



1

## Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette activité, les participants pourront :

- 01** Expliquer les principales mises à jour des lignes directrices 2021 de la SCC sur la dyslipidémie pour la prévention primaire et secondaire
- 02** Identifier les patients qui bénéficieraient d'un traitement supplémentaire au-delà des statines pour réduire le risque CV
- 03** Appliquer de manière appropriée les nouvelles recommandations des lignes directrices sur la dyslipidémie 2021 de la SCC dans la pratique clinique de routine

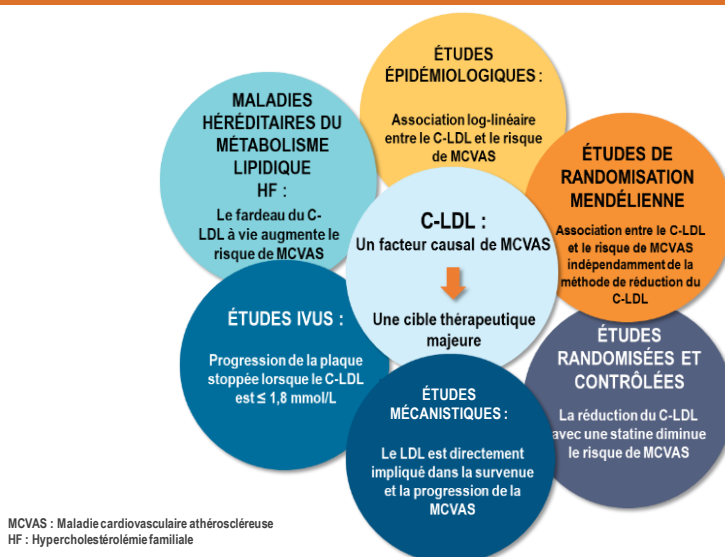


2



3

## Le C-LDL un facteur causal de MCVAS\*



Ference BA, et al. Eur Heart J. 2017;38:2459-2472



4

## Preuve que le C-LDL est une priorité pour la réduction du risque de MCVAS

- Le C-LDL comprend 75 % du cholestérol transporté par les lipoprotéines circulantes contenant de l'apo-B
- Le C-LDL répond à plusieurs critères de causalité liés aux MCVAS
- Le C-LDL est le paramètre lipidique le plus étudié dans les ECR et la cible prioritaire pour le traitement hypolipémiant



**La réduction du C-LDL reste l'objectif principal des directives.**

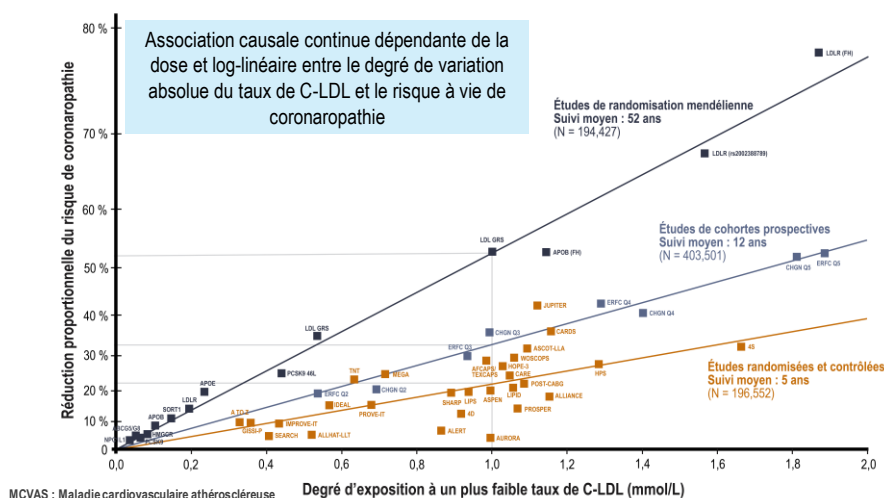
ECR : essais cliniques randomisés

Stone NJ, et al. The 2018 AHA/ACC/Multi-Society Cholesterol guidelines: Looking at past, present and future. Progress in Cardiovascular Diseases, Volume 62, Issue 5, 2019, 375-383.



5

## Le C-LDL circulant est fortement associé à une augmentation du risque de MCVAS



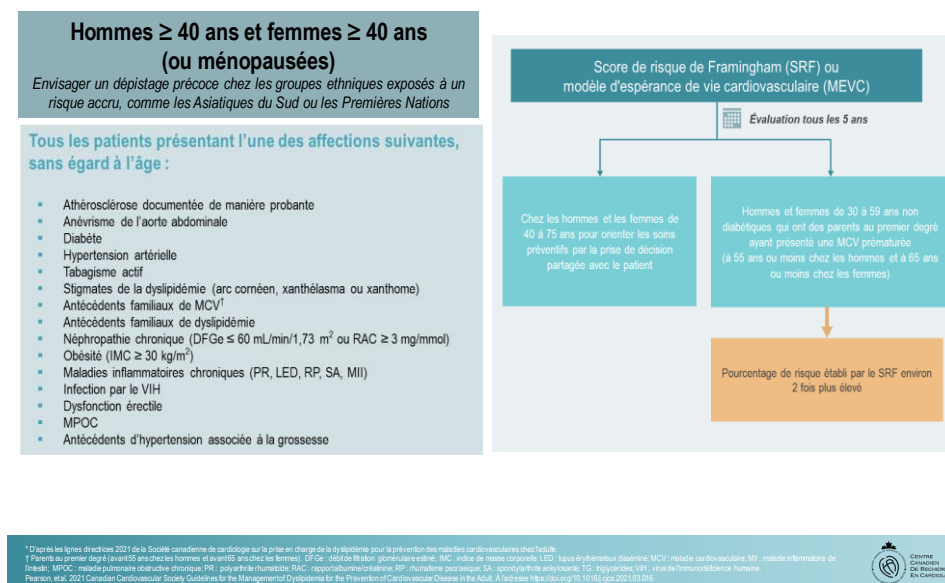
Adapted from Ference BA et al. Eur Heart J. 2017 Apr 24. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.




6



7



8



## NOUVEAU

### Troubles liés à la grossesse - Recommandation

**Complications de grossesse\* associées à un augmentation du risque à vie de présenter :**


- **Facteurs de risque CV**
  - hypertension,
  - diabète de type 2,
  - dyslipidémie (surtout l'hypertriglycédimie et un faible taux de C-HDL),
  - syndrome métabolique et
  - athérosclérose subclinique
- **MCVA manifeste**

- **Chez les femmes qui ont souffert de complications liées à la grossesse, telles que l'hypertension, le diabète gestationnel, la naissance prématurée, la mortinaissance, l'insuffisance pondérale à la naissance ou l'abruptio placentae, il est recommandé de procéder à un dépistage au moyen d'un bilan lipidique à la fin de la période postnatale, car ces femmes présentent un risque plus élevé de MCV et d'AVC prématurés qui se manifestent de 10 à 15 ans après l'accouchement. (Recommandation forte ; preuves de qualité modérée)**
- **Il est recommandé de conseiller les femmes qui présentent l'une de ces complications liées à la grossesse sur le risque accru de MCV au cours de leur vie et de renforcer l'importance de comportements sains. (Recommandation forte ; preuves de faible qualité).**
- **Pour aider à la prise de décision concernant la pharmacothérapie hypolipémiante dans cette population de patients, il est recommandé de privilégier les calculateurs de risque d'âge CV plutôt que d'utiliser les calculatrices de risque à 10 ans. (Forte recommandation ; preuves de faible qualité)**

**L'éclampsie multiplie par deux le risque relatif d'être atteinte de MCVA avant la ménopause.**

\* Les complications de grossesse comprennent l'éclampsie et l'hypertension associée à la grossesse, le diabète gestationnel, le décollement placentaire, l'accouchement prématuré, la mortinaissance et un nourisson de faible poids à la naissance.  
 MCV : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; CV : cardiovasculaire; C-HDL : cholestérol à lipoprotéines de haute densité.  
 Pearson, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. À l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>

9



## Recommandations de dépistage pour les patients en prévention primaire

### Comment dépister la dyslipidémie chez les adultes à risque ?

**Pour tous les patients :**

- Anamnèse et examen physique
- Bilan lipidique standard<sup>1</sup> (CT, C-LDL, C-HDL, C non HDL\*\*, TG)
- Glycémie à jeun ou taux d'HbA<sub>1c</sub>
- DFGe
- Lipoprotéine (a) : une fois dans la vie du patient, au moment du dépistage initial

**Facultatifs :**

- Anamnèse et examen physique
- Apo B
- RAC urinaire (si DFGe < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, hypertension, ou diabète)

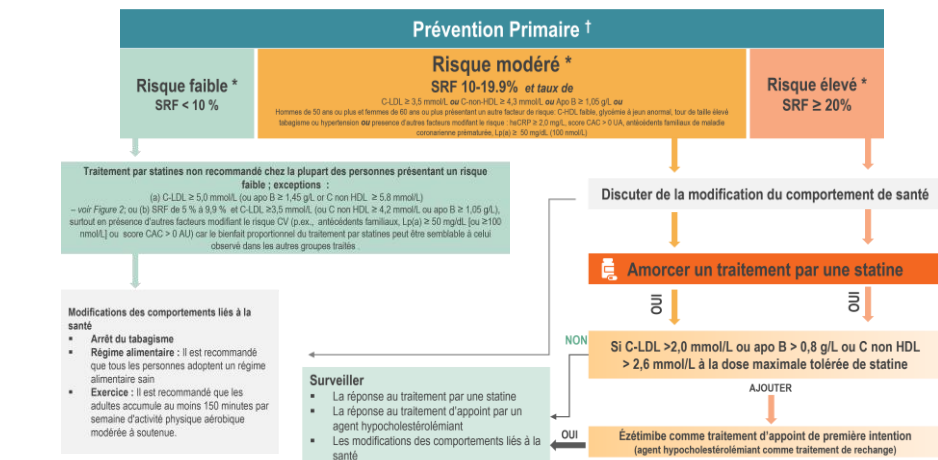
Les lipides peuvent être mesurés à jeun  
(sauf si TGs > 4,5 mmol/L)

**Conseil pratique :**  
 Par rapport aux valeurs lipidiques mesurées à jeun, il y aura un changement minime du taux de C Non HDL, une légère diminution du taux de C-LDL et une légère augmentation des concentrations de triglycérides chez les personnes qui ne sont pas à jeun.

