

Traitement de la dyslipidémie : Quoi de neuf en 2021

- **Luc Trudeau, MD, FRCPC**
- Centre de prévention cardiovasculaire
 - Hôpital général juif
- Professeur adjoint de Médecine
 - Université McGill



Hôpital général juif
Jewish General Hospital



Divulgations: conflits d'intérêts potentiels

- Conférencier: Amgen, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Novartis, Servier, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, HLS Therapeutics
- Comités consultatifs: Amgen, Aspen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, HLS Therapeutics, Janssen, Eli Lilly, JAMP Pharma
- Recherche commanditée: Bayer, Novartis, Idorsia

Cas clinique 2 :

C-LDL élevé: est-ce une maladie génétique ?

Objectifs :

- Reconnaître une hypercholestérolémie familiale.**
- Sélectionner les traitements appropriés.**

♀, 44 ans, née au Moyen-Orient

Père est décédé à 48 ans d'un infarctus du myocarde

Patiente dépistée pour FH (2018):

- C-total = 11,21 mmol/L**
- C-LDL = 9,01 mmol/L**
- Apo-B = 2,39 mmol/L**

Pas de xanthelasma, xanthome ou arc cornéen. Pas de claudication ou histoire de symptôme neurologique.

Se présente à la salle d'urgence pour angine instable; PAC's x 4

2019 : atorvastatine 80 mg + ezetimibe 10 mg → C-total = 5.52 et C-LDL= 3.77 mmol/L

Quel est le critère diagnostique le plus important pour diagnostiquer une HFHe?

1- Une histoire familiale positive

2- La présence de xanthomes/arc cornéen

3- Le niveau de cholestérol LDL

4- Le niveau de cholestérol total

5- Présenter une mutation au niveau LDLR, apoB ou PCSK9

6- Avoir subi un évènement cardiovasculaire à un âge précoce

Hypercholestérolémie familiale (HF)



- ~1 personne sur 200 à 1 personne sur 500 à l'échelle mondiale^{1,2}
 - Récente prévalence estimée : 1:250³
- Un allèle muté¹
- CT : 9 à 13 mmol/L⁴
- C-LDL habituellement 5 à 10 mmol/L^{1,5}
- Premières crises cardiaques souvent signalées chez une personne dans la trentaine⁶

- ~1 personne sur 1 000 000 à l'échelle mondiale¹
- 2 allèles mutés (vrais homozygotes ou hétérozygotes composites)^{1,7}
- CT : > 13 à > 26 mmol/L¹
- C-LDL : > 13 mmol/L^{5,7,8}
- Activité des R-LDL absente ou dysfonctionnelle⁴
- Crises cardiaques durant l'enfance⁶

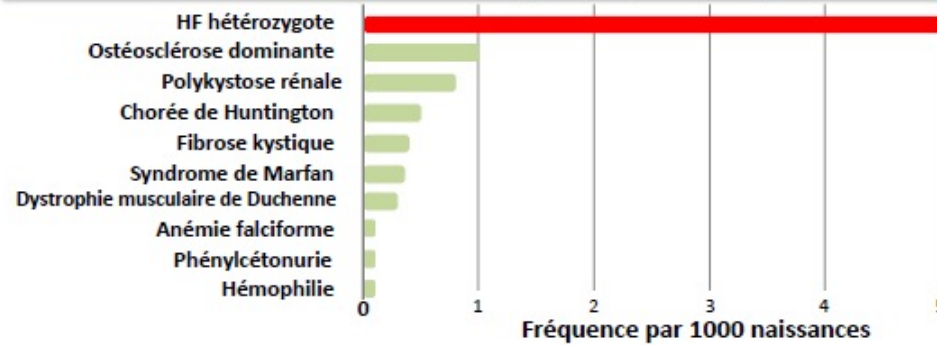
Le diagnostic de l'HFHo définie à l'échelle moléculaire est important, car les deux parents et tous les enfants d'un patient atteint de l'HFHo seront des porteurs hétérozygotes¹

C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CT = cholestérol total; HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote; R-LDL = récepteurs des lipoprotéines de faible densité.

1. Rader DJ, et al. In: Longo DL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol II. 18th ed. 2012:3145-3161. 2. Nordestgaard BG, et al. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490a. 3. de Ferranti SD, et al. *Circulation*. 2016;133:1067-1072. 4. NCEP. *Circulation*. 2002;106:3143-3421. 5. Robinson JG. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:139-149. 6. Goldstein JL, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:431-438. 7. Raal FJ, et al. *Atherosclerosis*. 2012;223:262-268. 8. Sjouke B, et al. *Eur Heart J*. 2015;36:560-565.

