



# **Dyslipidémies chez le patient à haut risque vasculaire: quel traitement?**

**François Diévert  
Clinique Villette,  
Dunkerque**

# Conflits d'intérêts

Honoraires pour conférences :

*Alliance BMS-Pfizer, Astra-Zeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis france, Servier, Takeda*

Honoraires pour conseils:

*Alliance BMS-Pfizer, Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Ménarini*

- Elections : « choix de société »
- Science : démontre ou pas
- Choix, interprétation, paramètres, vision du monde
- Science sans conscience n'est que ruine...

**Il m'arrive de  
tellement douter  
de tout que je ne  
suis pas toujours  
certain d'être sûr  
de douter.**

# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire vs secondaire
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**

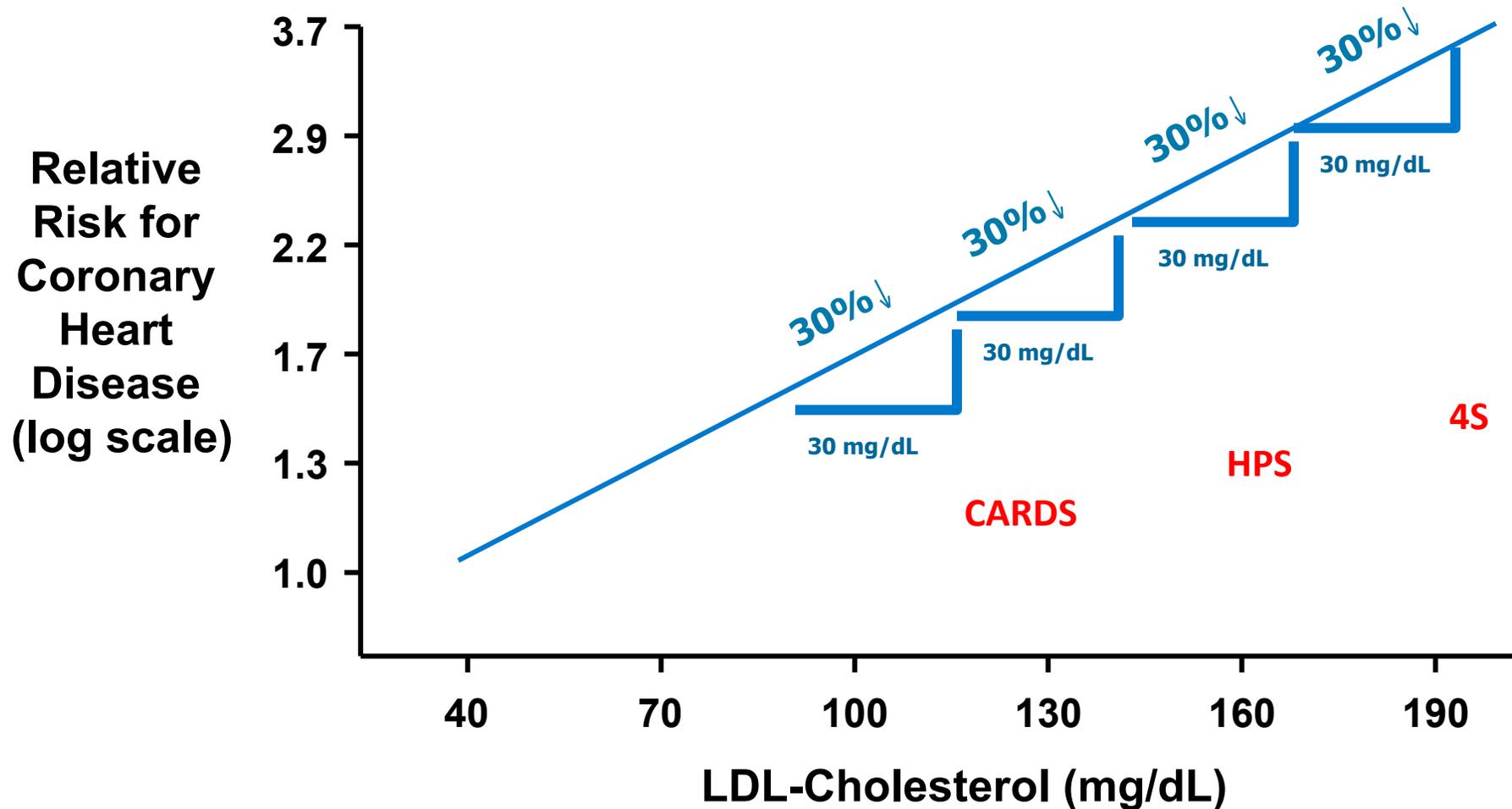


# Prise en charge du LDL

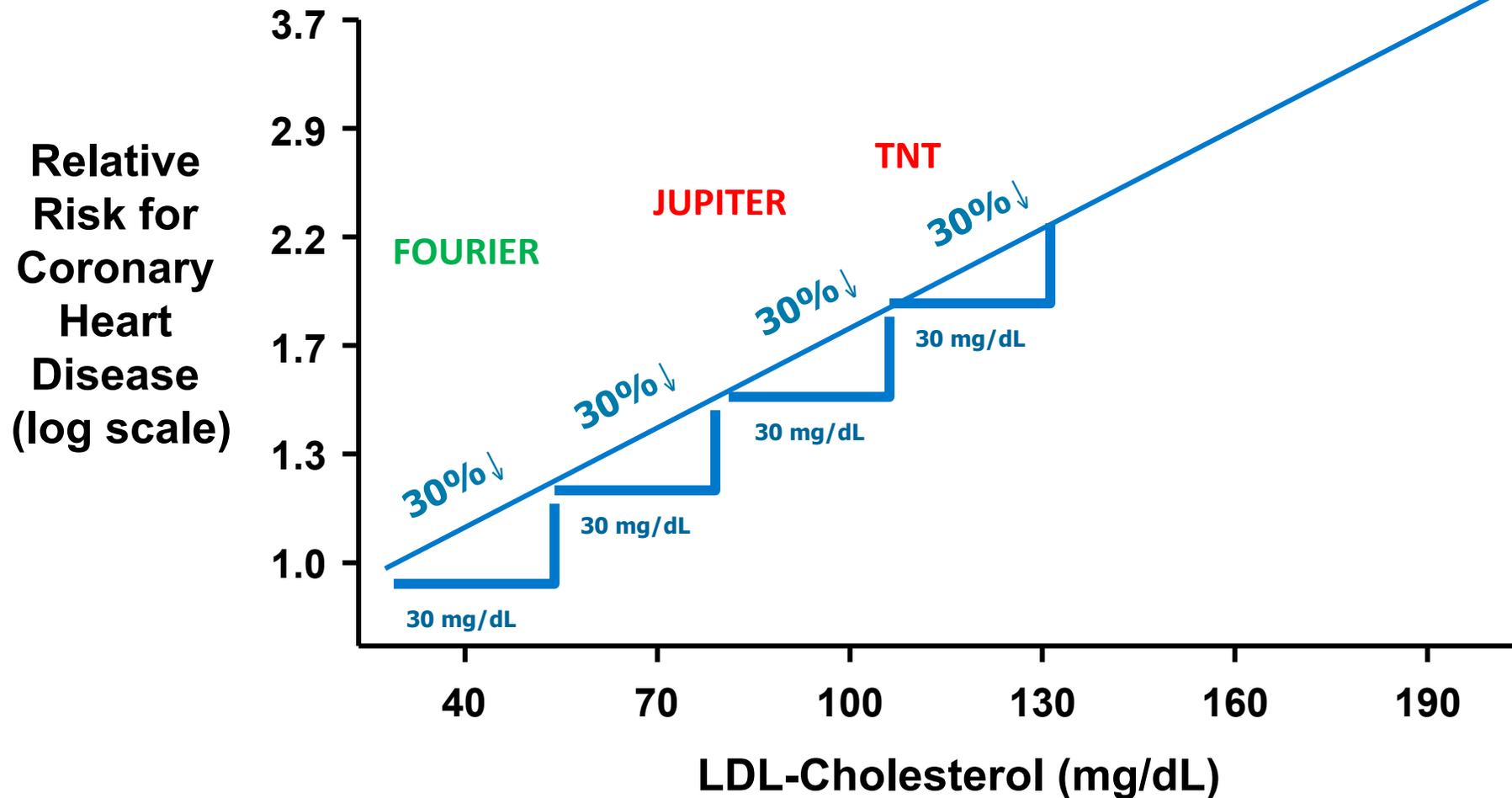
- **Bénéfice ?**
  - **LDL ?**
    - Molécules?
    - Situation clinique : prévention primaire vs secondaire
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**



# Bénéfice à diminuer le LDL

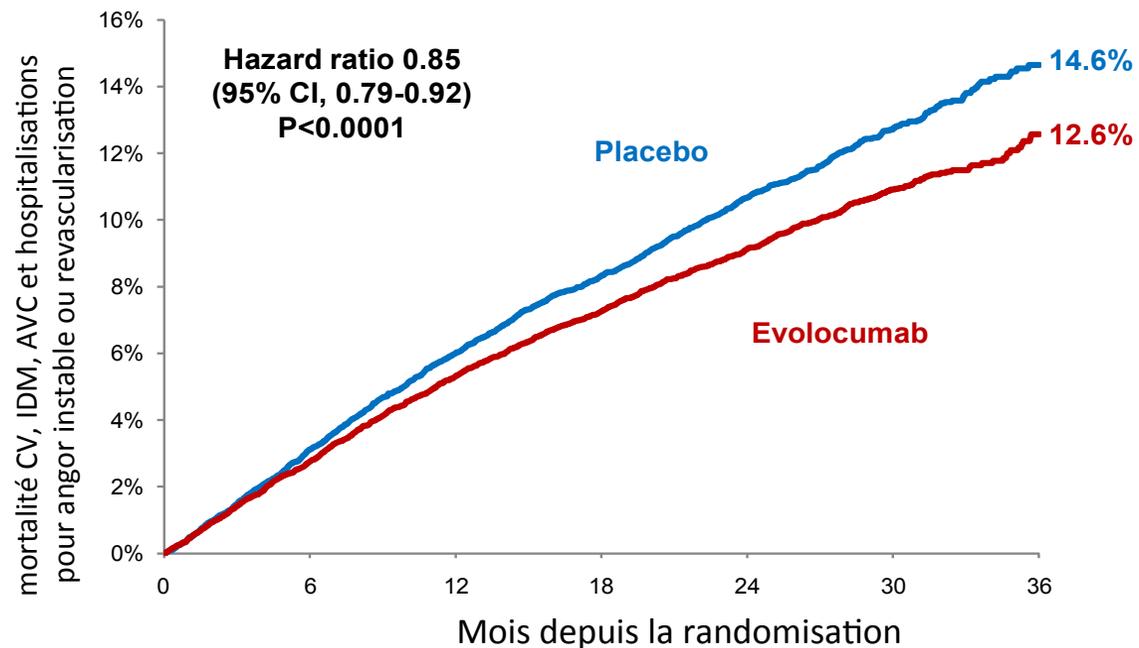
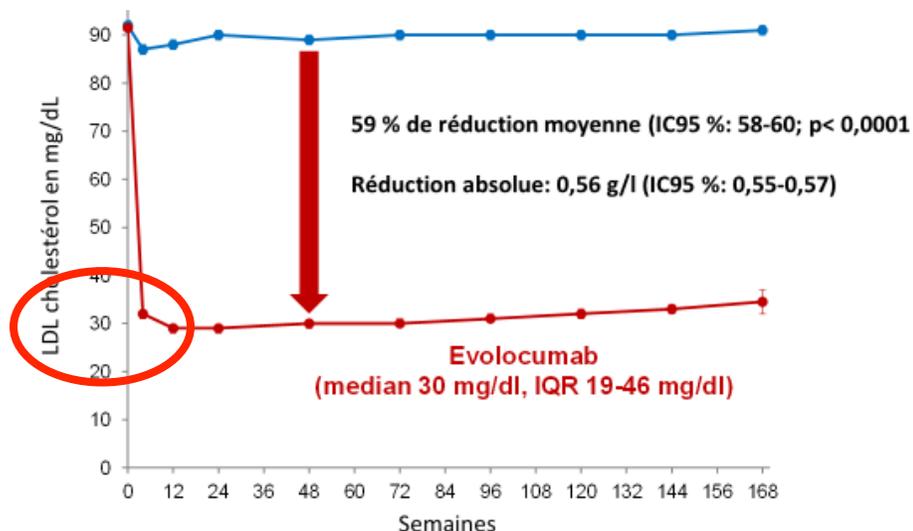