<sup>1</sup>Adapted from the 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult.

10

## Approche de traitement pour les patients en prévention primaire



- Calculer le score de risque de Framingham pour déterminer si un traitement par statine est recommandé.
- Les changements de comportement en matière de santé demeurent la pierre angulaire de la prévention des maladies MCVAS.

Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



11

## NOUVEAU

### C non HDL ou Apo B :

#### Qu'est-ce qui est préférable à des fins de dépistage et de traitement ?

Les taux de C non HDL et d'apo B doivent être utilisés comme principales mesures de laboratoire pour l'instauration d'un traitement par statines lorsque le taux de TG  $\geq 1,5$  mmol/L.

#### Justification :

- Lorsque le taux de TG  $\geq 1,5$  mmol/L, une certaine quantité de cholestérol dans les particules LDL est remplacée par des TG, ce qui favorise la production de particules LDL petites et denses ayant un pouvoir athérogène plus grand. Le dosage du C-LDL est alors moins fiable.
- D'autres particules [p. ex., les VLDL et la lipoprotéine (a)] s'accumulent dans la paroi des artères et favorisent l'athérogénèse.

#### Décision :

- L'évaluation de la concentration totale de toutes les particules athérogènes nécessite une approche plus globale que le seul dosage du C-LDL.
- Le calcul du C non HDL (mesure indirecte) ainsi que le dosage de l'apo B (mesure directe) permettent une évaluation plus précise.

Les taux du C non HDL et de l'apo B semblent supérieurs à celui du C-LDL pour prédire le risque d'événement CV.



#### Analyses de laboratoire au Canada\*

- Le calcul du C non HDL est couramment rapporté sans frais additionnel partout au Canada.
- Le dosage de l'apo B est également disponible en tant qu'analyse de laboratoire couverte dans toutes les provinces, sauf celle de l'Ontario.

- Il est recommandé que pour tout patient présentant des triglycérides  $\geq 1,5$  mmol/L, le C non HDL ou l'apo B soit utilisé au lieu du C-LDL comme paramètre lipidique préféré pour le dépistage. (Recommandation forte ; preuves de haute qualité)

\* Au Canada, l'approche consiste à permettre aux cliniciens d'utiliser le taux de C non HDL ou d'apo B comme paramètre privilégié pour l'évaluation du risque et l'atteinte des cibles thérapeutiques, selon leur degré d'assent avec les deux mesures, la disponibilité du dosage de l'apo B dans leur région et lorsqu'il peut y avoir un problème en raison d'une discordance entre les deux mesures : apo B : apolipoprotéine B ; C-HDL : cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; C-LDL : cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; CV : cardiovasculaire ; TG : triglycérides ; LDL : very low density lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité). Pearson, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. A. Last revised: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>



12

## NOUVEAU

### La Lp(a) peut-elle améliorer la stratification du risque et la gestion de la dyslipidémie ?



- **Il est recommandé de mesurer le taux de Lp(a) une fois dans la vie d'une personne dans le cadre du dépistage initial des lipides.** (*Recommandation forte ; preuves de haute qualité*)
- **Pour tous les patients dans le cadre de la prévention primaire avec un taux de Lp(a)  $\geq 50$  mg/dL (ou  $\geq 100$  nmol/L), il est recommandé de donner plus tôt et plus intensivement des conseils de modification du comportement de santé et de prendre en charge les autres facteurs de risque de MVAS.** (*Forte recommandation ; consensus d'experts*)

1. O'Donoghue ML, Fazio S, Guglielmo RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019;139(12):1463-62. 2. Blitman VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Atorvastatin on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol* 2019;123(4):483-90. 3. Pare G, Chahar A, McDermott M, Alpert SS, Elahi D, Clark R, et al. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation* 2019;139(12):1472-82. 4. Entresson S, Alvarado L, Berglund L. Lipoprotein(a) impacts lifestyle and environmental and medical conditions. *Lipid Res* 2016;57(7):1111-26. 5. C-LDL, cholesterol à lipoprotéines de basse densité. ECGA, essais contrôlés à répartition aléatoire. HF, hypercholestérolémie familiale. Lp(a), lipoprotéine (a). MCV, maladie cardiovasculaire. MCVa, maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Contenu adapté de Pearson, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. A full-text version is available at <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.01.018>.



13

## Score calcique des artères coronaires (CAC) :

### Le CAC ajoute à la prédiction du risque au-delà du FRS

- Les algorithmes classiques d'évaluation du risque d'événements CV athéroscléreux (p. ex., le SRF utilisé au Canada) peuvent conduire à une surestimation ou sous-estimation du risque d'événements CV athéroscléreux et, par conséquent, à une prise en charge mal adaptée des facteurs de risque.
- De plus, la valeur de ces algorithmes pour prédire la présence et le fardeau de l'athérome est faible.
- Plusieurs études cliniques appuient le concept selon lequel une évaluation directe de la présence d'un athérome au moyen de la mesure de la CAC améliore nettement la sélection des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement hypolipémiant.
- Cependant, il est nécessaire de mener de vastes essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo afin de déterminer sa valeur prédictive et la rentabilité de son utilisation au Canada.

### Comment interpréter le CAC

- **CAC = 0 (normale vraie)** a une valeur prédictive négative chez les adultes à faible risque de 95-99% sur 2-5 ans, un taux d'événements de 1,5% sur 10 ans (pas un taux d'événements nul).
- **CAC > 0** confirme la présence de plaque d'athérosclérose, et l'augmentation du score est directement proportionnelle à l'augmentation du risque.
- **CAC > 100** est associé à un risque élevé (>2 %/an) de risque chez les patients avec des antécédents familiaux importants, des facteurs de risque mal contrôlés, une hypercholestérolémie familiale (HF) ou une Lp(a) élevée.

Parth P. et al. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* September 2018, 85 (9) 707-716; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17097>



14



## Prévention primaire : Nouveaux enseignements clés des lignes directrices 2021

	<b>Les changements de comportement en matière de santé restent la pierre angulaire de la prévention des MCVAS</b>
	<b>Renseignez-vous sur les antécédents d'HTA/DM pendant la grossesse lors de l'évaluation du risque</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser le C non HDL (ou apoB) lorsque TG <math>\geq</math> 1,5 mmol/L</li> <li>Mesurer la Lp(a) une fois dans la vie de chaque patient</li> <li>Envisager le CAC chez les patients à risque intermédiaire sans indication claire d'un traitement avec une statine.               <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Tout score supérieur à zéro est anormal.</i></li> </ul> </li> </ul>
	Les preuves continuent de montrer les avantages de maintenir un faible taux de cholestérol tout au long de la vie, à tout âge et à tout niveau de risque.
<b>75+</b>	Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les avantages de la réduction des taux de lipides pour la prévention primaire chez les adultes plus âgés (>75 ans) persistent.

Pearson et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. From: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>

15

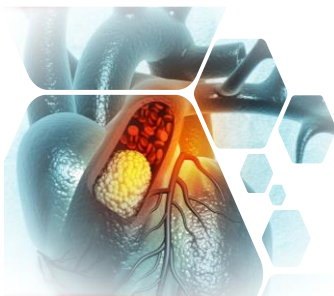




### Mise à jour des lignes directrices de la SCC 2021 : Ce qui est nouveau et pertinent en prévention secondaire

16





## Le seuil de lipides/lipoprotéines le plus approprié pour l'intensification du traitement dans la gestion des dyslipidémies

17



**NOUVEAU**  
*Introduction des seuils de traitement...*

**C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/L**  
**OU**  
**C Non HDL  $\geq 2,4$  mmol/L ou ApoB  $\geq 0,7$  g/L**

18

## Utiliser des statines de haute intensité chez TOUS les patients atteints de MCVAS

- Il est recommandé d'utiliser un traitement par statine de haute intensité en plus des modifications appropriées du comportement de santé pour tous les patients atteints de MCV en prévention secondaire. Pour les patients qui ne tolèrent pas une statine de haute intensité, la dose maximale tolérée de statine est recommandée. (Recommandation forte ; preuves de haute qualité).