Hypercholestérolémie Familiale

L'HF est l'un des désordres génétiques les plus communs



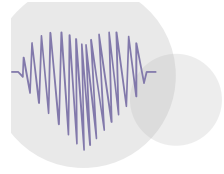
Nordestgaard B G et al. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490

- Génétique, désordre autosomique co-dominant¹
- Généralement due à des mutations dans le gène du récepteur des LDL^{2,3}
 - > 1800 mutations
 - Prévalence: 1 sur 250 individus
 - Au moins 143,000 patients au Canada, avec moins de 10% des patients diagnostiqués

1. Marais AD. *Clin Biochem Rev.* 2004;25:49-68.

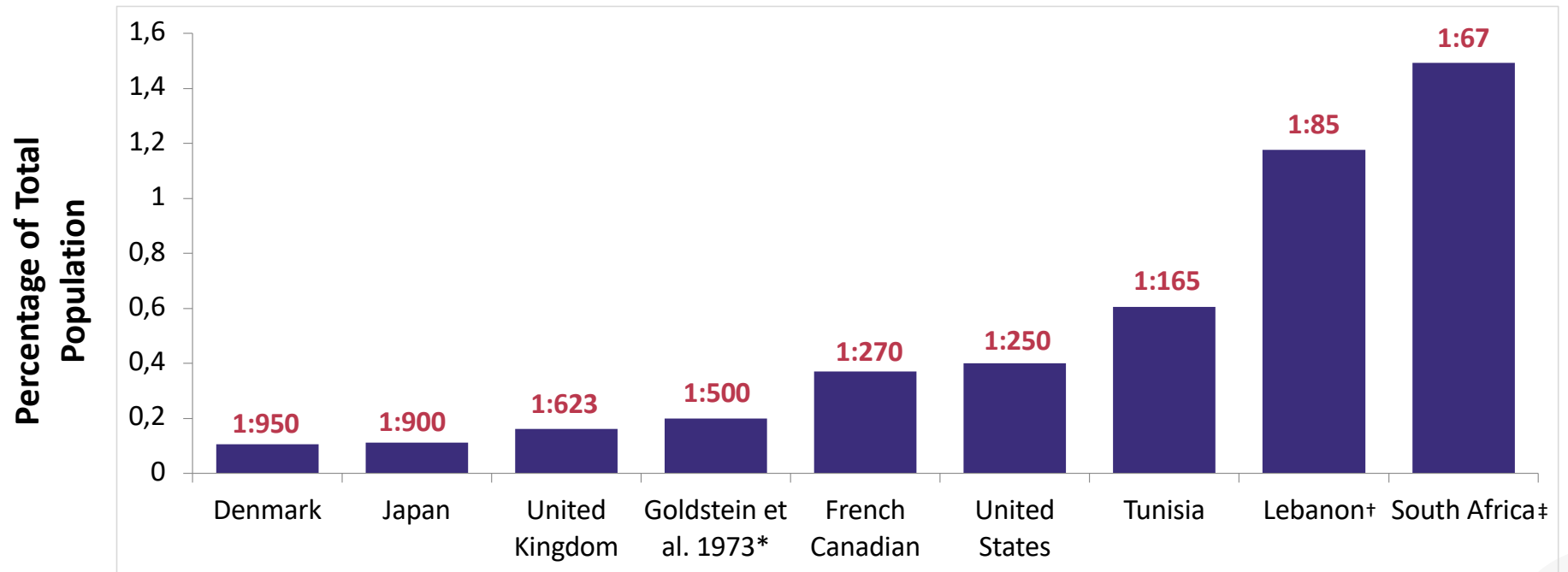
2. Mahley RW, et al. In: *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology.* 2008.

3. Rader DJ, et al. *J Clin Invest.* 2003;111:1795-1803.



HeFH: Prévalence chez diverses populations

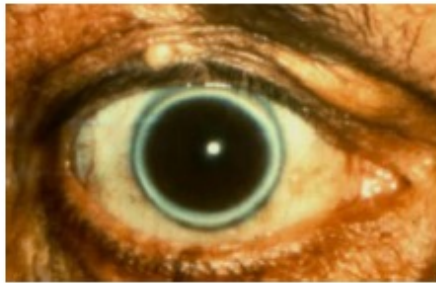
Estimated Frequency of HeFH by Geographic Location¹⁻³



* Commonly reported prevalence, patient population from Seattle, WA, United States.² † HeFH prevalence for the Christian Lebanese population. ‡ HeFH prevalence of Ashkenazi Jews in South Africa. HeFH=heterozygous familial hypercholesterolemia.

1. de Ferranti SD et al. *Circulation*. 2016;133:1067-72. 2. Austin MA et al. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407-20. 3. Goldstein JL et al. *J Clin Invest*. 1973;52:1544-68.