# Bénéfice à diminuer le LDL



# Etude FOURIER

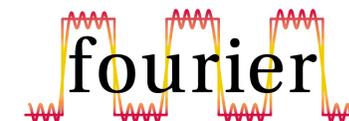
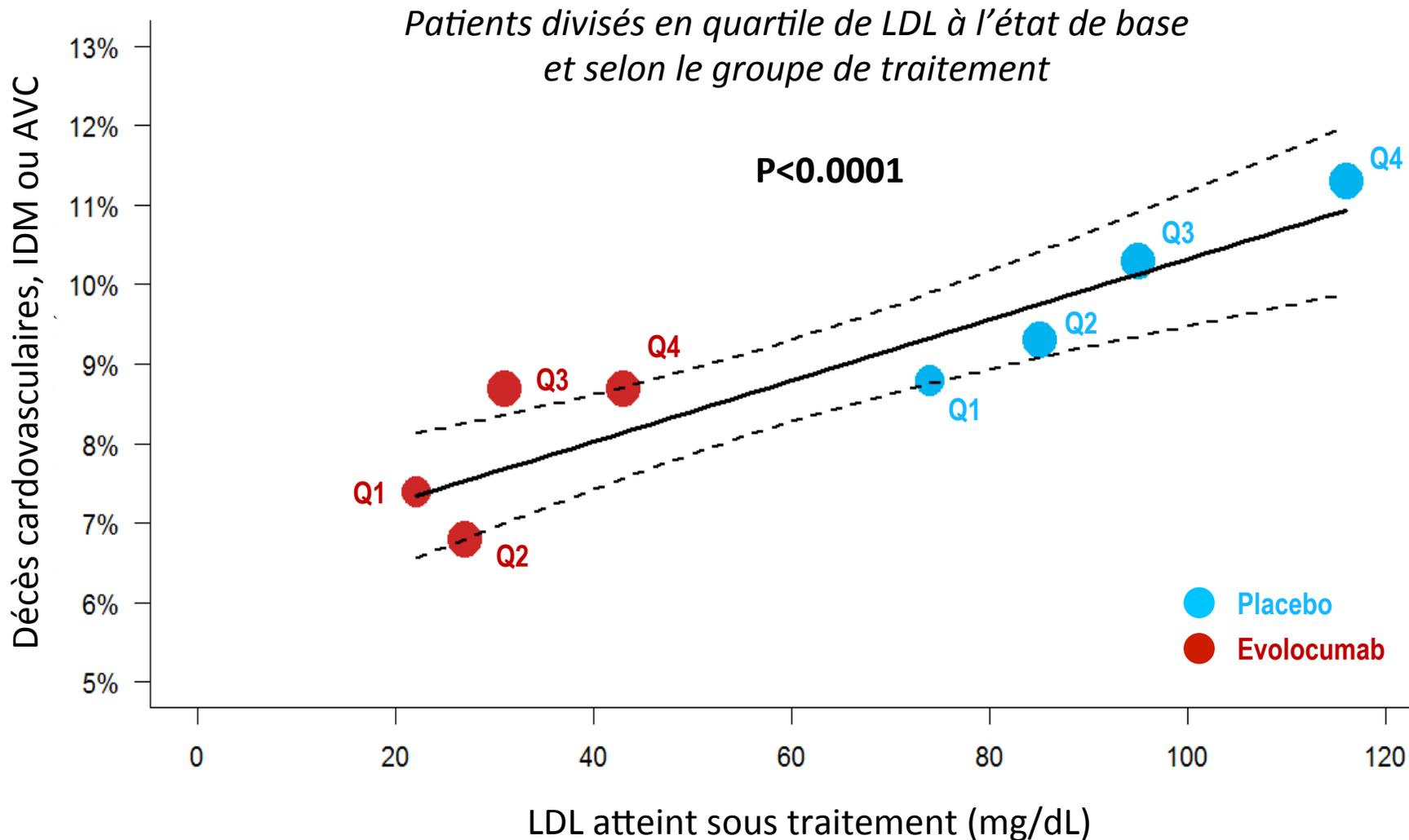
## Résultats sur le LDL et sur le critère primaire



Critère	Groupe évolocumab (n=13 784) ; n (%)	Groupe placebo n=12 780 ; n (%)	HR (IC 95 %)	Valeur de P
Critère primaire (décès CV, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation)	1 344 (9,8 %)	1563 (11,3 %)	0,85 (0,79-0,92)	< 0,001
Principal critère secondaire (décès CV, IDM, AVC)	816 (5,9 %)	1 013 (7,4 %)	0,80 (0,73-0,88)	< 0,001

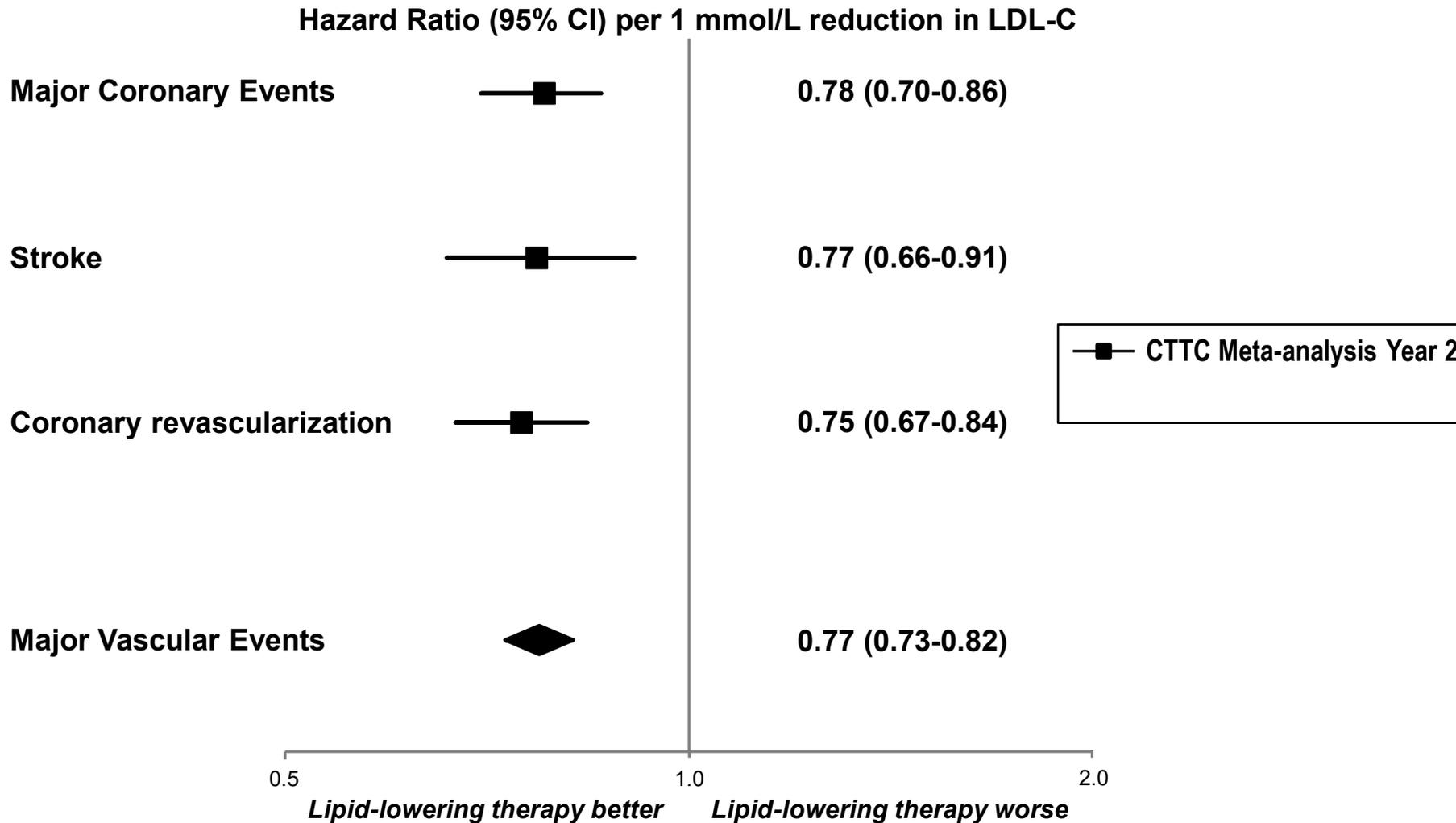
# Etude FOURIER :

