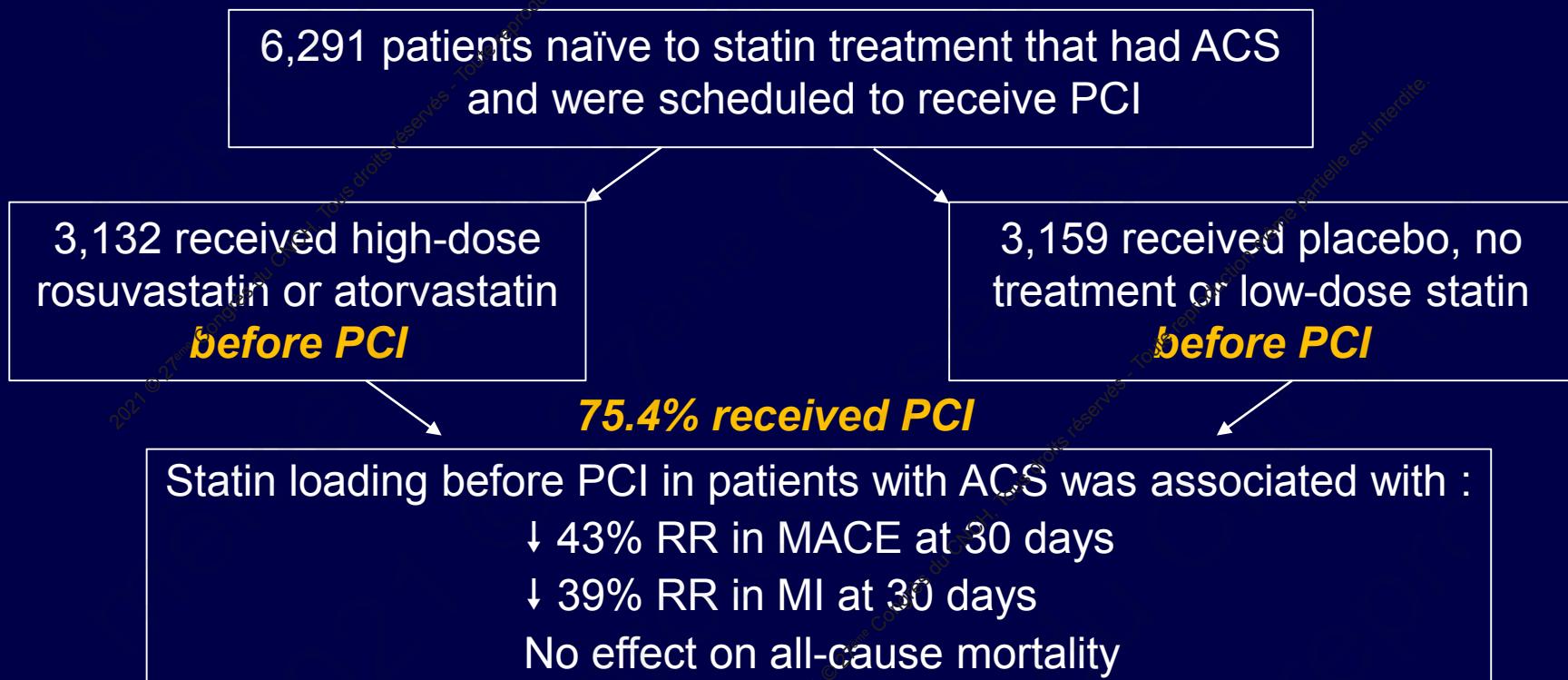


Navarese, Am J Cardiology 2014

La prescription de statines doit se faire à l'admission, à forte intensité et avant l'angioplastie

- PROVE-IT atorva 80 mg > prava 40 mg
- Bénéfice clinique si statines avant (versus 24h après) l'angioplastie. Méta analyse confirme que l'intérêt des statines est d'autant plus important qu'elles sont introduites précocement par rapport à l'angioplastie

Efficacy of high-dose atorvastatin or rosuvastatin loading in patients with ACS undergoing PCI: a meta-analysis of 11 randomized clinical trials