### Les statines sont la thérapie principale

Méta-analyse de 27 essais randomisés sur les statines par le Cholesterol Treatment Trialists (n ≈ 175,000)

Chez les patients présentant un risque < 10 % à 5 ans d'événements coronariens majeurs :

Chaque réduction  
de **1 mmol/L** du  
C-LDL



**23 %** de réduction du  
risque d'événements  
coronariens majeurs

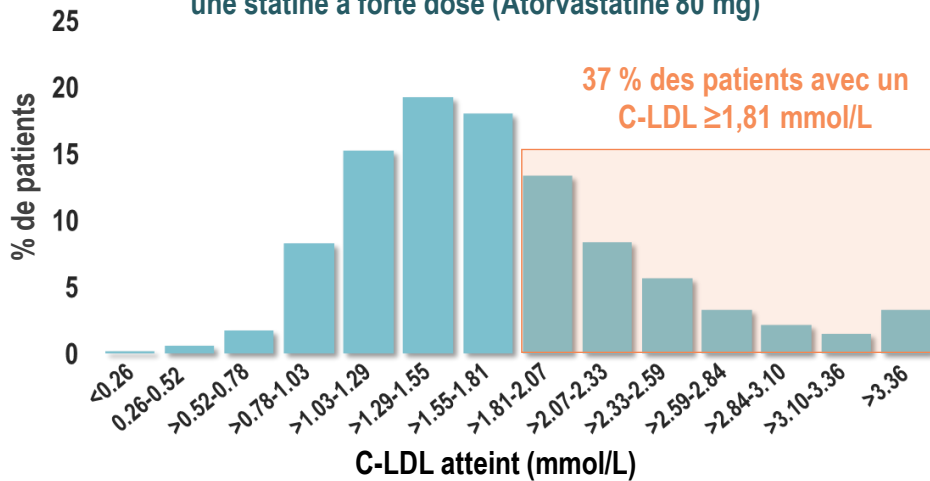
Pearson et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. From: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>  
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Lancet 2012;380:581-590



19

## MAIS ... Toutes les personnes traitées par une statine à forte dose n'atteignent pas le seuil de C-LDL

Distribution des taux de C-LDL à 4 mois chez les patients traités par une statine à forte dose (Atorvastatine 80 mg)

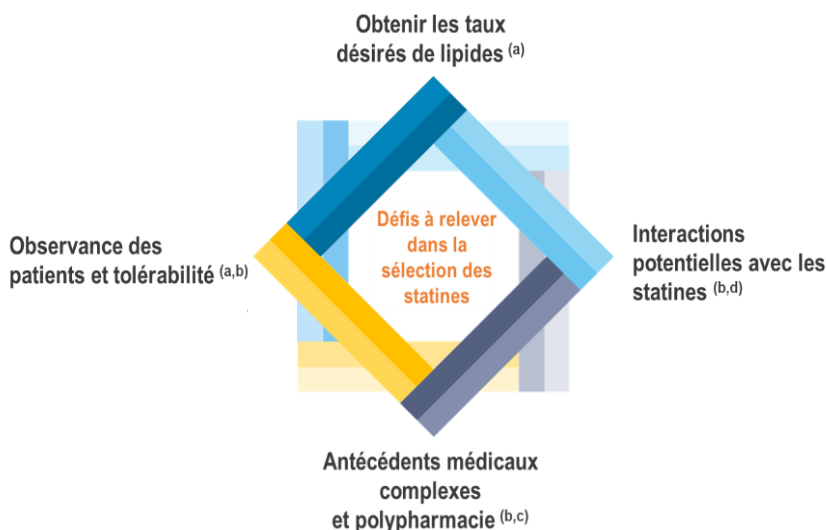


Wiviott et al for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. J Am Coll Cardiol 2005;46:1411-16



20

## Défis à relever dans la sélection des statines



- a. Ansell BJ. J Manag Care Pharm. 2008; 14 (suppl S-3): S9-S15.  
 b. Meade LT. US Pharm. 2007; 32:66-71.  
 c. Vogel G, et al. J Gen Intern Med. 2007; 22(suppl 3): 391-395.  
 d. Ito M, et al. J Clin Lipidol. 2014; 8:69-76.



21

## Effets indésirables rapportés avec les statines



Mach F, et al. Eur Heart J 2018; 39:2526-39



22

## Impact des symptômes musculaires associés aux statines (SMAS)

### Conséquences d'une mauvaise observance du traitement par statine : risque CV accru

Proportion de jours avec des statines (%)	Rapport de risque (IC à 95%) Prévention primaire	Rapport de risque (IC à 95%) Prévention secondaire
<10	1 (référence)	1 (référence)
10-19	1,35 (1,22-1,50)	1,28 (1,18-1,39)
50-59	0,77 (0,67-0,88)	0,69 (0,63-0,76)
>90	0,55 (0,49-0,61)	0,49 (0,46-0,53)

- 75% des patients ont arrêté leur traitement par statine au bout de 2 ans
- Les SMAS sont la raison dominante chez ~60 % des patients

Chodick G et al. Clin Ther 2008;30:2167-79.  
Cohen J et al. Clin Lipidol 2012;6:208-15  
Shalev. Arch. Int Med 2009



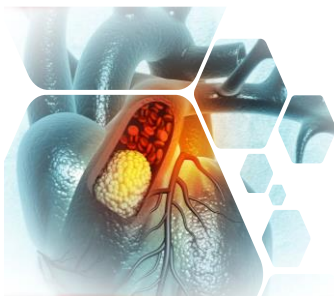
23

**Quelle proportion de patients traités présentent une intolérance globale aux statines?**

1. < 10 %
2. 10-15 %
3. 15-20 %
4. >20 %

Bruckert E et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2005 ;19: 403-414

24



## Le rôle des thérapies non statines dans la réduction des événements liés ou MCVAS

25

### Cas

#### Sonia



#### Historique

- Sonia est une enseignante retraitée de 61 ans
- Elle a des antécédents de :
  - MCAS
  - Accident vasculaire cérébral
  - Dysfonction systolique VG
  - Hypertension artérielle
  - IRC
  - DT2
  - Cholestérol élevé
  - Intolérance aux statines (signalée lors de la visite précédente)



#### Médicaments actuels

- AAS 81 mg OD
- Périndopril 8 mg OD
- Carvédilol 25 mg BID
- Metformine 1 g BID
- Linagliptine 5 mg BID
- Empagliflozine 10 mg OD
- Rosuvastatine 20 mg OD **réduite** à 5 mg OD à la visite précédente
  - Le C-LDL est passé de 2,0 mmol/L à 2,7 mmol/L avec la dose réduite.
- Ézétimibe 10 mg OD (ajouté lors de la visite précédente)



26

## Cas

### Sonia



#### Examen physique

- Tension artérielle : 128/75 mmHg
- Tour de taille : 81 cm
- IMC : 32 kg/m<sup>2</sup>



#### Analyses actuelles

- CT : 3,67 mmol/L
- Triglycérides : 1,16 mmol/L
- C-HDL : 0,98 mmol/L
- C-LDL : 1,96 mmol/L
- A1C : 6,7
- Créatinine : 106,1 umol/L
- DFGe : 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