## Incidence des événements CV selon le LDL atteint



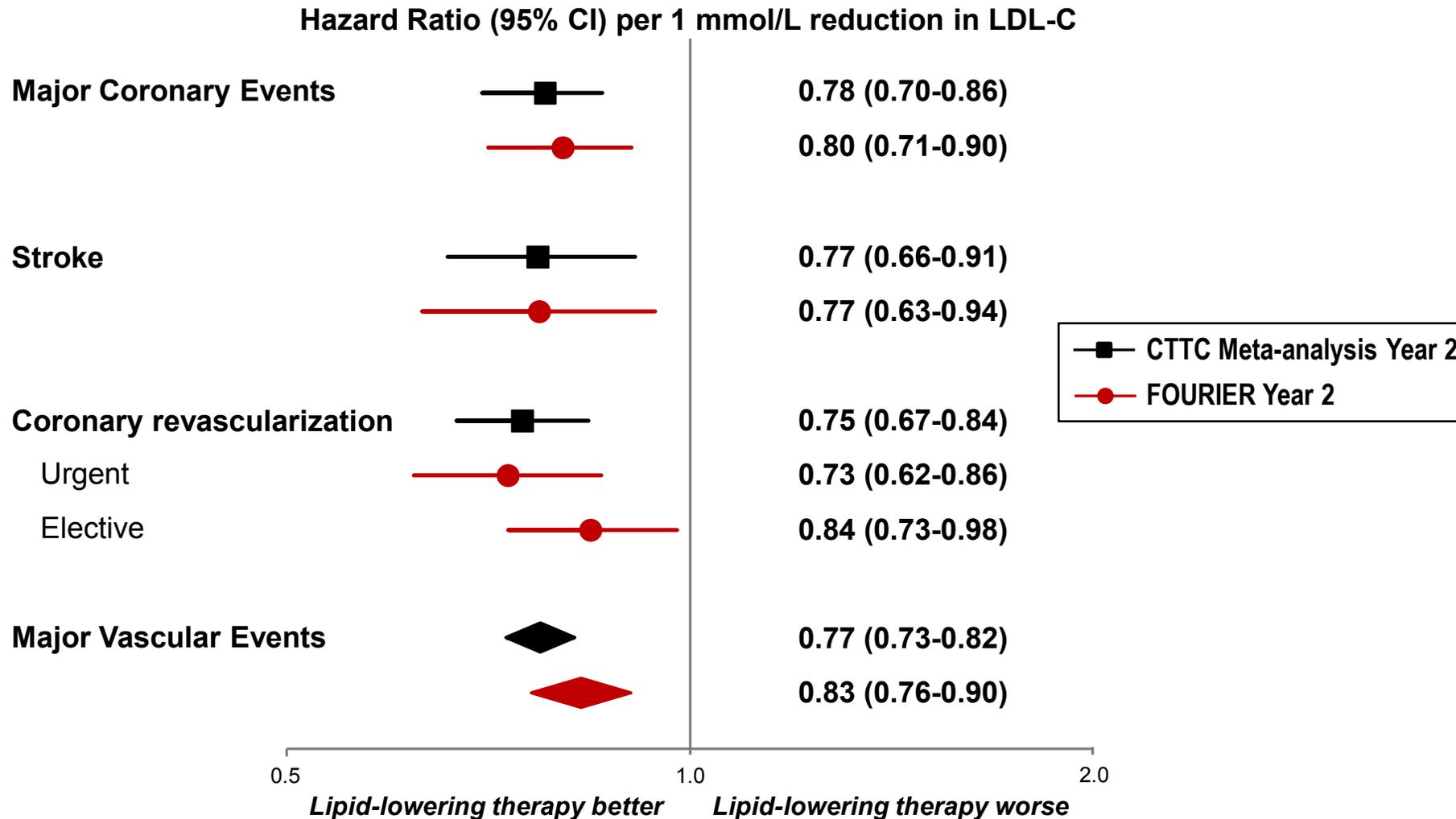


# Comparison to Cholesterol Treatment Trialists Collaboration





# Comparison to Cholesterol Treatment Trialists Collaboration



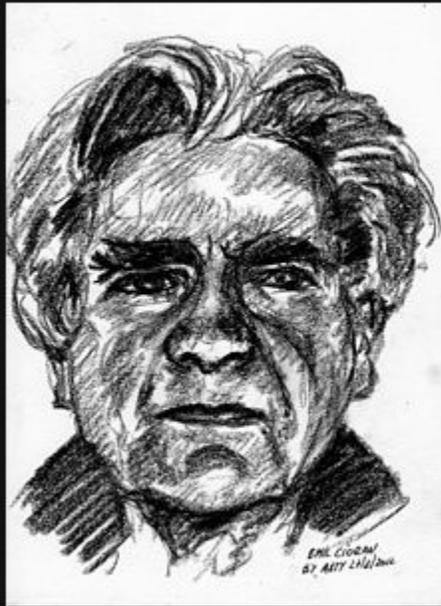
# Bénéfice à diminuer le LDL

Définitivement: le plus bas sous traitement est le mieux

Est-ce vrai avec tous les traitements ?



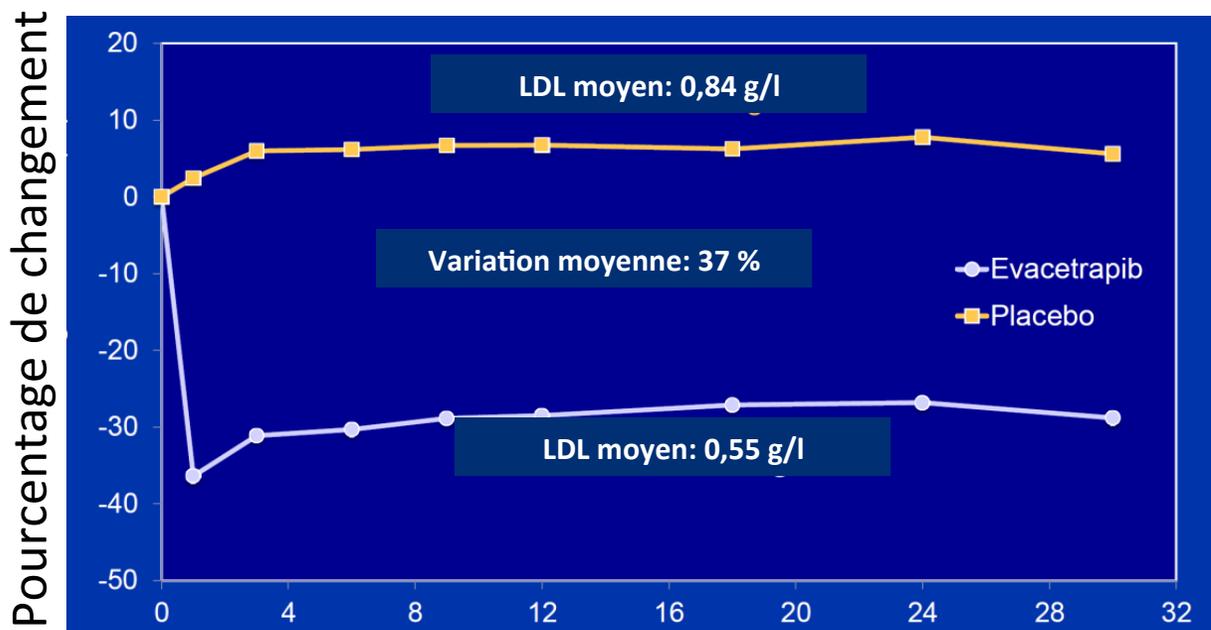
# Etude ACCELERATE



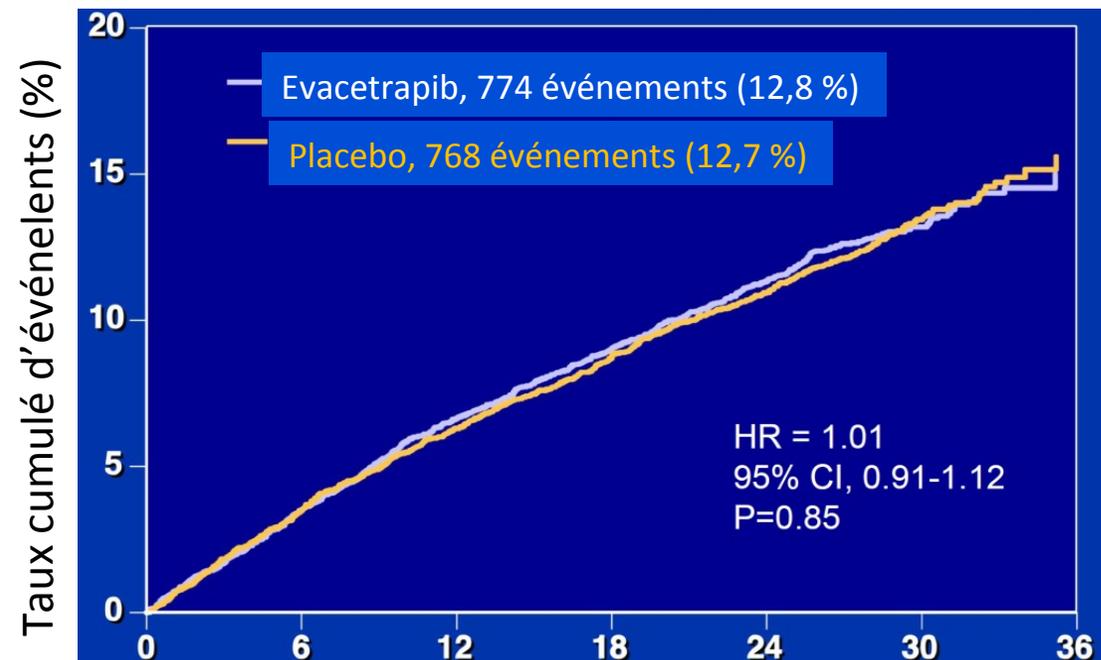
Une civilisation débute par le mythe et finit par le doute.

(Emil Cioran)

# Etude ACCELERATE : évacetrapib effets lipidiques et cliniques



Mois depuis l'inclusion



Mois depuis la randomisation

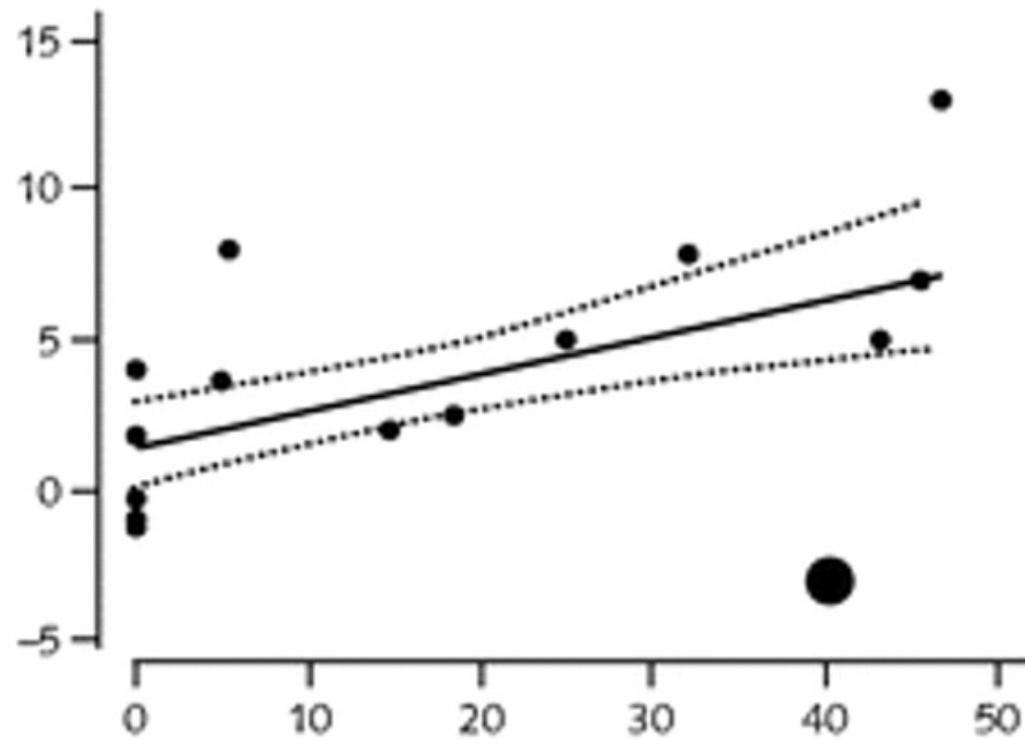
Critère primaire: décès CV, IDM, AVC,  
hospitalisation pour angor instable  
ou revascularisation coronaire

# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - **Molécules?**
  - Situation clinique : prévention primaire vs secondaire
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**