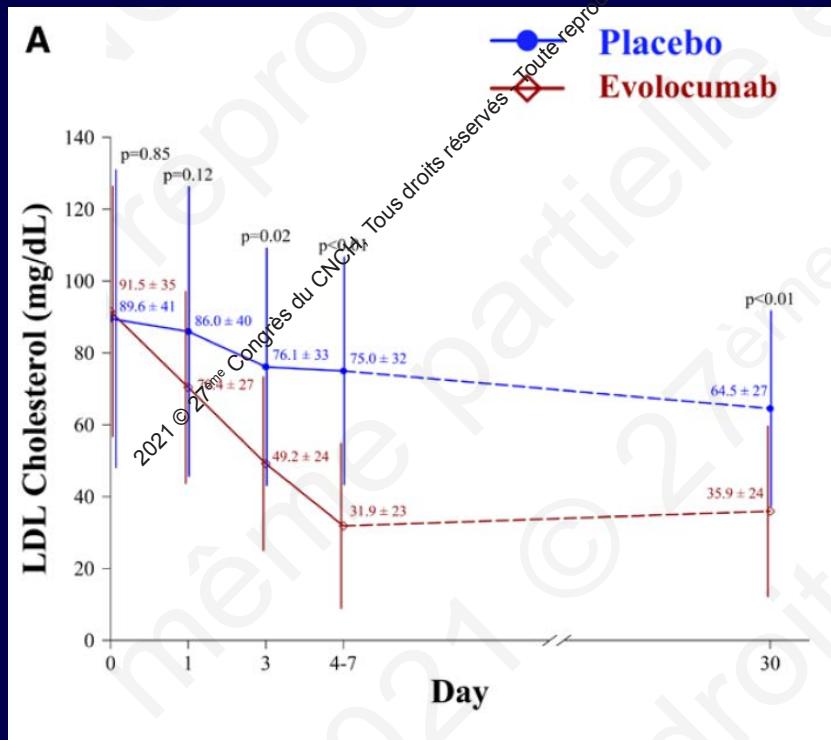


Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients with acute coronary syndromes (1)

Recommendations	Class	Level
In all ACS patients without any contra-indication or definite history of intolerance, it is recommended to initiate or continue high dose statin as early as possible, regardless of initial LDL-C values.	I	A
Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS to determine whether a reduction of at least 50% from baseline and goal levels of LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) have been achieved. Safety issues need to be assessed at this time and statin treatment doses adapted accordingly.	IIa	C
If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks with the maximally tolerated statin dose, combination with ezetimibe is recommended.	I	B