27

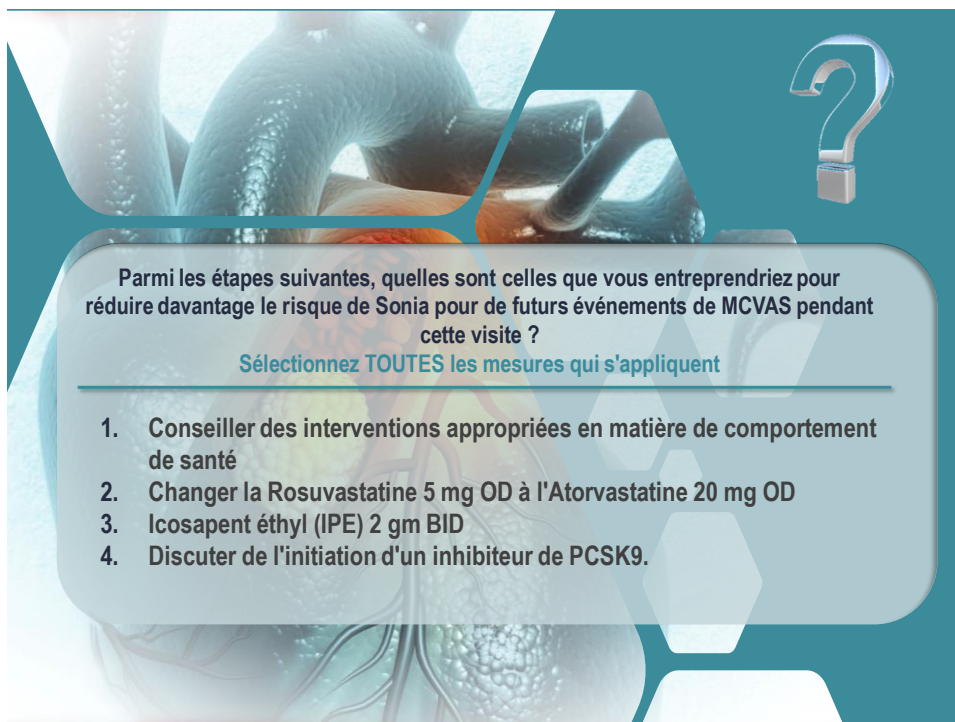
## DISCUSSION

**Quel est le niveau de risque de Sonia ?**

**À quelle fréquence prenez-vous en charge des patients présentant un profil clinique similaire dans votre cabinet ?**



28

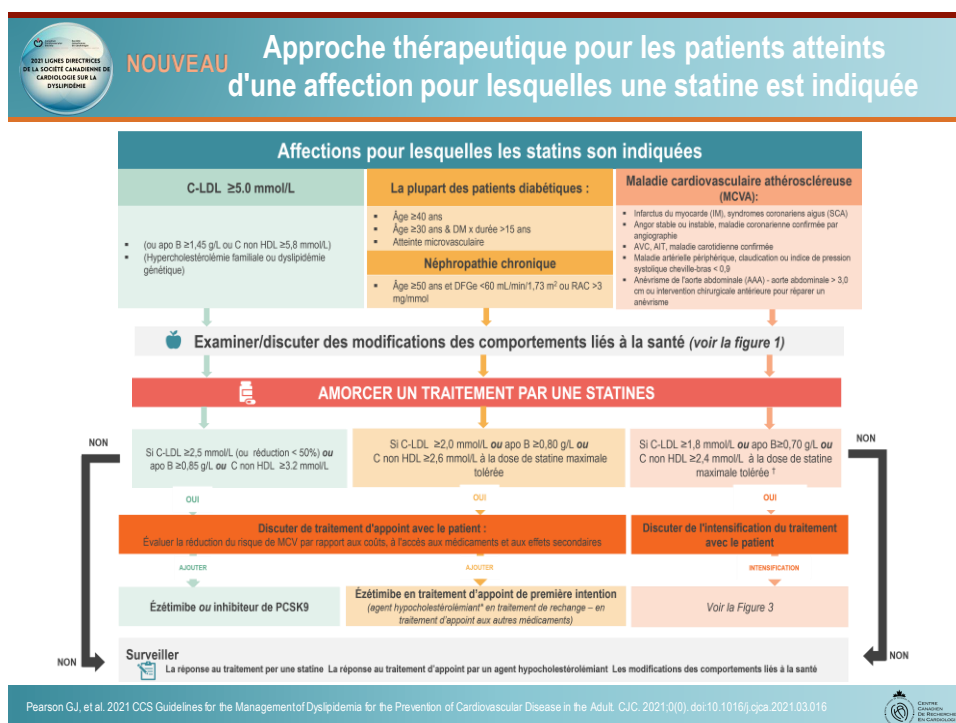


Parmi les étapes suivantes, quelles sont celles que vous entreprendriez pour réduire davantage le risque de Sonia pour de futurs événements de MCVAS pendant cette visite ?

Sélectionnez TOUTES les mesures qui s'appliquent

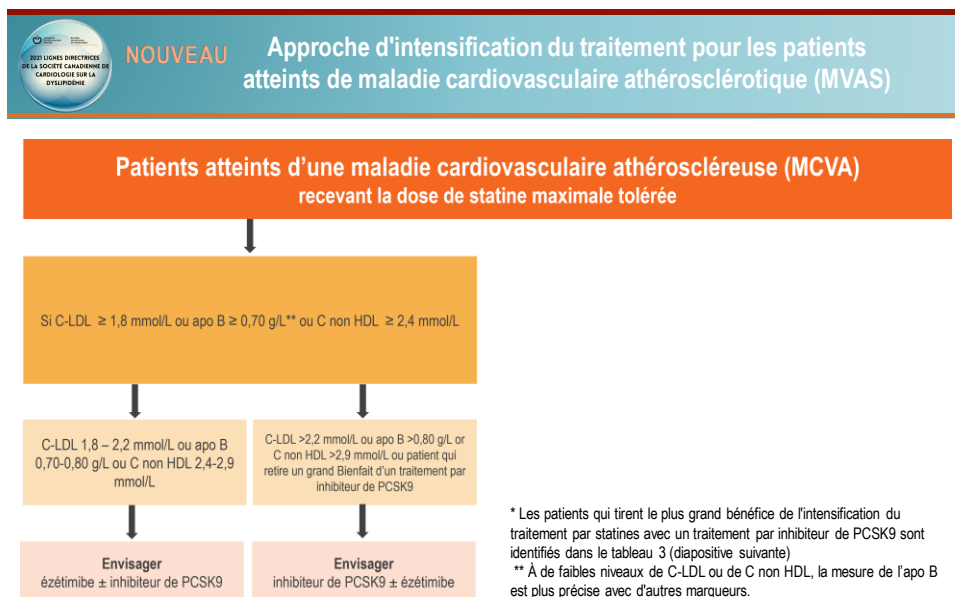
1. Conseiller des interventions appropriées en matière de comportement de santé
2. Changer la Rosuvastatine 5 mg OD à l'Atorvastatine 20 mg OD
3. Icosapent éthyl (IPE) 2 gm BID
4. Discuter de l'initiation d'un inhibiteur de PCSK9.

29



30





Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



31

**Syndrome coronarien aigu récent (SCA) :**

- SCA de référence menant à une hospitalisation jusqu'à 52 semaines après le SCA de référence

**MCVA cliniquement manifeste et l'une des affections suivantes :**

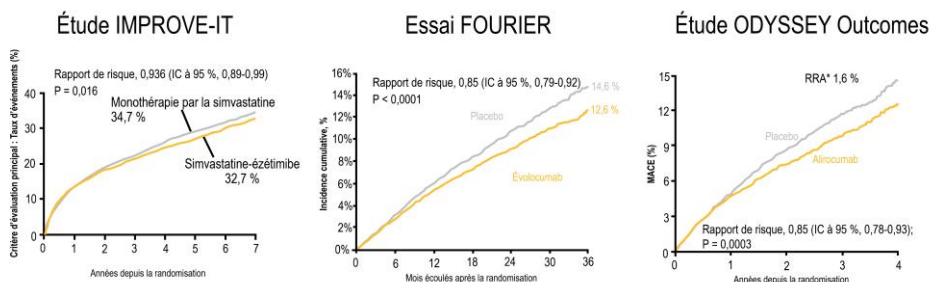
- Diabète ou syndrome métabolique
- Maladie polyvasculaire (maladie vasculaire dans  $\geq 2$  lits artériels)
- MAP symptomatique
- IM récurrent
- IM au cours des 2 dernières années
- Antécédents de PAC
- C-LDL  $\geq 2,6$  mmol/L ou HF hétérozygote
- Lipoprotéine (a)  $\geq 60$  mg/dL (120 nmol/L)

Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



32

## Stratégies non statines pour réduire davantage le C-LDL



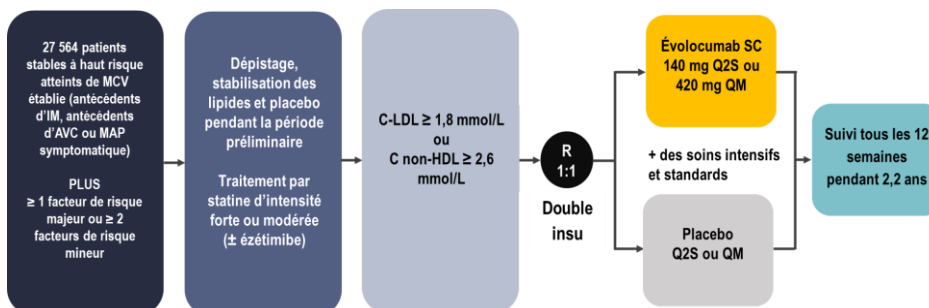
- L'ajout d'ézétimibe au traitement par statine permet d'obtenir une réduction supplémentaire du C-LDL d'environ 20 % et une réduction de 6 % des événements CV.
- Les données des essais cliniques sur l'inhibition de la PCSK9 démontrent l'efficacité et l'innocuité d'une réduction supplémentaire de 60 % du taux de C-LDL en plus du traitement par statine ± ézétimibe, ce qui entraîne une réduction supplémentaire des événements cardiovasculaires. Les bénéfices CV sont proportionnels à la réduction absolue du C-LDL et à la durée du traitement.

Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2015;372:2387-2397  
Sebatine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722  
Schwartz GG, et al. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107



33

## Essai FOURIER Outcomes Évolocumab



- **Critère d'efficacité principal combiné** : décès CV, IM, AVC, hospitalisation pour AI ou revascularisation coronarienne
- **Critère d'efficacité secondaire combiné** : décès CV, IM, AVC

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



34

## Étude ODYSSEY Outcomes Alirocumab

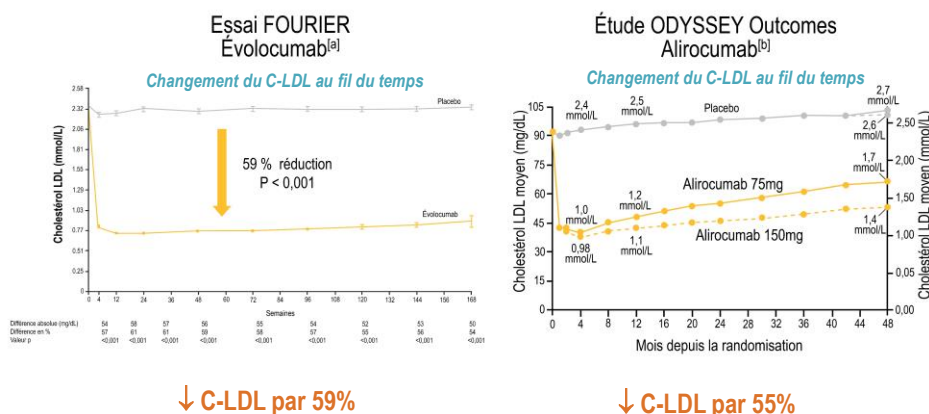
- 18 924 patients atteints de SCA au cours de la première année, MCVAS non stable
- 2 à 16 semaines de traitement optimisé par atorvastatine/rosuvastatine
  - Si C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/L, C non-HDL  $\geq 2,6$  mmol/L ou apoB  $\geq 0,8$  g/L, les patients étaient répartis au hasard à :
    - Alirocumab 75 mg toutes les deux semaines ou un placebo
- Dosage ciblé : 0,6 à 1,3 mmol/L
  - Si C-LDL  $\geq 1,3$  mmol/L  $\rightarrow$  posologie d'alirocumab augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines
  - Si C-LDL  $< 0,4$  mmol/L  $\rightarrow$  médication remplacé par un placebo
- Suivi médian 2,8 ans
  - Sous traitement C-LDL : alirocumab 1,4 mmol/L vs placebo 2,6 mmol/L

Schwartz GG, et al. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107



35

## Les inhibiteurs de la PCSK9 sont efficaces pour abaisser le taux de C-LDL

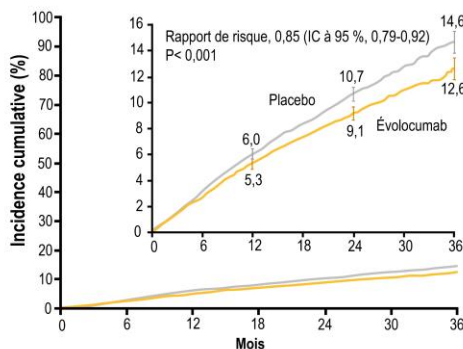


a. Sebatine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722  
 b. Schwartz GG, et al. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107

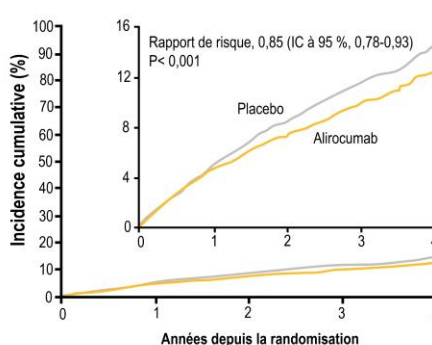


36

## Les inhibiteurs de la PCSK9 réduisent les événements CV

Essai FOURIER Évolocumab<sup>[a]</sup>

MACE : décès d'origine cardiovasculaire, IM, AVC, hospitalisation pour IVC ou revascularisation coronarienne.

Étude ODYSSEY Outcomes Alirocumab<sup>[b]</sup>

MACE : décès d'origine coronarienne, IM non fatal, AVC ischémique ou AI nécessitant une hospitalisation.

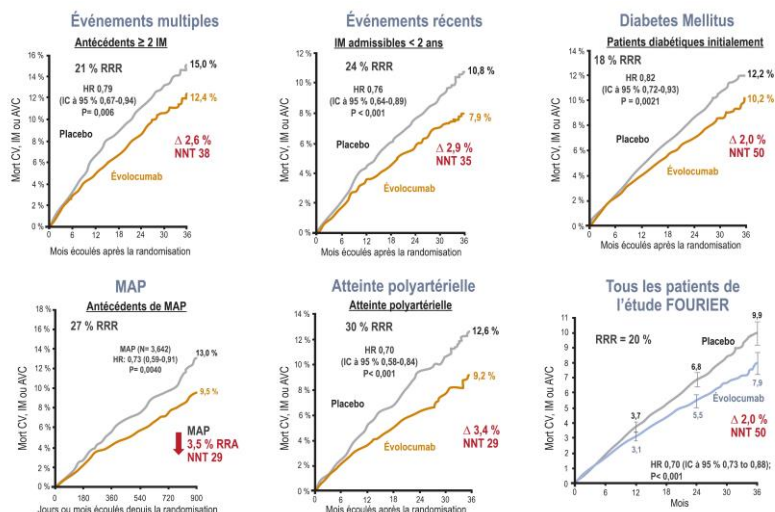
a. Seabain MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722.  
b. Schwartz GG, et al. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107



37

## Essai FOURIER

### Sous-analyse de plusieurs populations de patients à haut risque



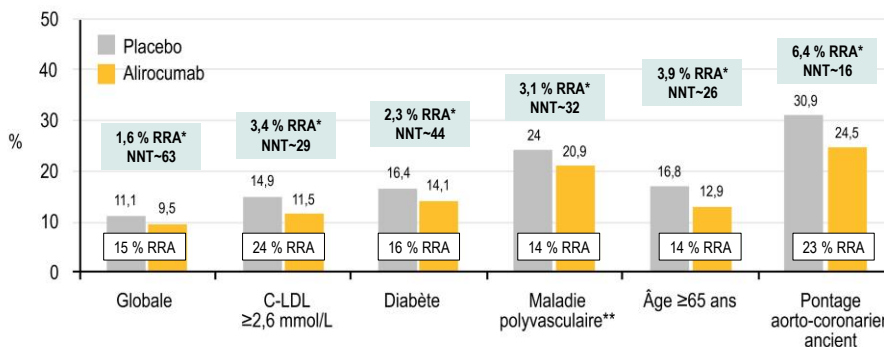
Seabain MS, et al. AHA 2017 Poster



38

## Avantage de l'alirocumab chez les patients à risque élevé

Décès d'une maladie coronarienne, infarctus non fatal, accident vasculaire cérébral ischémique ou angine instable nécessitant une hospitalisation\*.



\*Basé sur l'incidence cumulative ou les estimations de la MC à 3 ans.

\*\*CAD + PAD ± CeVD

Adapted from Schwartz et al N Engl J Med 2018;379:2097-107; Ray et al Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:618-28; Jukema et al J Am Coll Cardiol 2019;74:1167-76; Sinnaeve et al Eur Heart J 2020;41:2248-58; Goodman et al J Am Coll Cardiol 2019;74:1177-86



39



## NOUVEAU

Quand et comment intensifier les thérapies d'abaissement du C-LDL  
Intensification du traitement hypolipidémiant dans les cas cliniques de MCVAS (en plus de la dose maximale tolérée de statine)

Sonia



L'intensification du traitement hypolipidémiant par ézétimibe et/ou un inhibiteur de PCSK9 pour tous les patients atteints de MCV en prévention secondaire chez qui le C-LDL est  $\geq 1,8$  mmol/L (ou le C non HDL  $\geq 2,4$  mmol/L ou l'ApoB  $\geq 0,7$  g/L) à la dose maximale tolérée de statine est recommandée. Si l'ézétimibe est utilisé initialement et que le C-LDL est  $\geq 1,8$  mmol/L (ou le C non HDL  $\geq 2,4$  mmol/L ou l'ApoB  $\geq 0,7$  g/L), un traitement par inhibiteur de PCSK9 est recommandé. (Recommandation forte ; preuves de haute qualité).

**Sonia reçoit une dose maximale de statine tolérée (rosuvastatine 5 mg OD) et ézétimibe 10 mg OD**

Pearson et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. From: <https://www.ccs.ca/guidelines>  
Whitlock et al for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators J Am Coll Cardiol 2005;46:1411-16



40

## Cas

Sonia



### Visite de suivi

- **Vous avez ajouté un inhibiteur de PCSK9**
- Lors de la visite de suivi après deux mois, les analyses des fonctions hépatique et rénale de Sonia étaient stables.
- Le dernier taux de C-LDL de Sonia était de **0,76 mmol/L**.
- **Elle est préoccupée par le fait que son C-LDL est maintenant trop bas.**



41

Le taux de C-LDL de Sonia est de 0,76 mmol/L et elle craint qu'il soit trop bas. Quelle sera votre approche thérapeutique?