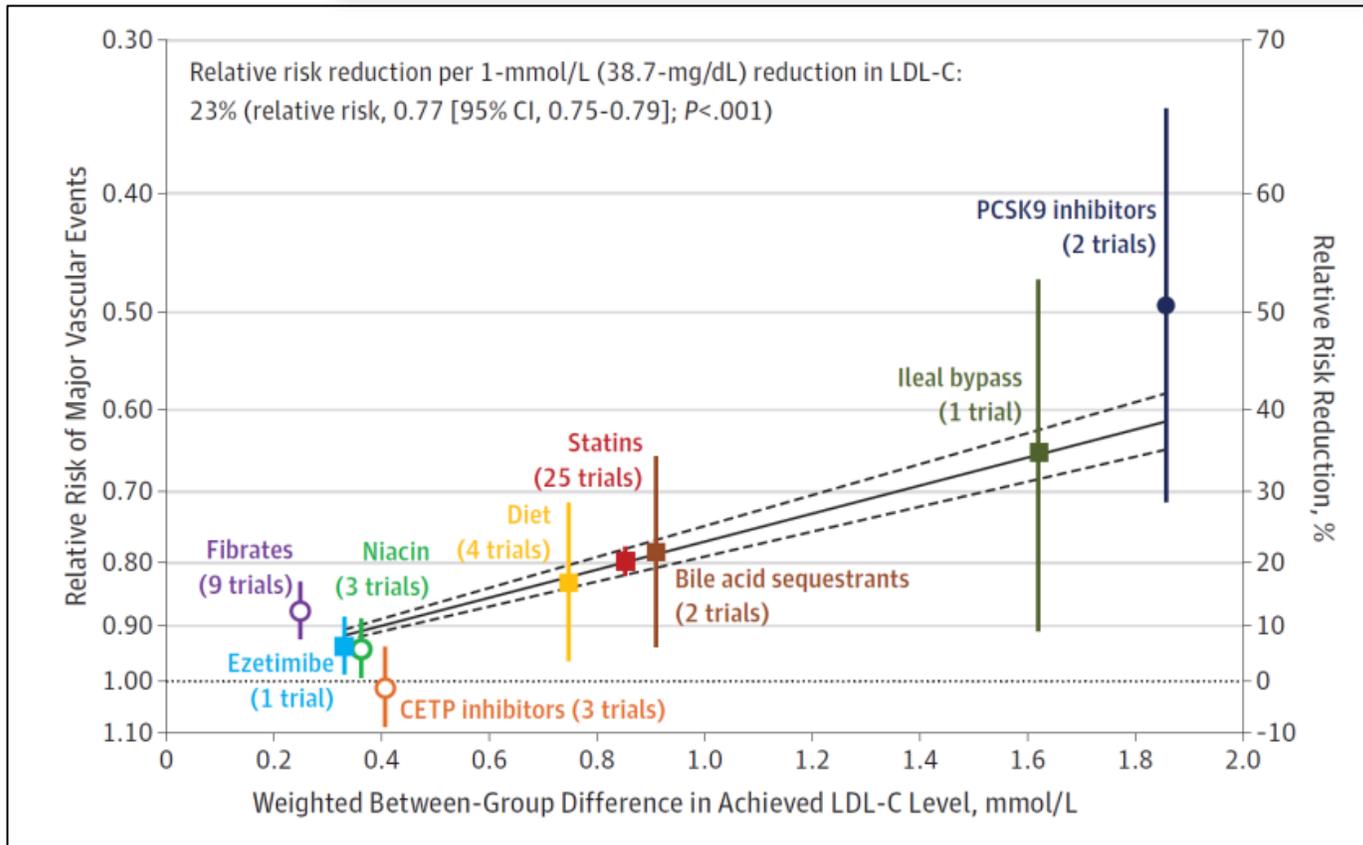
# Méta-régression 2016



# Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions

## A Systematic Review and Meta-analysis

Michael G. Silverman, MD; Brian A. Ference, MD, MPhil, MSc; Kyungah Im, PhD; Stephen D. Wiviott, MD;



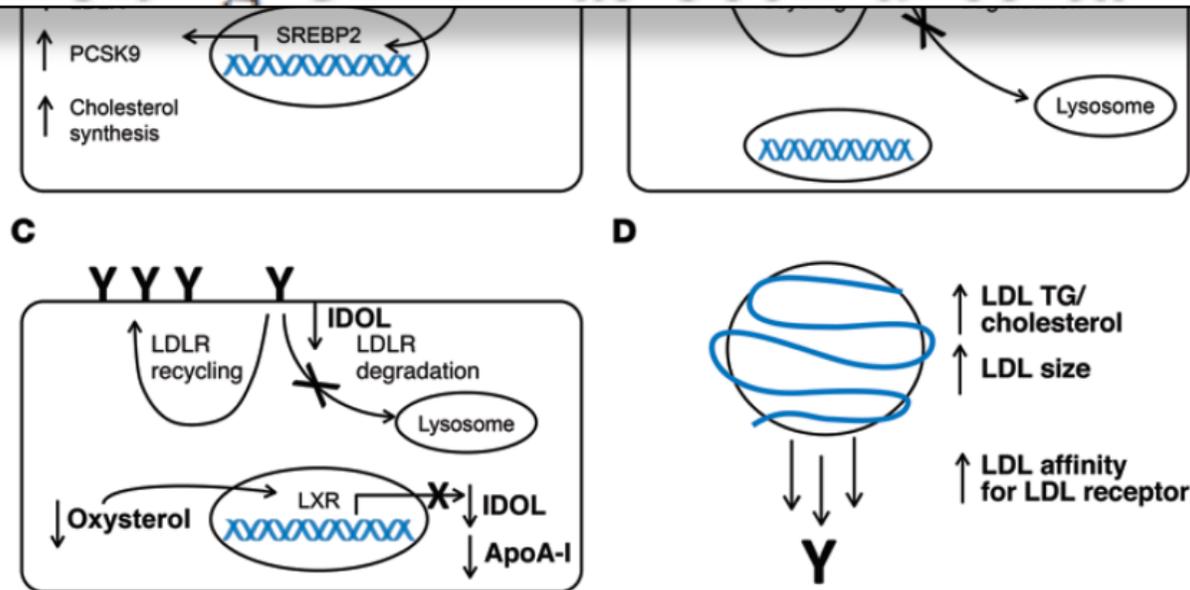
These data suggest that drugs that ultimately reduce LDL-C level predominantly through **upregulation of LDL receptor expression** should (barring any off-target adverse effects), lead to clinical benefit in proportion to the degree of LDL-C reduction...  
a concept supported by human genetic analyses....  
In contrast, LDL-C reduction when not through increased clearance via the LDL receptor or by decreased production, does not necessarily translate into clinical benefit

**The means by which LDL was lowered**

# Anacetrapib lowers LDL by increasing ApoB clearance in mildly hypercholesterolemic subjects

The mechanism responsible for the reduction in LDL-C in response to inhibiting CETP has been uncertain. A lipoprotein

cholesterol activates SREBP2, leading to **increased transcription of *LDLR*, *PCSK9*, and cholesterol synthetic genes.**



**Figure 4. Potential mechanisms responsible for the increase in the LDL ApoB FCR observed in response to anacetrapib treatment. (A)** A reduction in the cholesterol content of the regulatory pool of intracellular

# Dépend du moyen de diminuer le LDL

- Sont bénéfiques les traitements **interagissant avec le récepteur LDL**:
  - Statines
  - Ézétimibe
  - antiPCSK9
- Mais baisse nette du LDL, **sans effets adverses**
  - Fibrates
  - Acide nicotinique
- Sont **inefficaces**
  - Inhibiteurs de la CETP

# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - **Situation clinique : prévention primaire vs secondaire**
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**



# Méta-analyses évaluant l'effet des statines en prévention primaire sur la mortalité

**Table 4** Clinical effects of statins on all-cause mortality in primary prevention: findings from recent meta-analyses

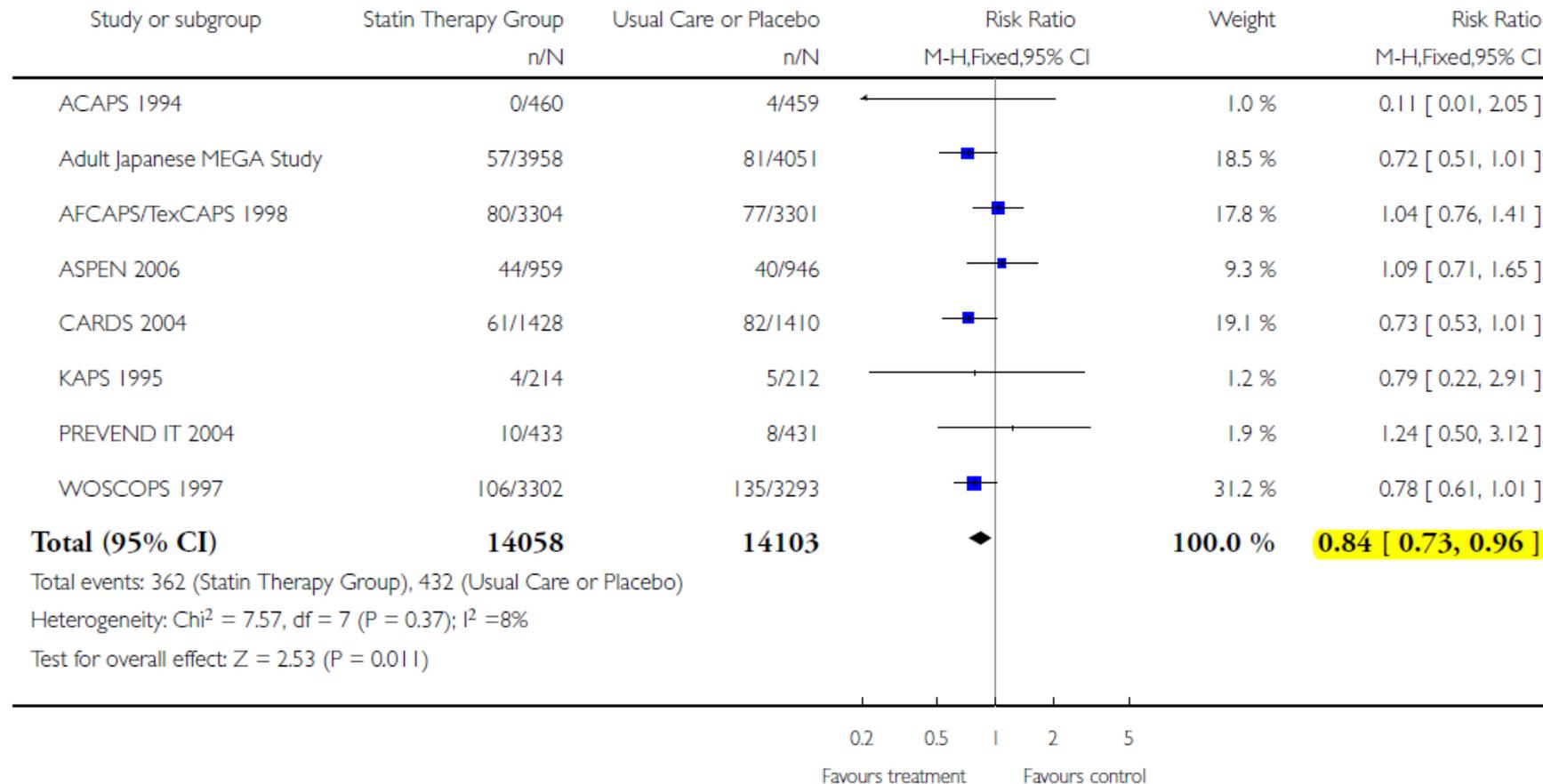
Meta-analysis	Follow-up <sup>a</sup>	Population	LDL-C		All-cause Mortality No. of deaths/no. of patients	Risk reduction (95% CI)  P =
			Baseline	Reduction		
Thavendiranathan et al <sup>41</sup>	3.2–5.2 years	N = 42,848 (7 trials) <sup>b</sup> 90% without CVD	147 mg/dL (mean)	–26.1%	N/A	0.92 (0.84–1.01) P = 0.09
Mills et al <sup>6</sup>	1.0–5.3 years <sup>c</sup>	N = 63,899 (19 trials) <sup>b</sup> 59.6%–100% without CHD	N/A	N/A	N/A	0.93 (0.87–0.99) P = 0.03
Brugts et al <sup>42</sup>	4.1 years	N = 70,388 (10 trials) 94% without CVD	140 mg/dL <sup>d</sup> (mean)	–25.6%	1725/33,683 <sup>e</sup> 1925/33,793 <sup>f</sup>	0.88 (0.81–0.96)
Ray et al <sup>39</sup>	3.7 years	N = 65,229 (11 trials) 100% without CVD	138 mg/dL	–40 mg/dL <sup>g</sup>	1346/32,623 <sup>e</sup> 1447/32,606 <sup>f</sup>	0.91 (0.83–1.01)
Taylor et al <sup>40</sup>	1.0–5.3 years	N = 34,272 (14 trials) <sup>b</sup> ≥ 90% without CVD	153 mg/dL <sup>d</sup> (median)	–36 mg/dL <sup>d,g</sup>	794/28,161 (2.8%)	

# Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review)



Taylor E, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S

Outcome: Total Mortality



# Prévention primaire et secondaire

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials



*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators\**

## Summary

**Background** Statins reduce LDL cholesterol and prevent vascular events, but their net effects in people at low risk of *Lancet 2012; 380: 581-90*

# Prévention primaire et secondaire

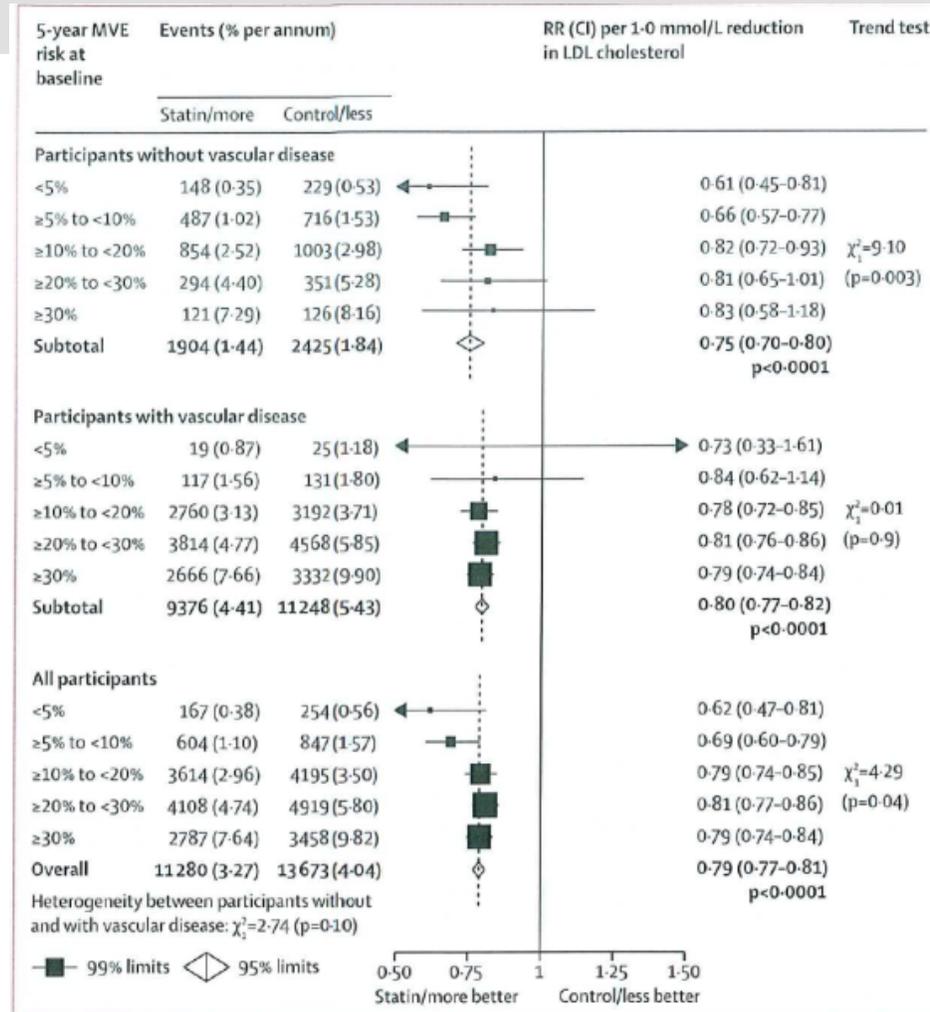
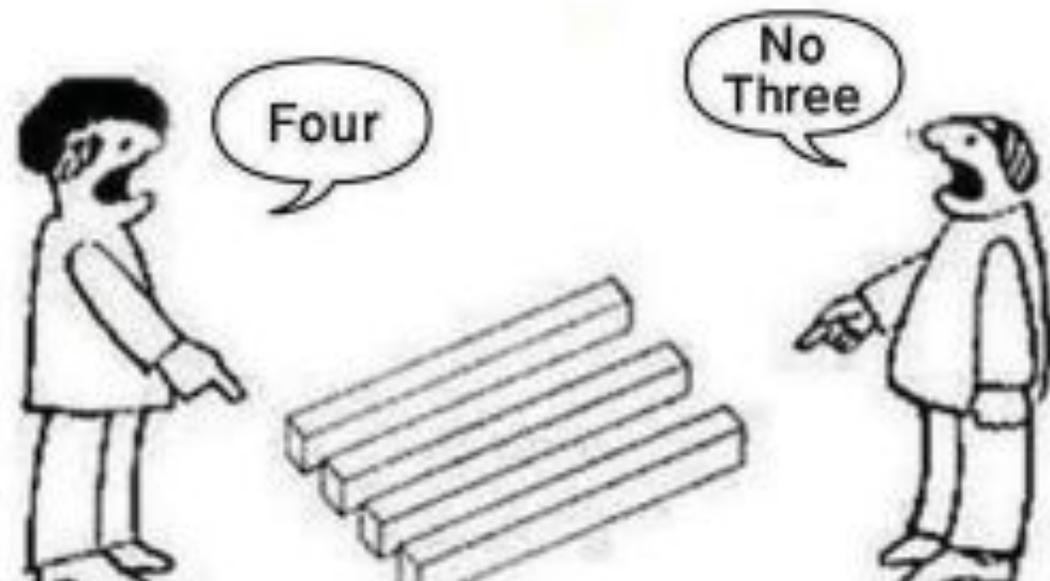


Figure 2: Effects on major vascular events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol at different levels of risk, by history of vascular disease

# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire \
- **Chez qui?**
  - **Modèle seuil et cible**
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**

It is really confusing!!!



# Modèle 1: seuil et cible



## Fiche mémo

### Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge

Février 2017

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie
Modéré	< 1,3 g/L		+ Traitement hypolipémiant
Élevé	< 1,0 g/L	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie
Très élevé	< 0,70 g/L		+ Intensification du traitement hypolipémiant

- Avantage : pratique
- Limites : non validé, dangereux

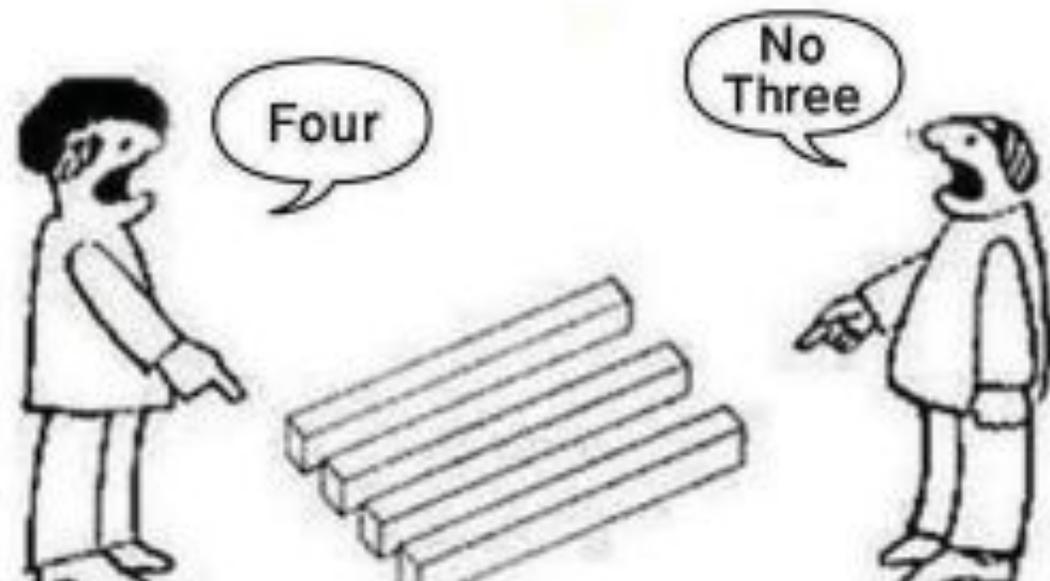
# Modèle 1: seuil et cible

- **Non validé** : pas d'essai
- **Perte de chance** : LDL à 0,90 et objectif < 1,00 g/l mais risque élevé, pas de traitement
- **Dangereux** : objectif < 1,00 g/l et LDL atteint 1,30 g/l sous statine forte dose et ézétimibe =
  - ajout fibrates (pas de bénéfice, risque de pancréatite, risque de phlébite)
  - ajout acide nicotinique (pas de bénéfice, nombreux effets secondaires).

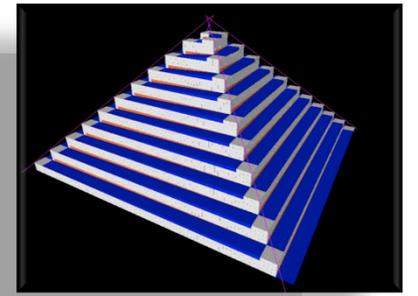
# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire \
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - **Modèle plus haut risque**
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**

It is really confusing!!!



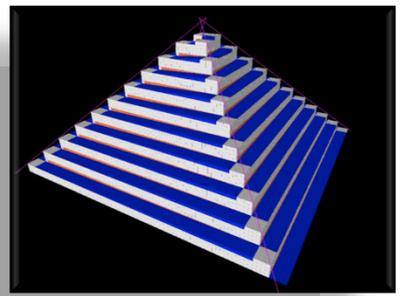
# Modèle 2 : plus haut risque



Hypothèse du modèle : traitement qui réduit le risque d'IDM de 30 % à 5 ans

- **Premier cas** : risque absolu : 50 % à 5 ans
  - Sous traitement : 35 % ; RAR : 15 % ;
  - NNT :  $1/0,15 = 6,66$  : **7 patients à traiter pdt 5 ans pour éviter un IDM**
- **Deuxième cas** : risque absolu : 1 % à 5 ans
  - Sous traitement : 0,7 % ; RAR : 0,3 % ;
  - NNT :  $1/0,003 = 333,33$  : **333 patients à traiter pdt 5 ans pour éviter un IDM**

# Modèle 2: plus haut risque

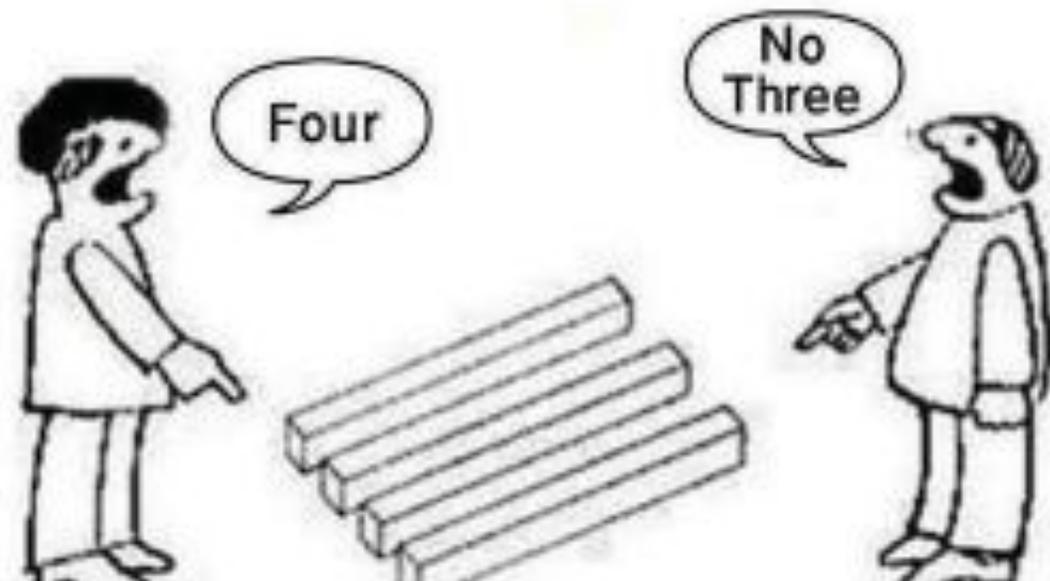


- **Avantages** : traiter le moins possible de patients pour avoir un bénéfice
- **Limites** : négliger la possibilité de prévenir les IDM chez les patients à bas risque