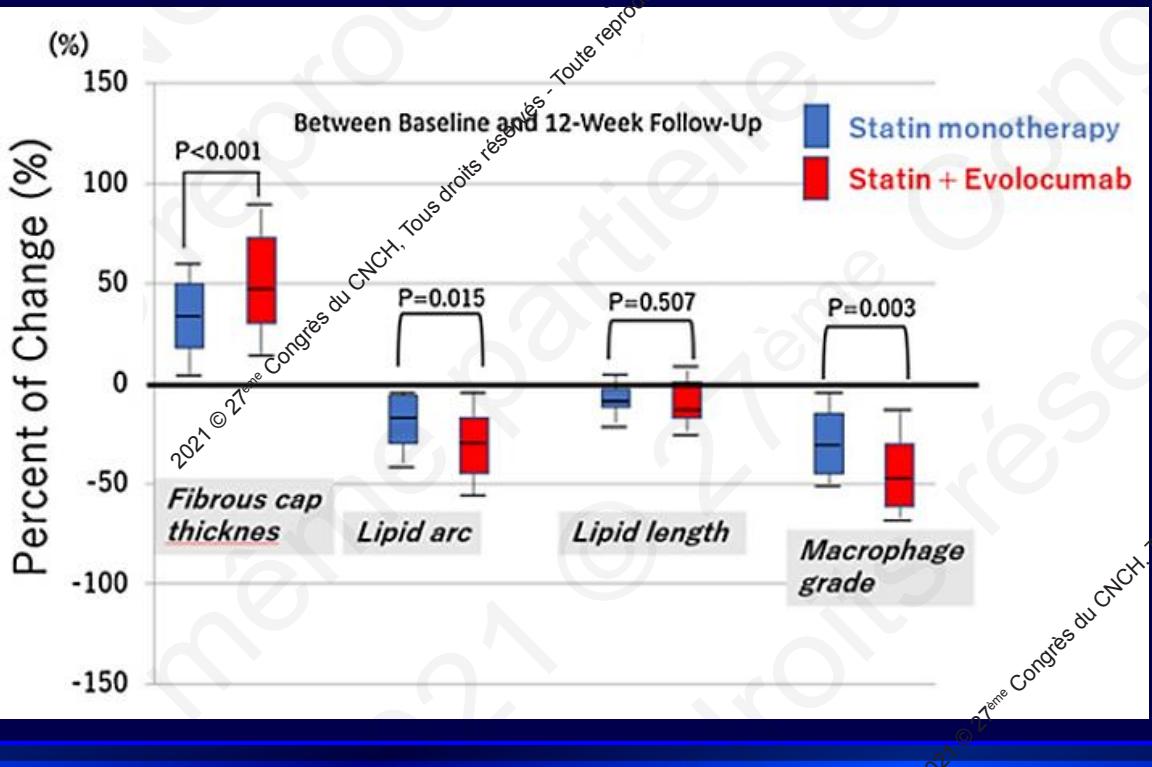
Effect of Evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period (EVACS trial)

A Placebo-Controlled, Randomized Trial



272 patients with non-ST elevation MI, on HI statins, randomly assigned to a single dose of evolocumab 420 mg or placebo within 24 hours of presentation

Effect of evolocumab on plaque morphology using OCT* in patients with ACS



- 64 patients treated with rosuva 5 mg or rosuva 5 mg + evolocumab 140 mg Q2W
- LDL-C at week 12
73 mg statin monotherapy
31 mg statin + evolocumab

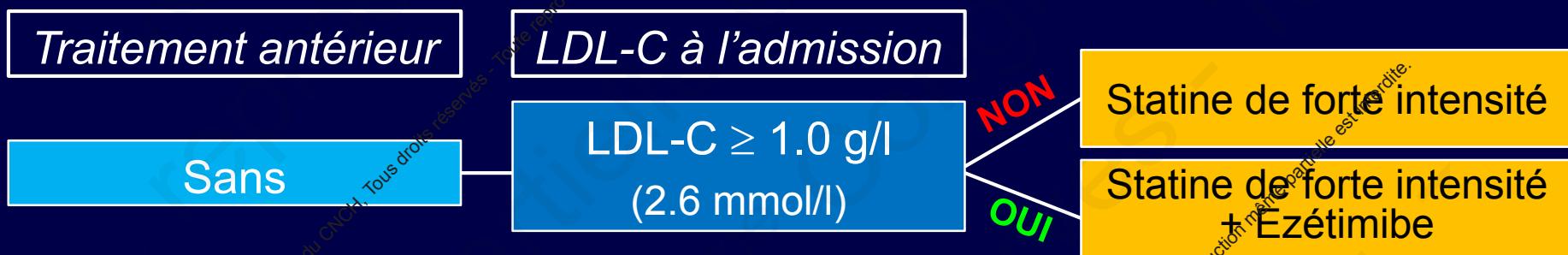
* OCT: optical coherence tomography

Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with Optimal Coherence Tomography (OCT) (The HUYGENS Study)

- 161 patients (on maximally tolerated statin) with NSTEMI randomized to placebo or evolocumab 420 mg SC monthly
- Primary endpoint : change in minimum FCT
- At 12 months, evolocumab
 - resulted in greater increases in the minimum FCT (+ 42.7 vs + 21.5%, p=0.015)
 - demonstrated that only 12.5% of patients (vs 77.5% at baseline) had any region with a minimum FCT < 65 µm, a feature associated with a high risk of plaque rupture