1. Arrêter la statine
2. Arrêter l'ézétimibe
3. Arrêtez l'inhibiteur de PCSK9
4. Continuez à prendre tous les médicaments hypolipidémiants

42

## Les inhibiteurs de la PCSK9 sont sûrs

### FOURIER : Évolocumab<sup>(a)</sup>

Critère d'évaluation	Evolocumab (N = 13, 769)	Placebo (N = 13, 756)
Événements indésirables – Nbre de patients, %		
Tous	77.4	77.4
Graves	24.8	24.7
On pense qu'ils sont liés au médicament à l'étude et entraînent l'arrêt du traitement	1.6	1.5
Réaction au point d'injection	2.1	1.6
Réaction allergique	3.1	2.9
Événement d'origine musculaire	5.0	4.8
Rhabdomyolyse	0.1	0.1
Cataracte	1.7	1.8
Cas établi de diabète d'apparition nouvelle	8.1	7.7
Événement neurocognitif	1.6	1.5

### ODYSSEY Outcomes : Alirocumab<sup>(b)</sup>

Variable	Alirocumab (N = 9, 451)	Placebo (N = 9, 443)
Événements indésirables – Nbre de patients, %		
Tous	75.8	77.1
Graves	23.3	24.9
Événement indésirable qui entraîne la mort	1.9	2.4
Événement indésirable qui a entraîné l'arrêt du traitement à l'étude	3.6	3.4
Réaction locale au point d'injection	3.8	2.1
Réaction allergique générale	7.9	7.8
Aggravation du diabète ou complication diabétique parmi les patients atteints de diabète initialement, %	18.8	21.2
Diabète d'apparition nouvelle parmi les patients non diabétiques initialement, %	9.6	10.1
Trouble neurocognitif	1.5	1.8
Maladie hépatique	5.3	5.7
Cataracte	1.3	1.4
AVC hémorragique, établi	< 0.1	0.2

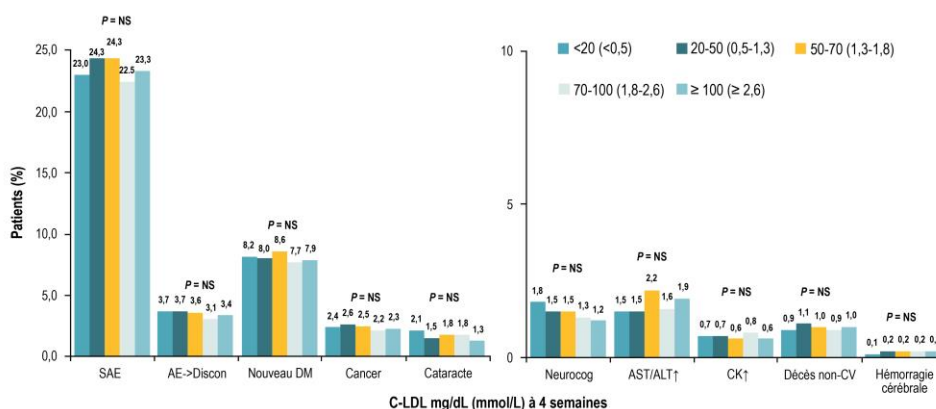
a. Seftine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722.  
b. Schwartz GG, et al. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107



43

Dans l'essai FOURIER, même lorsque le taux de C-LDL était très bas (< 0,5 mmol/L), les paramètres de sécurité étaient similaires pour tous les taux de C-LDL atteints

Événements de sécurité en fonction de la concentration de C-LDL atteinte 4 semaines après la randomisation



- Une analyse secondaire portant sur 25 982 patients de l'essai FOURIER a exploré l'association entre la concentration de C-LDL à 4 semaines et les événements de sécurité préspecifiés sur une période médiane de suivi de 2,2 ans.

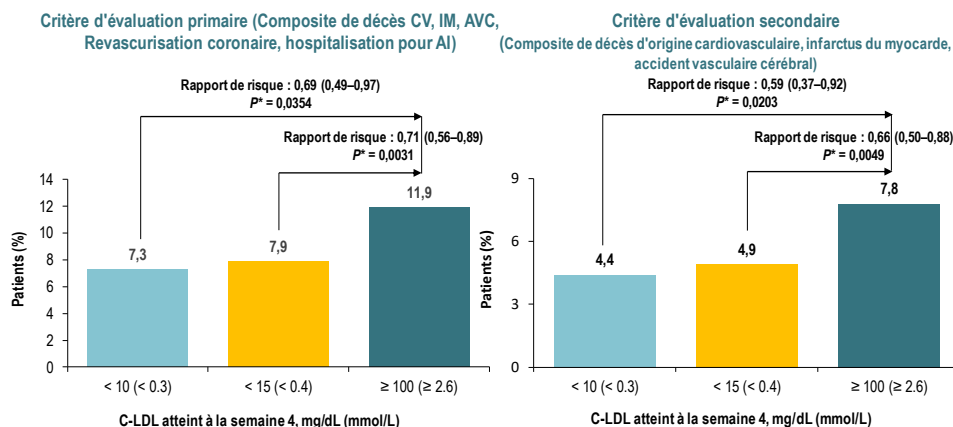
El, événement indésirable; ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; CK, créatine kinase; CV, cardiovasculaire; Decon, abandon; DM, diabète sucré; FOURIER, Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk; Hem, hémorragique; LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité; Neurocog, neurocognitif; NS, non significatif; SAE, événement indésirable grave. Giugliano RP, et al. Lancet. 2017;390:1962-1971.



44



## L'atteinte de taux de C-LDL ultra bas dans l'étude FOURIER a permis de réduire davantage le risque d'événements CV majeurs



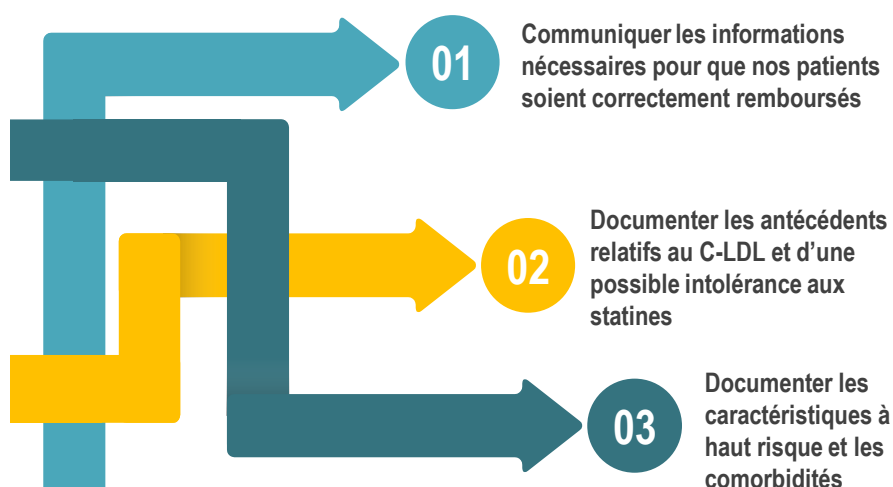
Les événements CV majeurs diminuent progressivement avec la baisse du taux de C-LDL atteint à la semaine 4.

Valeur P par rapport au groupe ayant atteint un LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2,6 mmol/L) à 4 semaines.  
CV, cardiovasculaire ; HR, rapport des risques (hazard ratio) ; LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MI, infarctus du myocarde ; UA, angor instable.  
Gugliano RP, et al. Lancet. 2017;390:1962-1971.



45

## Comment surmonter les obstacles à l'accès aux inhibiteurs de la PCSK9



Baum SJ, et al. Clin Cardiol. 2017;40:243-254



46

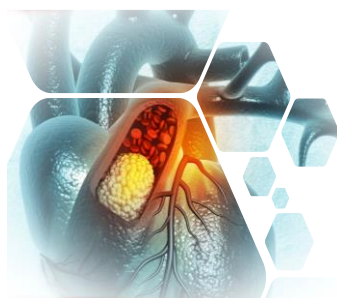
## Stratégies de mise en œuvre des lignes directrices sur les lipides

- Garder les régimes de médicaments simples et fournir des instructions claires au patient.
- Promouvoir l'adhésion et faire appel au soutien de la famille et des soignants, le cas échéant.
- Réduire les obstacles à la prise de médicaments et évaluer souvent l'adhésion.
- Intégrer des outils d'aide à la décision dans les dossiers médicaux électroniques et utiliser la technologie pour identifier les patients à haut risque qui ne reçoivent pas le traitement approprié ou n'atteignent pas les seuils fixés.
- La prise de décision partagée et la communication sont essentielles à l'adhésion au mode de vie et au traitement médicamenteux ainsi qu'au suivi des lipides.
- Communiquer la nature essentielle d'une décision à risque impliquant les preuves, les caractéristiques du patient, le jugement du clinicien et, après avoir entendu les avantages, les risques et les options, l'inclusion de la préférence du patient dans la prise de décision partagée.

Adapted from: [http://jacc.ahajournals.org/clinical/Document/Cholesterol\\_GL\\_Web\\_Supplement.pdf](http://jacc.ahajournals.org/clinical/Document/Cholesterol_GL_Web_Supplement.pdf)  
Grundy SM, et al. Circulation 2019;139(25):e1062-e1143



47




**Les patients en prévention secondaire tirent le plus grand bénéfice de l'intensification du traitement par statine avec l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9.**

48

## Cas

### Frank




#### Historique

- Frank est un superviseur de chantier de 51 ans
- Antécédents de Frank**
  - IM (il y a 4 mois, nécessité d'une endoprothèse dans le l'IVA)
  - IM il y a 5 ans (endoprothèse CD)
  - Hypertension artérielle
  - Prédiabète
  - Cholestérol élevé
- Antécédents familiaux de coronaropathie prématurée**
  - Le père a eu un infarctus à l'âge de 54 ans, nécessitant un pontage coronarien.
  - Le frère a eu un infarctus à l'âge de 47 ans

#### Médicaments actuels


- Aspirine 81 mg OD
- Ticagrelor 90 mg BID
- Losartan 25 mg OD
- Métoprolol 25 mg OD
- Rosuvastatine 40 mg OD
- Régime alimentaire et exercice physique :**
  - Frank suit un régime strict et court sur un tapis roulant pendant au moins 30 minutes par jour.