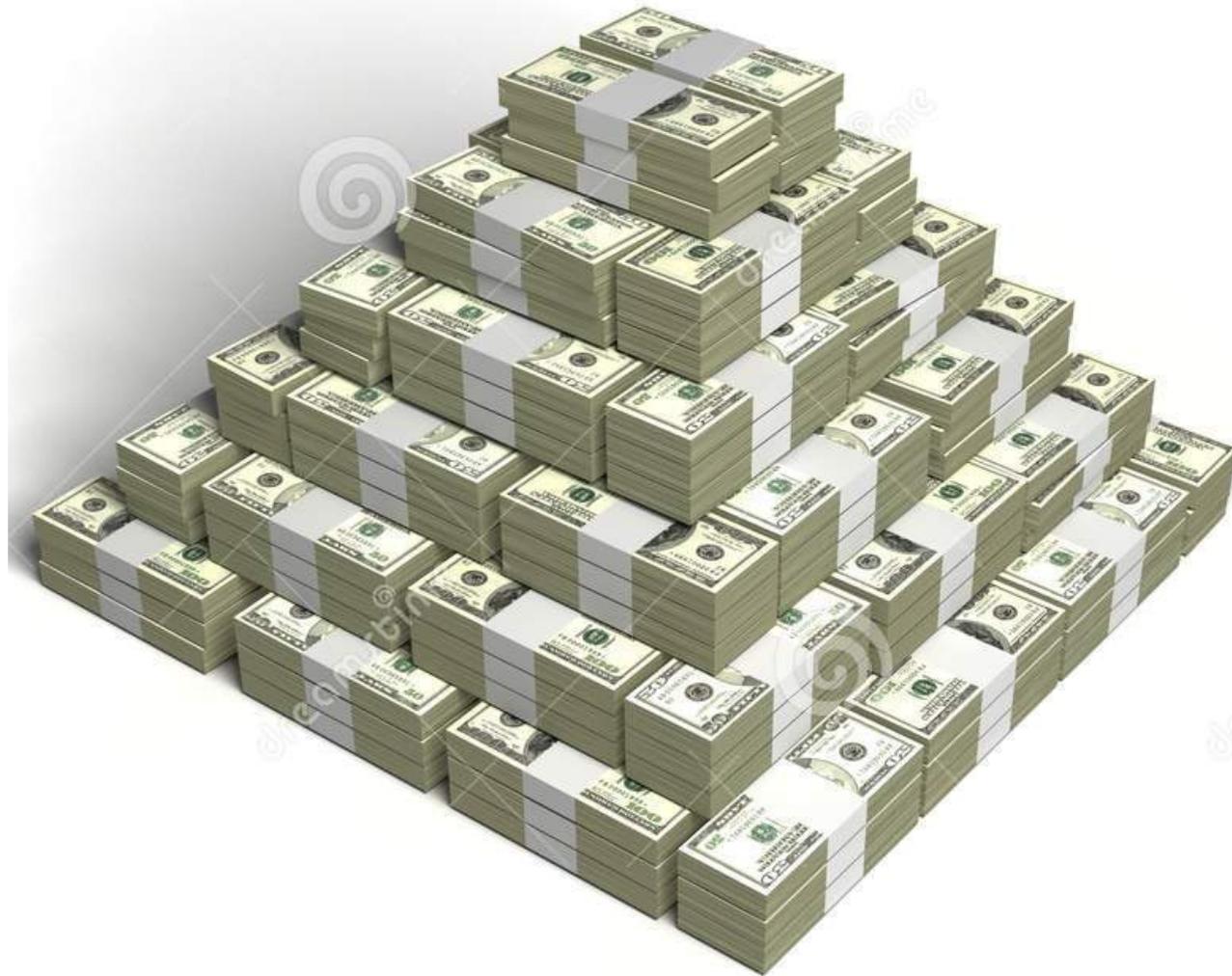
# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire \
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - **Modèle coût-bénéfice**
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**

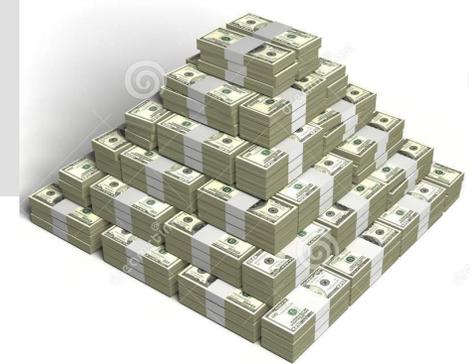
It is really confusing!!!



# Modèle 3 : coût bénéfice



# Modèle 3 : coût bénéfice



Deuxième hypothèse du modèle :

**prix annuel du traitement : 360 euros, coût de l'IDM : 10 000 euros**

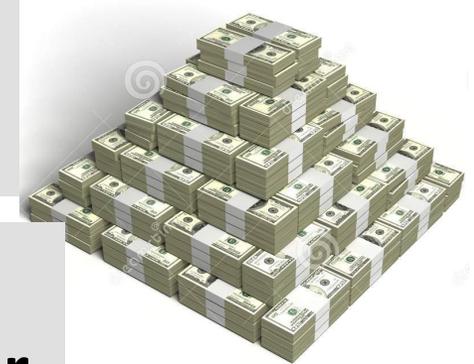
- **Premier cas** : risque absolu : 50 % à 5 ans :
  - 7 patients à traiter pdt 5 ans =  $7 \times 5 \times 360 = 12\,600$  euros – 10 000
  - = **2 600 euros/5 ans le coût de l'IDM évité**
  
- **Deuxième cas** : risque absolu : 1 % à 5 ans :
  - 333 patients à traiter pdt 5 ans :  $333 \times 5 \times 360 = 599\,400$  euros – 10 000
  - = **589 400/ 5 ans le coût de l'IDM évité**

# Modèle 3 : coût bénéfice

- **Avantages** : « réduit » ou rationalise le coût de la santé
- **Limites** : la santé doit-elle reposer sur le rapport coût-bénéfice ?



# Modèle 3 : coût bénéfice



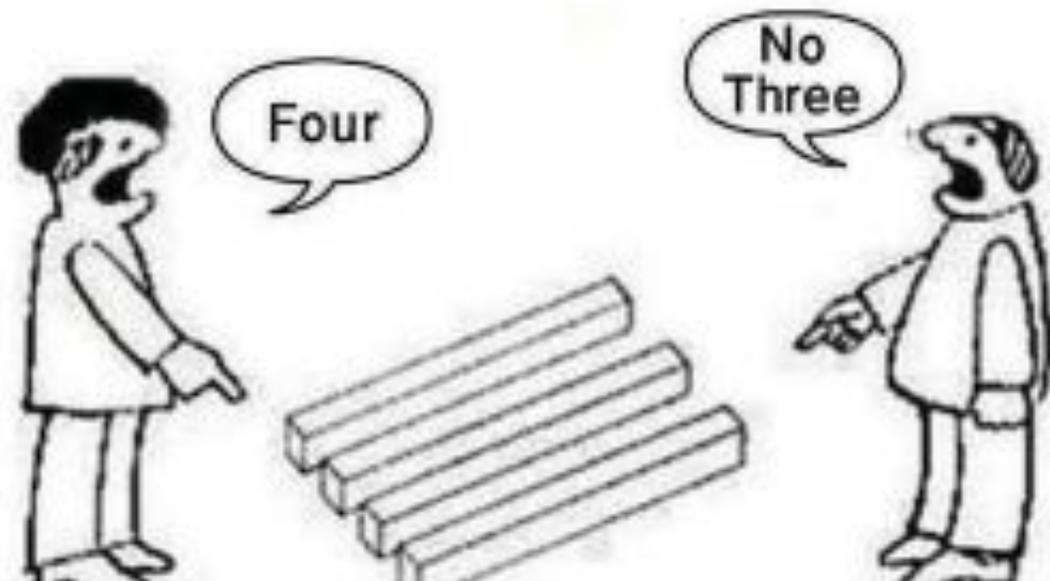
**Ezétimibe** : bénéfice: 6 %; prix x 2 = 10 fois plus cher os

- **Premier cas** : risque absolu : 50 % à 5 ans :
  - 7 patients à traiter pdt 5 ans =  $7 \times 5 \times 360 = \cancel{12\,600}$  **126 000** euros – 10 000
  - =  $\cancel{2\,600}$  **116 000** euros/5 ans le coût de l'IDM évité
- **Deuxième cas** : risque absolu : 1 % à 5 ans :
  - 333 patients à traiter pdt 5 ans :  $333 \times 5 \times 360 = \cancel{599\,400}$  **5 994 000** euros – 10 000
  - =  $\cancel{589\,400}$  **5 984 000**/ 5 ans le coût de l'IDM évité

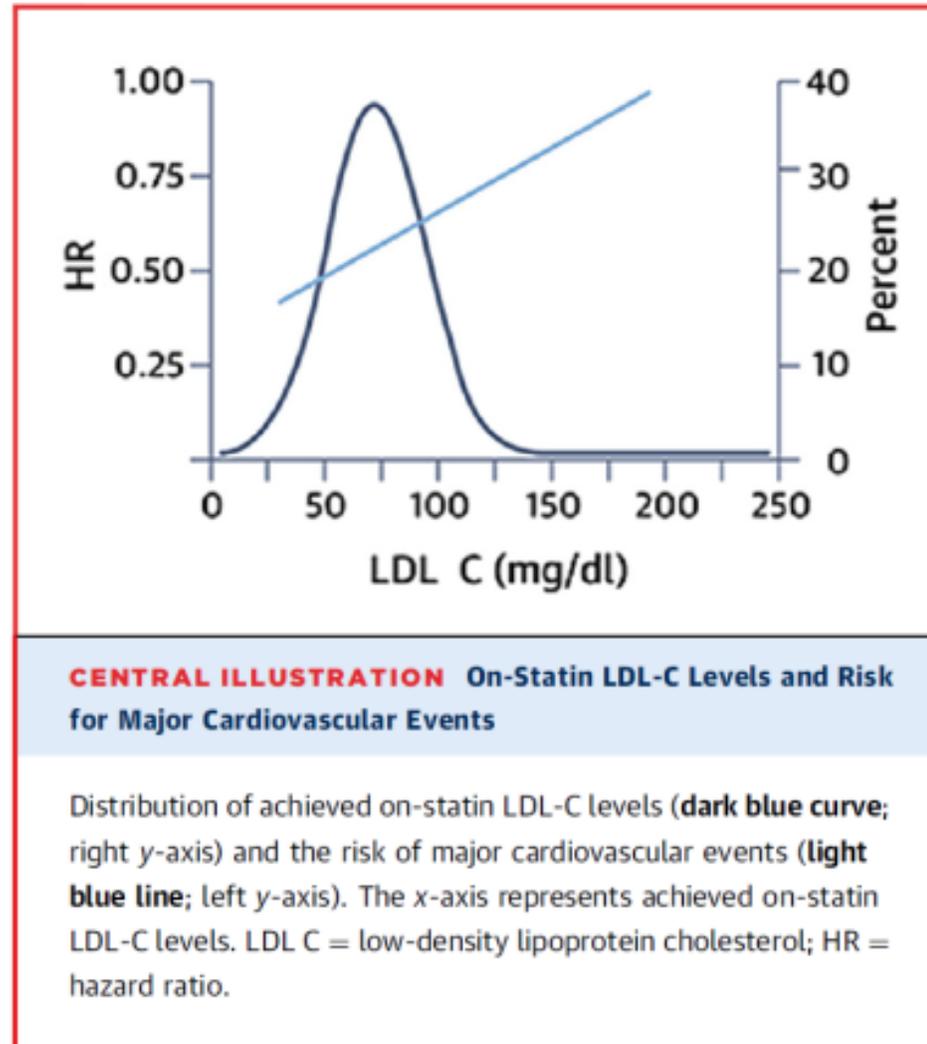
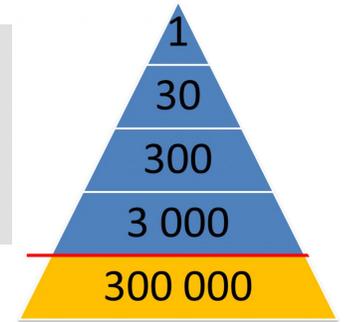
# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire \
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - **Modèle populationnel**
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**

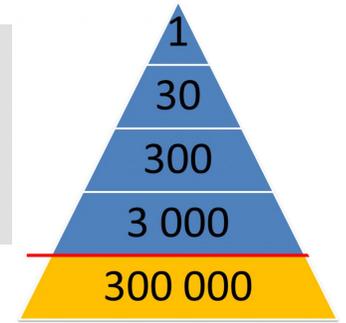
It is really confusing!!!