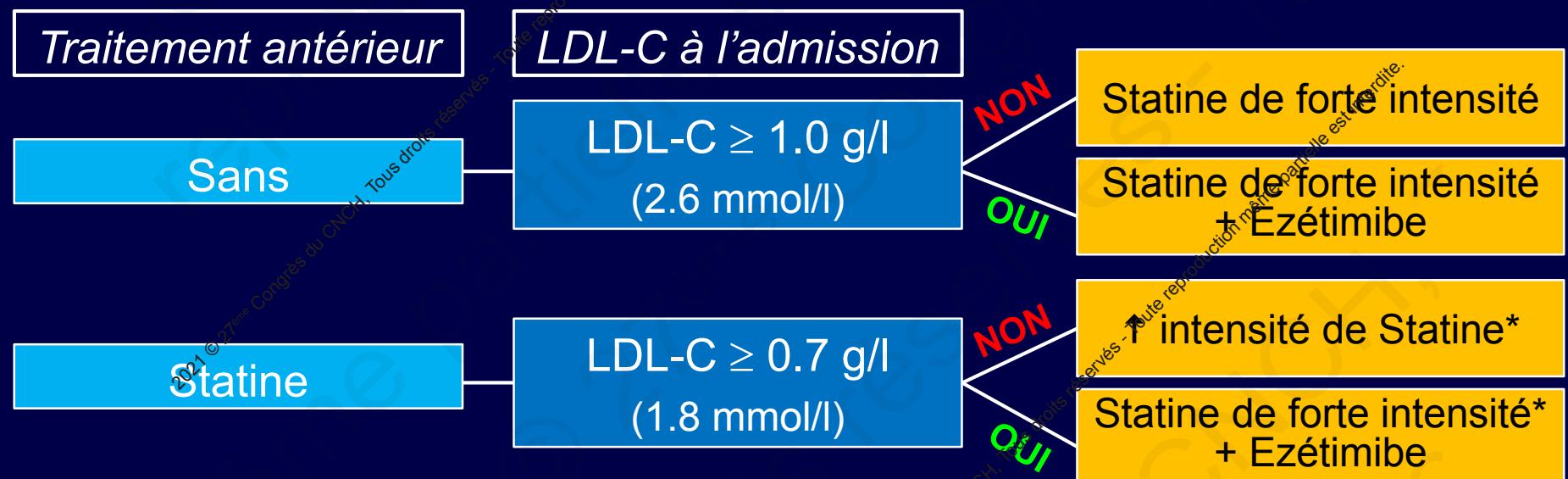
En pratique, comment optimiser la prescription en post-SCA ?

→ 1^{ère} étape : durant l'hospitalisation



En pratique, comment optimiser la prescription en post-SCA ?