 CENTRE CANADIEN DE RECHERCHE EN CARDIOLOGIE

49

## Cas

### Frank




#### Examen physique

- Tension artérielle :** 140/92 mmHg
- Tour de taille :** 97 cm
- IMC :** 32 kg/m<sup>2</sup>

#### Analyses actuelles

- CT :** 3,8 mmol/L
- Triglycérides :** 1,01 mmol/L
- C-HDL :** 1,1 mmol/L
- C-LDL :** 2,2 mmol/L
- A1C :** 6,3%
- Lp(a) :** 150 mg/dL
- Hs-CRP :** 3 mg/dL

 CENTRE CANADIEN DE RECHERCHE EN CARDIOLOGIE

50

## DISCUSSION

**À quelle fréquence prenez-vous en charge des patients présentant un profil clinique similaire dans votre cabinet ?**



51

**Quel médicament offrirait à Frank la plus grande réduction absolue du risque ?**

1. Ézétimibe 10 mg OD
2. Inhibiteur de PCSK9
3. Niacine 1000 mg OD
4. Colesevelam 3,75 gm BID

52

**NOUVEAU**

**Les patients en prévention secondaire tirent le plus grand bénéfice de l'intensification de la thérapie par statine avec l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9**

**Frank**

**Syndrôme coronarien aigu récent (SCA) :**

- SCA de référence menant à une hospitalisation jusqu'à 52 semaines après le SCA de référence

**MCVA cliniquement manifeste et l'une des affections suivantes :**

- Diabète ou syndrome métabolique
- Maladie polyvasculaire (maladie vasculaire dans  $\geq 2$  lits artériels)
- MAP symptomatique
- IM récurrent
- IM au cours des 2 dernières années
- Antécédents de PAC
- C-LDL  $\geq 2,6$  mmol/L ou HF hétérozygote
- Lipoprotéine (a)  $\geq 60$  mg/dL (120 nmol/L)

L'intensification du traitement hypolipémié avec un inhibiteur de PCSK9 (évolocumab ou alirocumab) - avec ou sans l'ajout d'ézétimibe - pour les patients en prévention CV secondaire dont il est démontré qu'ils tirent le plus grand bénéfice d'un traitement par inhibiteur de PCSK9 et chez qui le C-LDL demeure  $\geq 1,8$  mmol/L (ou le C Non HDL  $\geq 2,4$  mmol/L ou l'ApoB  $\geq 0,7$  g/L) est recommandée à la dose maximale tolérée de statine.

(Recommandation forte ; preuves de qualité modérée)

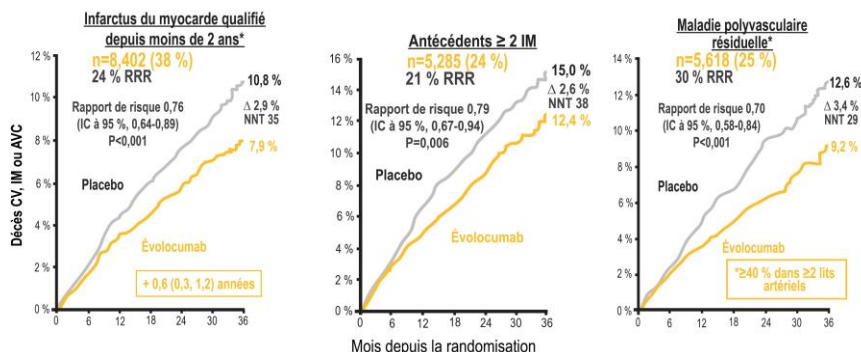
Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



53

## Avantage de l'évolocumab dans les sous-groupes d'IM à risque élevé

**N=22 351 avec IM antérieur → médiane ~3 (1, 7) ans auparavant.**



**Patients ayant subi un IM avec  $\geq 1$  caractéristique à haut risque :**

**RAR<sub>5 ans</sub> estimé = 5% ou NNT<sub>5 ans</sub> ~20**

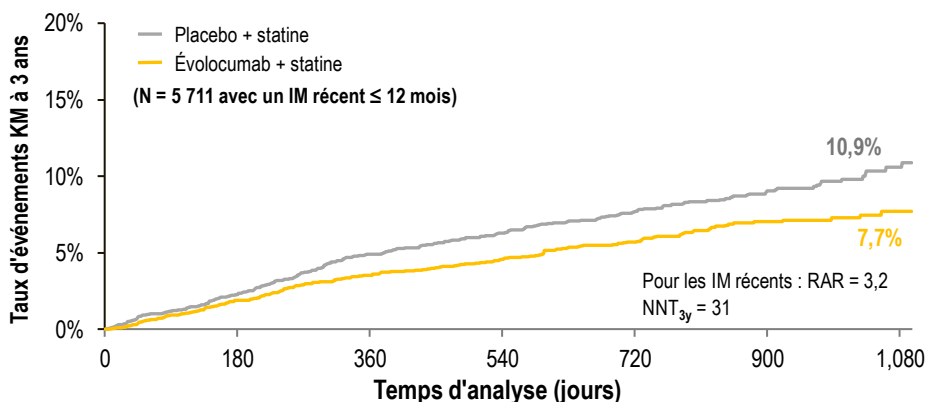
Sabatine et al Circulation 2018;138:755-66



54

Dans une sous-analyse FOURIER, les patients traités par évolocumab dans un délai d'un an après leur dernier infarctus ont présenté une réduction du risque de 25 %

### Critère d'évaluation secondaire clé (Composite de décès CV, IM ou AVC)

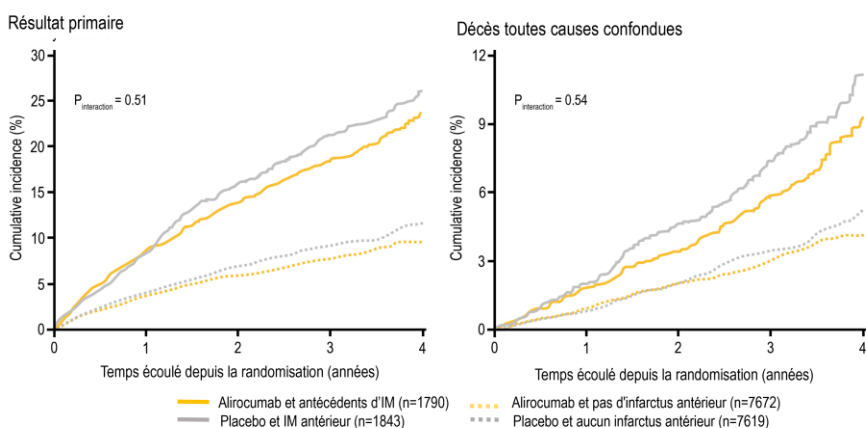


L'IM à distance est > 12 mois ; ARR = 1,3 %. Les patients ont reçu un traitement de fond à base de statines, 77 % dans le groupe des IM récents et 69 % dans le groupe des IM à distance étant sous statines de haute intensité.  
RAR = réduction du risque absolu ; IC = intervalle de confiance ; CV = cardiovasculaire ; HR = hazard ratio ; KM = Kaplan-Meier ; MI = infarctus du myocarde.  
Gencer B, et al. JAMA Cardiol. 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882.



55

Dans une sous-analyse Odyssey, les patients présentant un SCA récent, un antécédent d'IM étaient associés à un risque CV plus élevé et à une plus grande réduction du risque absolu avec le traitement par l'alirocumab



Chen-En Chiang et al. J Am Coll Cardiol 2021; 77:8-8.



56

Frank



## Cas

### Visite de suivi

- Vous avez ajouté un inhibiteur de la PCSK9
  - Soulignez à nouveau les avantages de l'adhésion de Frank à des choix de vie sains.
  - Le taux de C-LDL le plus récent de Frank était de 0,7 mmol/L
- Les patients ayant subi un infarctus récent ont un risque plus élevé d'événements CV et présentent des RAR plus importants avec les inhibiteurs de PCSK9 que ceux ayant subi un infarctus plus ancien.
  - Les patients ayant subi un IM récent ont un risque de base plus élevé et présentent une réduction du risque relatif similaire avec les inhibiteurs de PCSK9.
  - Ces résultats supportent les recommandations de la SCC de 2021 qui suggèrent une réduction agressive des taux de C-LDL chez les patients à très haut risque, comme ceux ayant subi un IM récent.