# Modèle 4 : populationnel



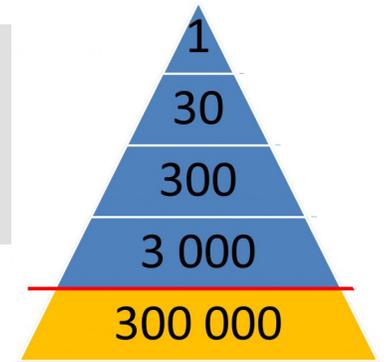
# Modèle 4 : populationnel



Troisième hypothèse : Population RA 50 % : 50 000 pts; population RA 1 % : 10 000 000 pts

- **Cas du haut risque :**
  - IDM évités en 5 ans ( $50\,000/2 \times 0,30$ ) : **7 500 IDM évités**
  - au prix de ( $360 \times 50\,000 \times 5$ ) : 90 000 000 euros de coût de traitement
  - coût évité ( $7\,500 \times 10\,000$ ) : 75 000 000 euros en 5 ans
  - soit ( $90\,000\,000 - 75\,000\,000$ ) : 15 000 000 d'euros les 7 500 IDM évités en 5 ans.
- **Cas du bas risque :**
  - IDM évités en 5 ans :  $10\,000\,000/100 \times 0,30 =$  **30 000 IDM évités** (4 fois plus)
  - au prix de 18 000 000 000 euros de coût de traitement en 5 ans et de 5 à 10 rhabdomyolyses
  - coût évité : 300 000 000 euros en 5 ans
  - soit 17 700 000 000 euros les 30 000 IDM évités en 5 ans.

# Modèle 4 : populationnel

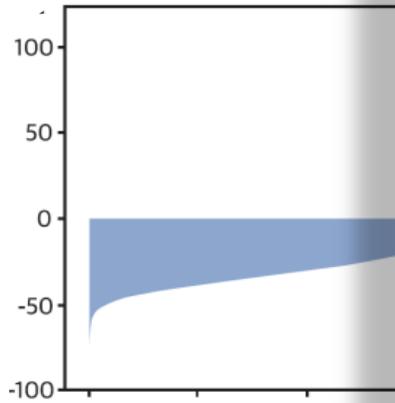


- **Avantage** : rend compte du prix et du risque potentiel du traitement des patients à faible risque
- **Limite** : néglige le fait qu'il serait possible de diminuer le nombre d'IDM de 6 000 par an à l'échelle d'une population.

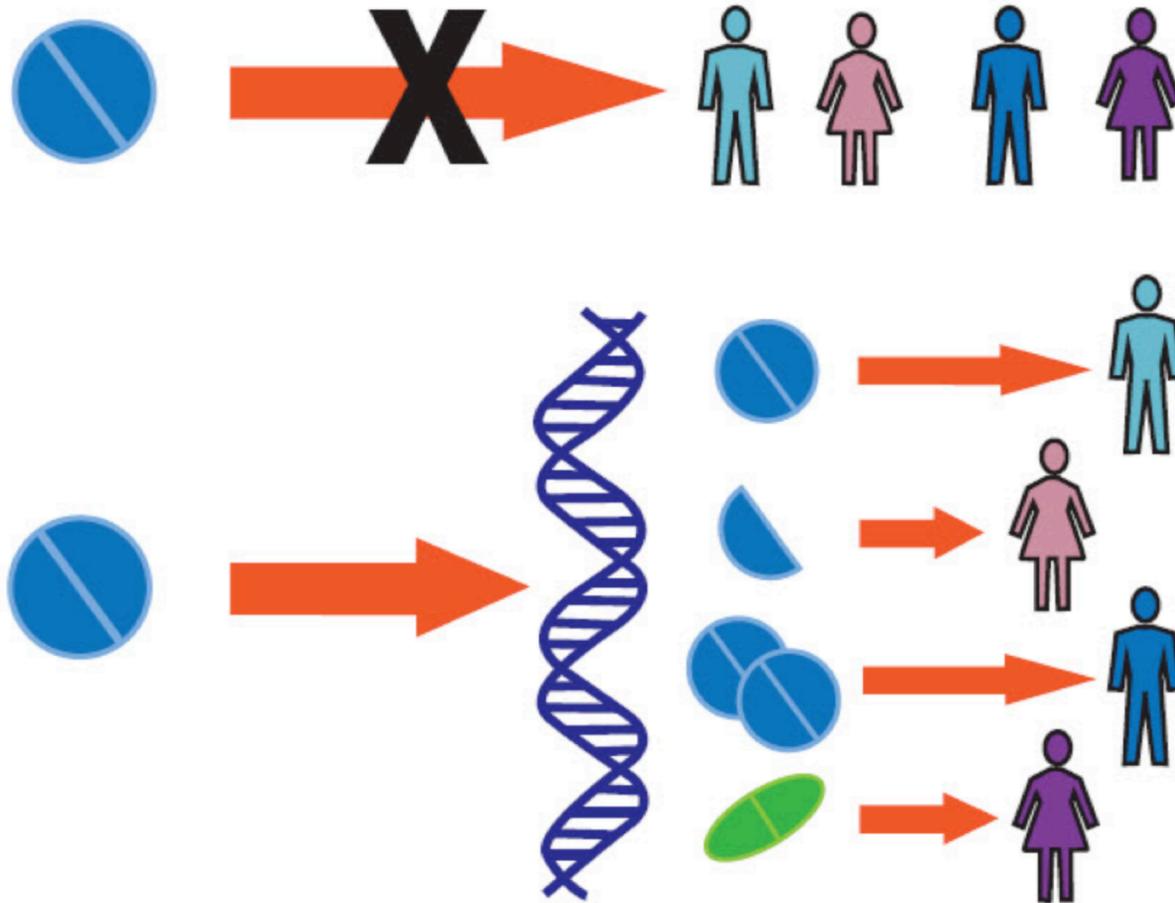


# Modèle 5 : personnalisé

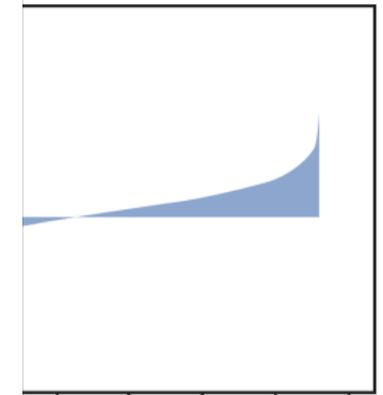
Évolution  
in



LIPID: prava 40 m

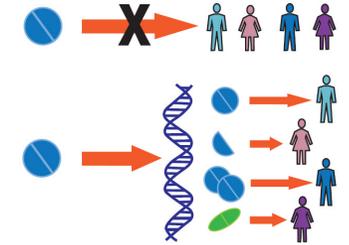


patients

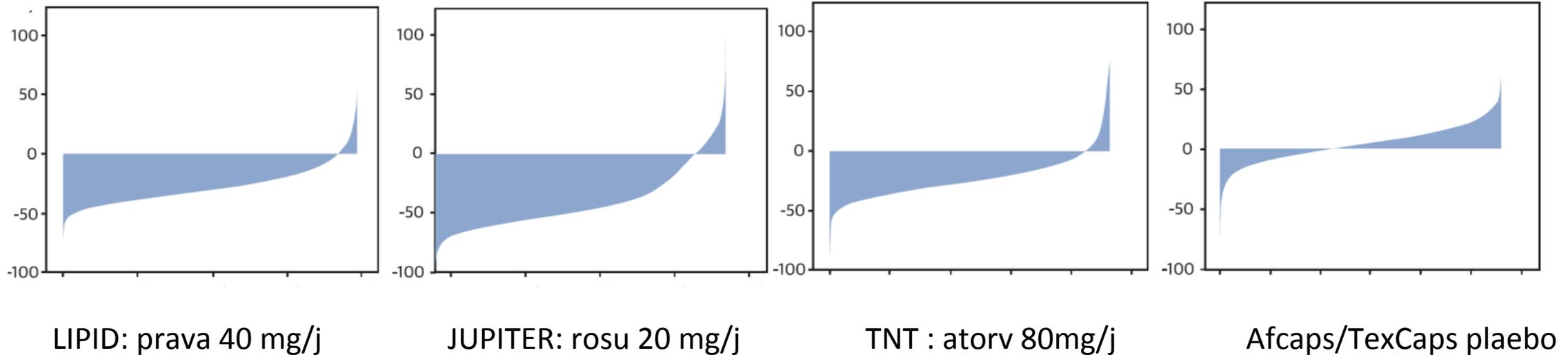


aps/TexCaps plaebo

# Modèle 5 : personnalisé



Évolution du LDL à 1 an par rapport à l'état de base chez les patients inclus dans divers essais thérapeutiques contrôlés