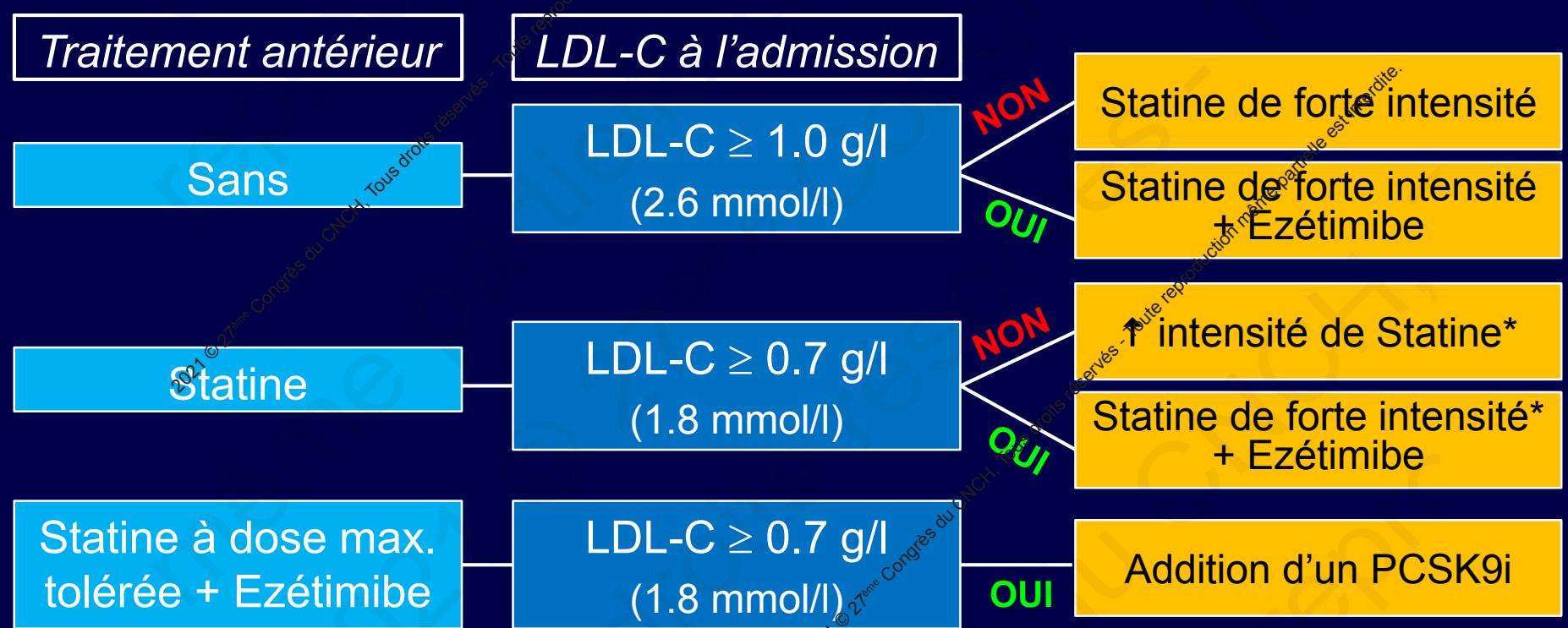
→ 1^{ère} étape : durant l'hospitalisation



* ou statine à dose maximale tolérée

En pratique, comment optimiser la prescription en post-SCA ?

→ 1^{ère} étape : durant l'hospitalisation



Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

« Quel délai ? »