RAR : Réduction du risque absolu



57

## Prévention secondaire :

### Nouveaux points importants à retenir des lignes directrices de 2021

- Le seuil de C-LDL de 1,8 mmol/L pour l'intensification du traitement hypolipidémiant avec des médicaments non statine en prévention secondaire est souligné.
- Chez les patients à très haut risque avec un C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/L, l'intensification avec l'inhibiteur de PCSK9 est particulièrement recommandée avec ou sans ézétimibe. Le tableau 3 (Patients en prévention secondaire qui tirent le plus grand bénéfice de l'intensification du traitement par statine avec l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9) des lignes directrices donne des précisions sur les groupes de patients à très haut risque.
- Pour les autres patients atteints de MVAS, l'ézétimibe est recommandé en premier lieu, sauf si le patient présente un C-LDL  $> 2,2$  mmol/L, auquel cas "il peut être préférable d'envisager un PCSK9i en deuxième intention" (c'est-à-dire après une statine).
- Un traitement hypolipidémiant supplémentaire à base d'ézétimibe et de PCSK9i peut également être envisagé pour les patients atteints de MVAS ayant un C-LDL  $> 1,8$  mmol, en particulier pour les patients considérés comme présentant un risque élevé d'événements récurrents de MVAS.
- Il n'y a pas de risque lorsque le taux de C-LDL est très bas et il n'est donc pas nécessaire de réduire le traitement hypolipidémiant (un faible taux de C-LDL est sans danger).

Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



58



## Résumé du programme

- Chez les patients à risque d'événements CV, la réduction du C-LDL reste la priorité absolue.
- Le C-LDL est le facteur de risque le plus modifiable dans le risque CV, et le fait de ne pas atteindre les seuils de C-LDL recommandés par les lignes directrices est un élément clé du risque continu.
- Des seuils plus bas pour l'intensification du traitement ont maintenant été recommandés et, par conséquent, des options supplémentaires de réduction du C-LDL sont nécessaires.
- Les données des essais cliniques avec les inhibiteurs de PCSK9 démontrent l'efficacité et l'innocuité d'une réduction supplémentaire de 60 % du C-LDL en plus du traitement par statine ± ézétimibe, ce qui entraîne une réduction supplémentaire de la MACE.

Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



59

## QUESTIONS ET RÉPONSES ET DISCUSSION



60



61

## Score de Calcium des Artères Coronaires (CAC): *Le CAC ajoute à la prédiction du risque au-delà du FRS*

- Le test du calcium des artères coronaires est utile pour diagnostiquer une maladie coronarienne subclinique et pour prédire le risque d'événements cardiovasculaires futurs et de décès.
- Étant donné la valeur prédictive négative élevée du test, il peut également servir à reclasser le risque chez les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque traditionnels. **Le CAC ajoute à la prédiction du risque au-delà du FRS.**
- Avec la prise de décision partagée, des scores calciques élevés peuvent guider l'initiation d'une thérapie par statine ou aspirine.
- Il n'est pas recommandé de répéter le test CAC.

### Comment interpréter le CAC

- **CAC = 0** ((normal vrai) a une valeur prédictive négative chez les adultes à faible risque de 95-99% sur 2-5 ans, un taux d'événements de 1,5% sur 10 ans (pas un taux nul d'événements).
- **CAC > 0** confirme la présence d'une plaque athérosclérotique et l'augmentation des scores est directement proportionnelle à l'augmentation du risque.
- **CAC > 100** est associé à un risque élevé (>2% de risque annuel).
- **Même si CAC = 0**, les patients présentant des antécédents familiaux importants, des facteurs de risque mal contrôlés, une hypercholestérolémie familiale (FH) ou une Lp(a) élevée doivent envisager un traitement.

Parth P. et al; Cleveland Clinic Journal of Medicine September 2018, 85 (9) 707-716; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17097>



62

## Impact du CAC sur la stratification du risque au-delà du FRS

### Peut reclasser le risque d'ASCVD entre 7,5 et 19,9%

Utilisation des estimations du risque ASCVD sur 10 ans et du score CAC (Calcium des Artères Coronaires) pour guider le traitement				
Estimation du risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (ASCVD) à 10 ans du patient				
	<5%	5-7.5%	>7.5-19.9%	>20%
Utilisation de la seule estimation du risque ASCVD	Statine non recommandée	Envisager statine dans certains groupes*	Statine recommandée*	Statine recommandée*
Utilisation de la seule estimation du risque ASCVD + CAC				
Si le score CAC = 0	Statine non recommandée	Statine non recommandée	Statine non recommandée	Statine recommandée
Si le score CAC > 0	Statine non recommandée	Envisager une statine	Statine recommandée	Statine recommandée
Le score CAC modifie-t-il le plan de traitement ?	X CAC n'est pas efficace pour cette population	✓ CAC peut reclasser le risque à la hausse ou à la baisse	✓ CAC peut reclasser le risque à la hausse ou à la baisse	X CAC n'est pas efficace pour cette population

\* After risk discussion  
Modified from: Greenland et al JACC 2018; 72(4): 434 - 47



63

## NOUVEAU

### Le CAC et la décision de traitement

- Le dépistage du CAC par tomographie assistée par ordinateur peut être envisagé pour les adultes asymptomatiques  $\geq 40$  ans et il est suggéré pour ceux à risque intermédiaire (FRS 10%-20%) pour lesquels les décisions thérapeutiques sont incertaines. (Forte recommandation; Preuve de Qualité Moyenne)
- Le dépistage du CAC par tomographie assistée par ordinateur ne doit pas être effectué pour : (1) les individus à haut risque ; (2) les patients recevant un traitement à la statine ; ou (3) les adultes les plus asymptomatiques et à faible risque. (Forte Recommandation ; Preuve de Qualité Moyenne)
- Le dépistage du CAC peut être envisagé pour un sous-ensemble d'individus à faible risque > 40 ans ayant des antécédents familiaux d'ASCVD prématurée (hommes < 55 ans ; femmes  $\leq$  65 ans) en plus d'identifier les causes génétiques connues de la coronaropathie telles qu'un taux élevé de Lp(a) ou FH où dans ce cas il est suggéré. (Faible Recommandation; Preuve de Basse qualité)



#### Tests de laboratoire au Canada

- Les tests CAC ne sont pas uniformément disponibles ou uniformément financés au Canada à l'heure actuelle

ASCVD, maladie cardiovasculaire athérosclérotique ; AU, unités Agatston ; CAC, calcium des artères coronaires ; CV, cardiovasculaire ; FH, hypercholestérolémie familiale ; FRS, score de risque de Framingham ; Lp(a), lipoprotéine a ; MI, infarctus du myocarde ; ECR, essais contrôlés randomisés.



Pearson et al. 2021 Lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de la dyslipidémie pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez l'adulte. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>



64

## Cibles x Seuils

### Clarification de la terminologie

 <b>CIBLES</b>	<b>SEUIL</b> 
<p>pour la réduction du C-LDL en réponse à un traitement sont définis par des réponses en pourcentage</p>	<p>Une valeur spécifique du C-LDL (ou du C non HDL) à laquelle ou au-dessus de laquelle les cliniciens doivent envisager de commencer ou d'intensifier le traitement</p>

Grundy SM, et al. J AM Coll Cardiol. 2019; 73:e285-e350



65

## Cibles x Seuils de Thérapie

- Les ECR identifient des seuils d'initiation d'un traitement hypolipédiant intensifié en prévention secondaire.
- Aucune preuve directe provenant d'ECR (ou d'autres recherches) pour toutes cibles spécifiques.
- Aucune preuve de l'argument souvent cité selon lequel des objectifs plutôt que des seuils entraîneraient une meilleure mise en œuvre de la thérapie hypolipédiant intensifiée dans la prévention secondaire.
- Effet négatif potentiel des cibles, car elles peuvent conduire à un ajustement de la dose et à des niveaux de C-LDL plus élevés.
- Possibilité d'un algorithme plus compliqué dans la pratique clinique lorsque l'on poursuit des cibles.
- Imprécision du calcul du C-LDL pour les faibles concentrations de C-LDL.

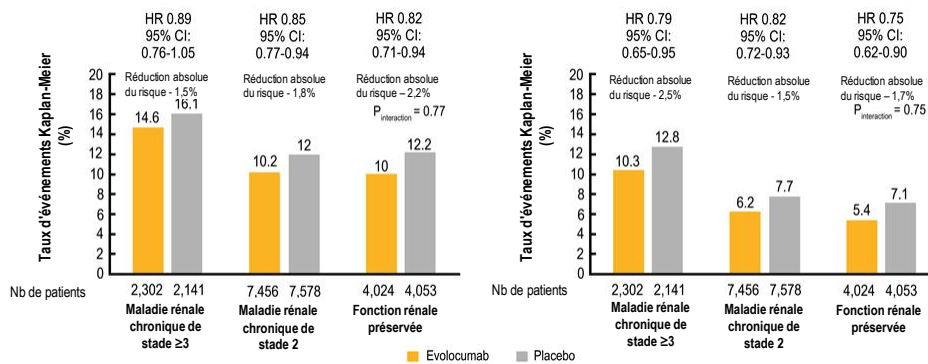
Pearson GJ, et al. 2021 CCS Lignes directrices 2021 de la SCC sur la prise en charge de la dyslipidémie pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez l'adulte. CJC. 2021;0(0). doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016



66

## Essai de FOURIER

### Efficacité de l'Evolocumab chez les patients atteints de CKD



Les taux d'événements de Kaplan-Meier à 30 mois sont indiqués en fonction du groupe de traitement, le placebo étant en gris et l'evolocumab en orange

Chaytan DM, et al. J AM Coll Cardiol. 2019;73:2961-2970