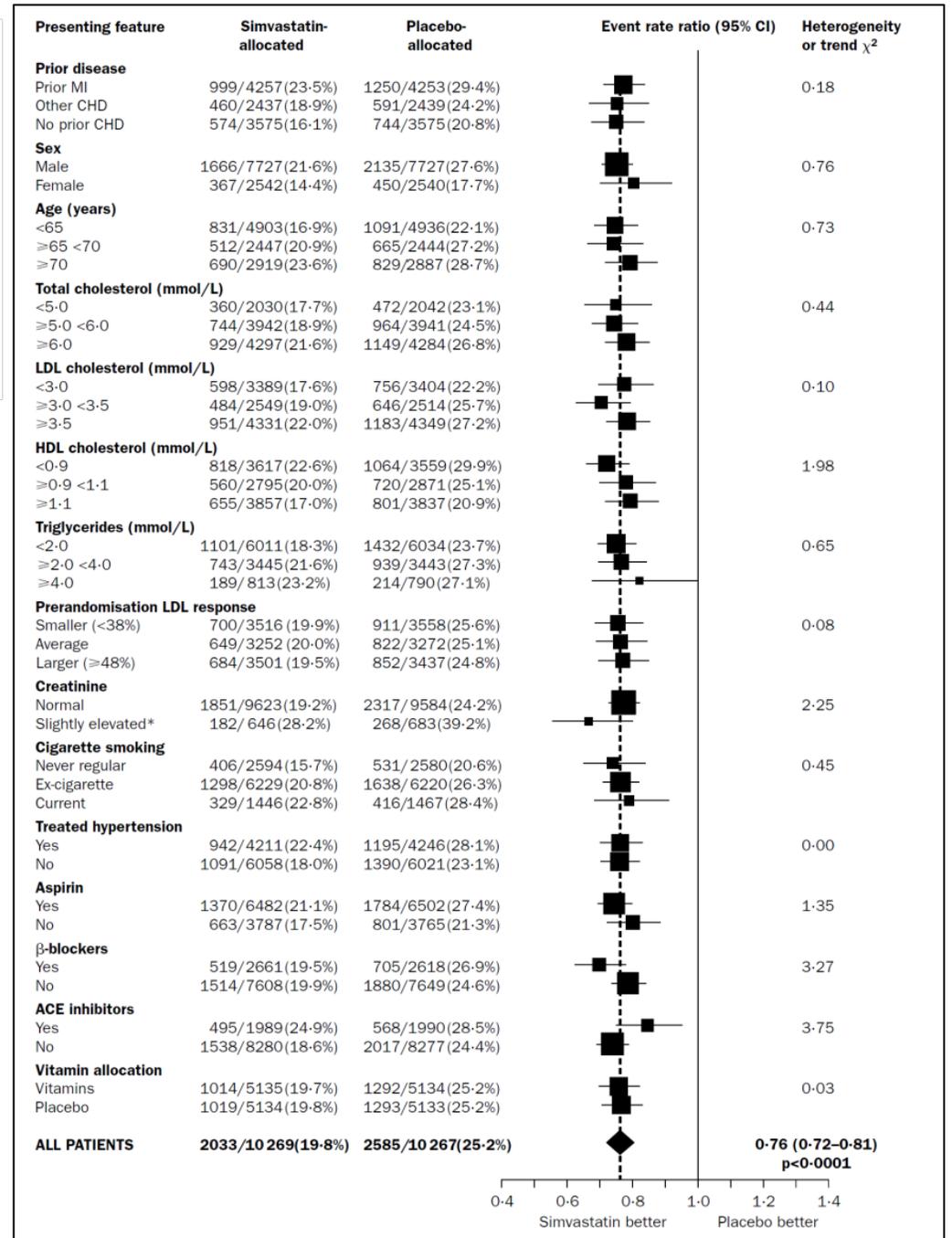


# MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

Heart Protection Study Collaborative Group\*



Lancet 2002; 360: 7–22



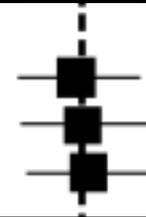
# MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

Heart Protection Study Collaborative Group\*

Presenting feature	Simvastatin-allocated	Placebo-allocated	Event rate ratio (95% CI)	Heterogeneity or trend $\chi^2$
<b>Prior disease</b>				
Prior MI	999/4257 (23.5%)	1250/4253 (29.4%)		0.18
Other CHD	460/2437 (18.9%)	591/2439 (24.2%)		
No prior CHD	574/3575 (16.1%)	744/3575 (20.8%)		
<b>Sex</b>				
Male	1666/7727 (21.6%)	2135/7727 (27.6%)		0.76
Female	367/2542 (14.4%)	450/2540 (17.7%)		
<b>Age (years)</b>				
<65	831/4903 (16.9%)	1091/4936 (22.1%)		0.73
≥65 <70	512/2447 (20.9%)	665/2444 (27.2%)		
≥70	690/2919 (23.6%)	829/2887 (28.7%)		
<b>Total cholesterol (mmol/L)</b>				
<5.0	360/2030 (17.7%)	472/2042 (23.1%)		0.44
≥5.0 <6.0	744/3942 (18.9%)	964/3941 (24.5%)		
≥6.0	929/4297 (21.6%)	1149/4284 (26.8%)		
<b>LDL cholesterol (mmol/L)</b>				
<3.0	598/3389 (17.6%)	756/3404 (22.2%)		0.10
≥3.0 <3.5	484/2549 (19.0%)	646/2514 (25.7%)		
≥3.5	951/4331 (22.0%)	1183/4349 (27.2%)		
<b>HDL cholesterol (mmol/L)</b>				
<0.9	818/3617 (22.6%)	1064/3559 (29.9%)		1.98
≥0.9 <1.1	560/2795 (20.0%)	720/2871 (25.1%)		

## Prerandomisation LDL response

Smaller (<38%)	700/3516 (19.9%)	911/3558 (25.6%)
Average	649/3252 (20.0%)	822/3272 (25.1%)
Larger (≥48%)	684/3501 (19.5%)	852/3437 (24.8%)



0.08

Normal	1851/9623 (19.2%)	2317/9584 (24.2%)		2.25
Slightly elevated*	182/646 (28.2%)	268/683 (39.2%)		
<b>Cigarette smoking</b>				
Never regular	406/2594 (15.7%)	531/2580 (20.6%)		0.45
Ex-cigarette	1298/6229 (20.8%)	1638/6220 (26.3%)		
Current	329/1446 (22.8%)	416/1467 (28.4%)		
<b>Treated hypertension</b>				
Yes	942/4211 (22.4%)	1195/4246 (28.1%)		0.00
No	1091/6058 (18.0%)	1390/6021 (23.1%)		
<b>Aspirin</b>				
Yes	1370/6482 (21.1%)	1784/6502 (27.4%)		1.35
No	663/3787 (17.5%)	801/3765 (21.3%)		
<b>β-blockers</b>				
Yes	519/2661 (19.5%)	705/2618 (26.9%)		3.27
No	1514/7608 (19.9%)	1880/7649 (24.6%)		
<b>ACE inhibitors</b>				
Yes	495/1989 (24.9%)	568/1990 (28.5%)		3.75
No	1538/8280 (18.6%)	2017/8277 (24.4%)		
<b>Vitamin allocation</b>				
Vitamins	1014/5135 (19.7%)	1292/5134 (25.2%)		0.03
Placebo	1019/5134 (19.8%)	1293/5133 (25.2%)		
<b>ALL PATIENTS</b>	<b>2033/10 269 (19.8%)</b>	<b>2585/10 267 (25.2%)</b>		<b>0.76 (0.72-0.81)</b> <b>p&lt;0.0001</b>

0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4  
Simvastatin better Placebo better

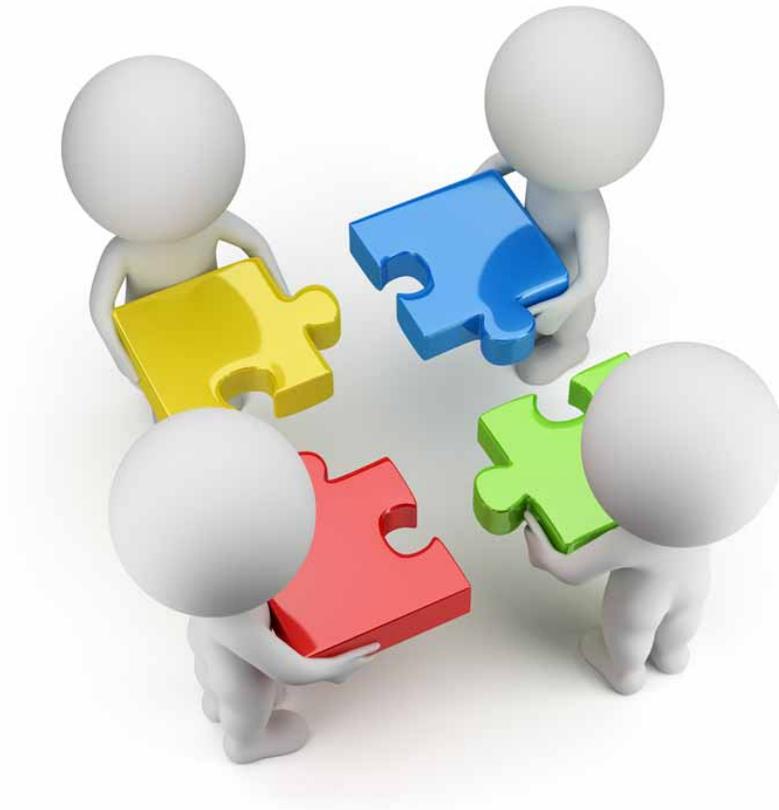


En réalité, on sait seulement quand on sait peu.  
Avec le savoir augmente le doute.

(Johann Wolfgang von Goethe)

# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire vs secondaire
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**



# Prise en charge du LDL

- **Bénéfice ?**
  - LDL ?
  - Molécules?
  - Situation clinique : prévention primaire vs secondaire
- **Chez qui?**
  - Modèle seuil et cible
  - Modèle plus haut risque
  - Modèle coût-bénéfice
  - Modèle populationnel
- **Avec quoi?**
- **Synthèse**



# Avec quoi?

## Classes au rapport bénéfice-risque bénéfique

- Statines
- Ezétimibe
- Anti-PCSK9

# Avec quoi?

- **Statines** : dès lors que l'on souhaite traiter
- **Ezétimibe**: deuxième intention, bénéfice modique , prix x 2
  - En place des statines si 1) haut risque et 2) intolérance aux statines
  - En sus des statines si très haut risque
- **Anti-PCSK9** : attendre l'AMM, le prix
  - coût de l'IDM évité en 5 ans si 500 euros par mois :
    - modèle haut risque : 210 000 euros
    - Modèle bas risque : 9 990 000 euros

# Synthèse

**MISSION:  
IMPOSSIBLE**

# Synthèse



- Bénéfice à diminuer le LDL très bas ( $< 0,25$  g/l)
- Trois types de molécules (statines, ézétimibe, antiPCSK 9)
- Plusieurs modèles
  - Haut risque sûrement
  - Risque intermédiaire et bas: discussion avec le patient primordiale



## 10g DE LIPIDES SONT APPORTÉS PAR :

12 g de BEURRE ou MARGARINE	1 petit PAQUET DE CHIPS	90g de NUGGETS de VOLAILLE	1 petit STEAK HACHÉ	1 c.à.s D'HUILE
		 5 ou 6 nuggets*		
1 c.à.s de CRÈME FRAICHE	1 SUNDAE au CARAMEL	1 poignée de CACAHUÈTES	2 OEUFS	
				

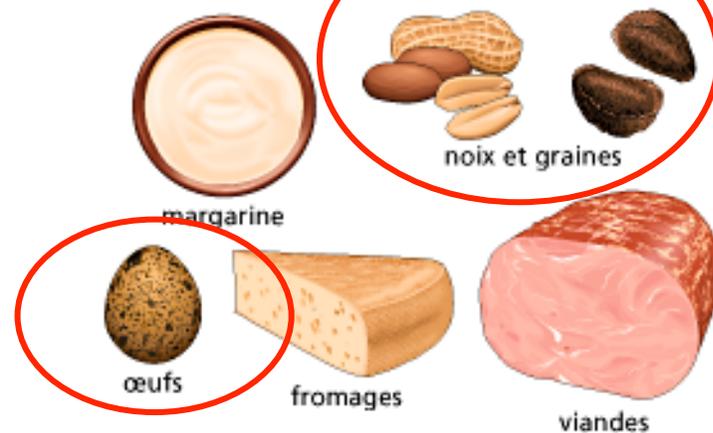
c.à.s = cuillère à soupe

\* vérifiez sur l'étiquetage nutritionnel, la composition d'un même produit peut varier d'une marque à l'autre.

### Sources recommandées de lipides



### Sources de lipides à consommer avec modération



Ce n'est pas le doute, c'est  
la certitude qui rend fou.



Friedrich Nietzsche



**Merci de votre attention**