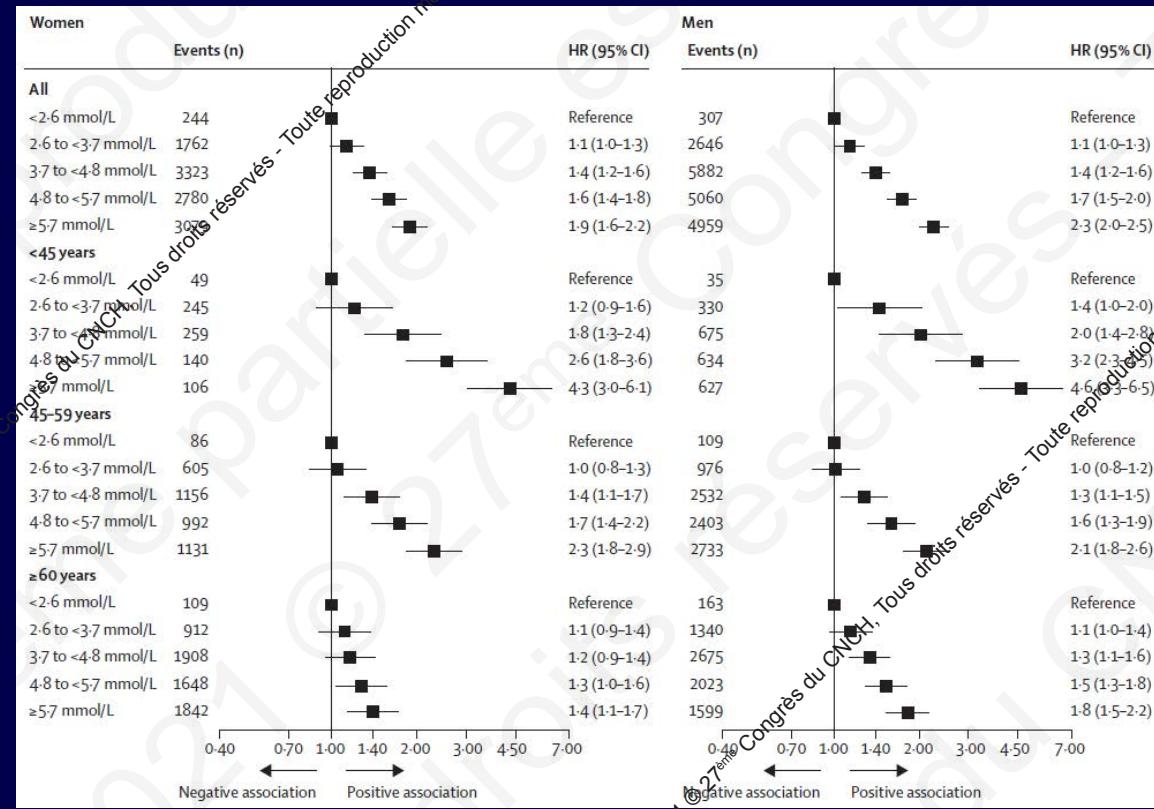
▶ Prévention secondaire

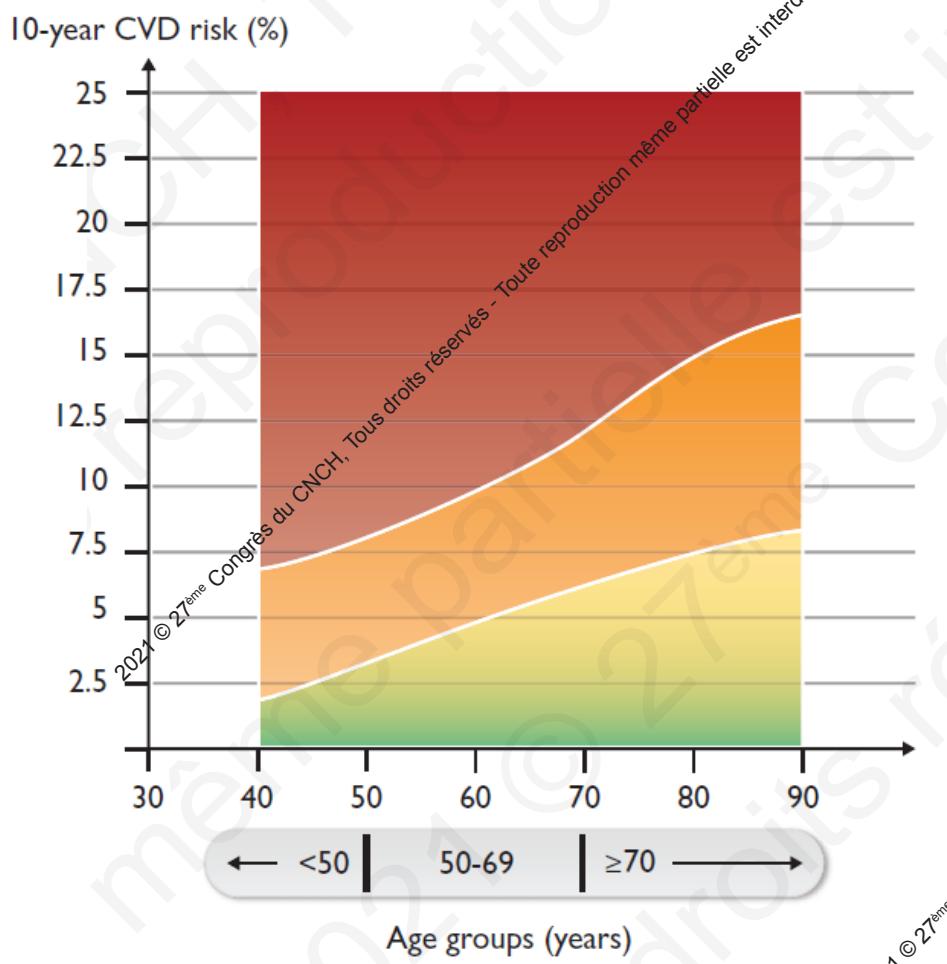
→ *le plus rapidement possible*

► Prévention primaire

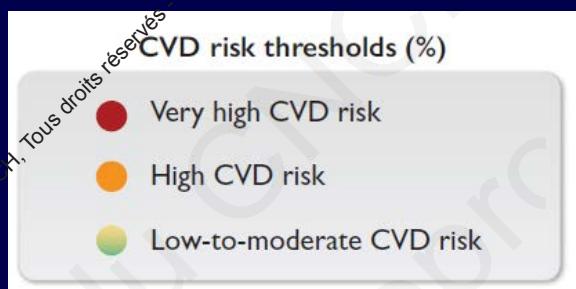
→ *le plus tôt possible*

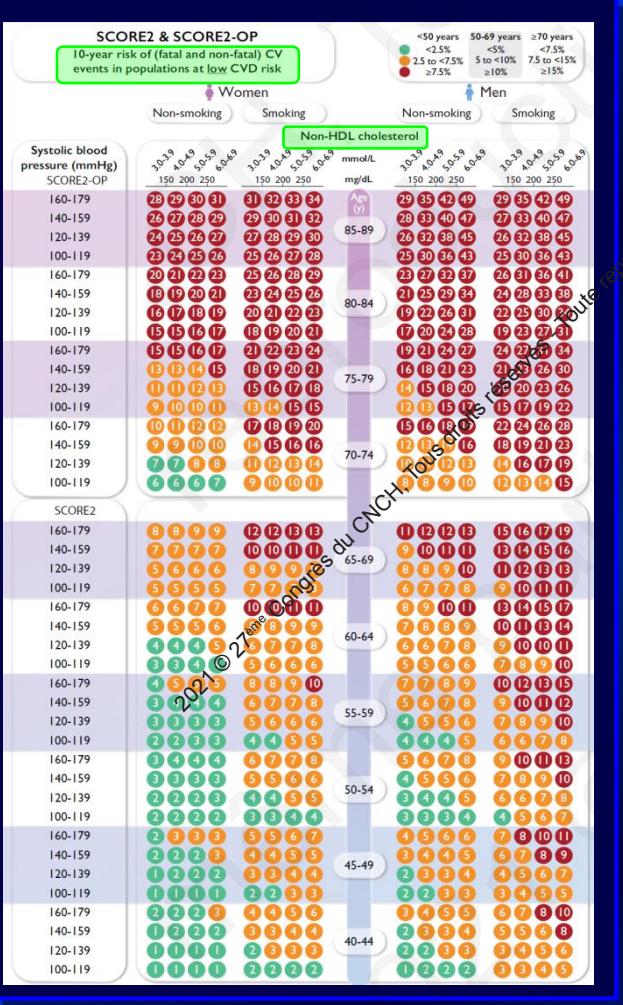
Age-specific and sex-specific association of non-HDL-C and cardiovascular disease





Schematic representation
of increasing 10-year
cardiovascular disease risk
thresholds across age groups





Personnes en bonne santé apparente

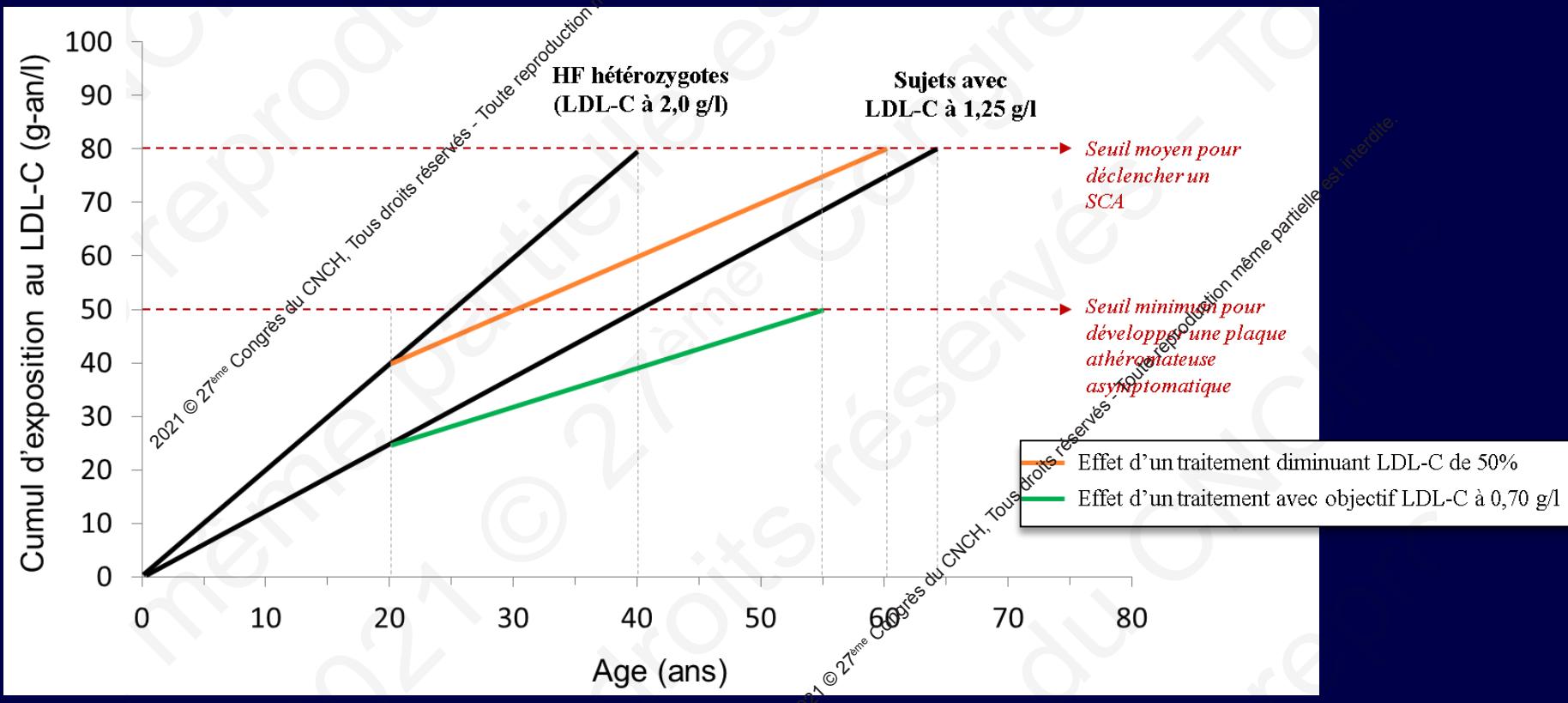
Risque à 10 ans d'évènement CV mortel ou non dans un pays à bas risque (ex: France)

Evaluation à partir de : âge, sexe, tabac, PAS et non-HDL-C (CT - HDL-C)

Risque CV à partir de : SCORE2 et SCORE2-OP

	< 50 ans	50-69 ans	≥ 70 ans
Risque faible à modéré	< 2.5 %	< 5 %	< 7.5 %
Haut Risque	2.5 - 7.5 %	5 - 10 %	7.5 - 15 %
Très haut risque	≥ 7.5 %	≥ 10 %	≥ 15 %

Illustration de stratégies d'intervention en prévention primaire (illustrant l'intérêt de traiter tôt)



Conclusions

Quel délai pour normaliser le cholestérol ?

➤ En prévention secondaire

- traitement rapide et intense
- LDL-C (et non-HDL-C) le plus bas possible

➤ En prévention primaire

- évaluer l'exposition cumulée au cholestérol (mesure précoce et répétée au cours de la vie) avec intérêt de l'athérosclérose infra-clinique
- identifier les patients à haut et très haut risque justifiant d'un traitement médicamenteux (SCORE 2)



Thank you

2021 © 27^e Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © 27^e Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.