Manifestations cliniques



Arc cornéen



Xanthomes dans les tendons d'Achille



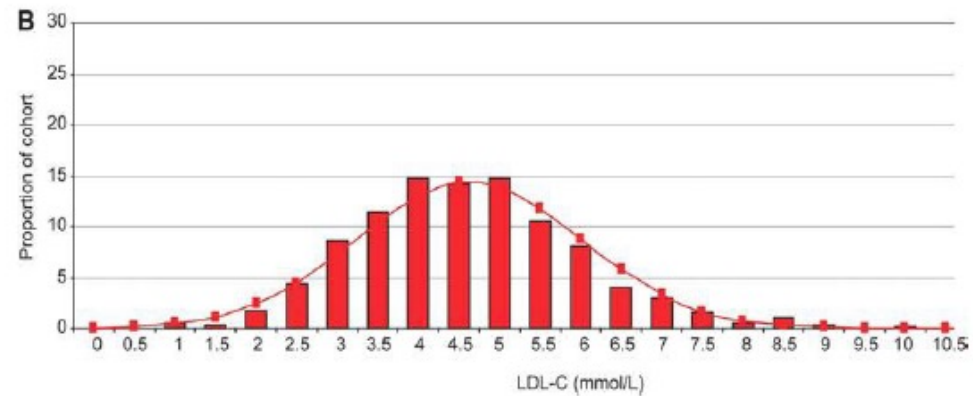
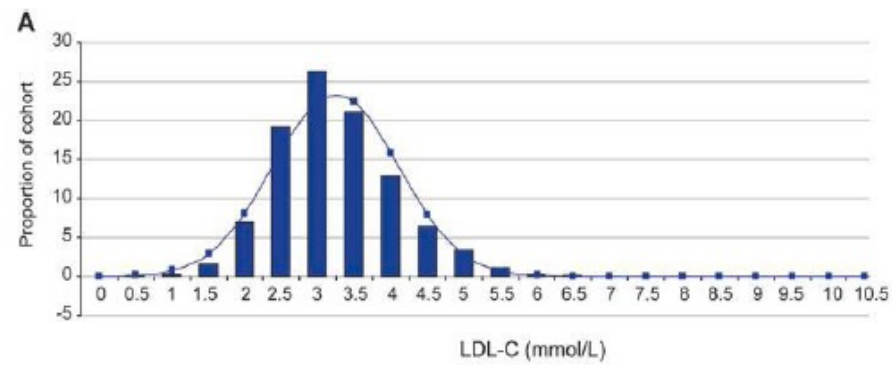
Xanthomes au niveau des tendons de l'extenseur des doigts



Xanthelasma bilatéraux

Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(12):1471-81.

LDL-C distributions in FH and the general population



La base de données comporte des algorithmes intégrés permettant de générer un score pour les critères FH les plus courants (Simon-Broome, Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), définition canadienne).

Critère Simon Broome pour le diagnostic clinique de l'hypercholestérolémie familiale (HF)

Description	Critère
Présence d'une mutation génétique causant l'HF (gènes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i>)	Définitif
LDL-C > 4.9 mmol/L chez l'adulte (> 4.0 mmol/L chez l'enfant de moins de 16 ans) ou Cholestérol total > 7.5 mmol/L chez l'adulte (> 6.7 mmol/L chez l'enfant de moins de 16 ans)	Xanthomes tendineux ou évidence de ces signes chez un apparenté de 1er ou 2eme degré. Définitif
LDL-C > 4.9 mmol/L chez l'adulte (> 4.0 mmol/L chez l'enfant de moins de 16 ans) ou Cholestérol total > 7.5 mmol/L chez l'adulte (> 6.7 mmol/L chez l'enfant de moins de 16 ans)	Histoire familiale d'infarctus du myocarde avant l'âge de 50 ans pour un apparenté au 2eme degré ou avant l'âge de 60 ans pour un apparenté au 1er degré Possible
	Histoire familiale de niveaux élevés de cholestérol total > 7.5 mmol/L chez un apparenté de 1er ou 2eme degré ou > 6.7 mmol/L chez un enfant de moins de 16 ans

Adapté de *Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ 1991;303:893-6.*

Critère Dutch Lipid Clinic Network pour le diagnostic clinique d'hypercholestérolémie familiale (HF)

Groupe 1: Histoire familiale

- Apparenté de 1er degré avec maladie vasculaire et coronarienne prématurée (avant 55 ans chez l'homme, 60 ans chez la femme) **1 point**
- ou**
- Apparenté de 1er degré avec LDL-C > 95th percentile

- Apparenté de 1er degré avec des xanthomes tendineux et/ou des arcs cornéens **2 points**
- ou**
- Enfant de moins de 18 ans avec LDL-C > 95th percentile

Groupe 2: Histoire clinique

- Patient avec maladie coronarienne prématurée (avant 55 ans chez l'homme, 60 ans chez la femme) **2 points**
- Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique (avant 55 ans chez l'homme, 60 ans chez la femme) **1 point**

Groupe 3: Examen physique

- Xanthomes tendineux **6 points**
- Arcus cornéens présents avant 45 ans **4 points**

Groupe 4: Analyses de laboratoire

- LDL-C > 8.5 mmol/L **8 points**
- LDL-C 6.5 - 8.50 mmol/L **5 points**
- LDL-C 5.0 - 6.49 mmol/L **3 points**
- LDL-C 4.0 - 4.99 mmol/L **1 point**

Groupe 5: Analyse de l'ADN

- Mutation génétique fonctionnelle connue pour être responsable de l'HF **8 points**

DIAGNOSTIC d'HF

- **Définitif** **9 points ou plus**
- **Probable** **6-8 points**
- **Possible** **3-5 points**

Le score le plus élevé par groupe doit être appliqué

Adapté de *World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia - Report of a Second WHO Consultation. Geneva, Switzerland 1999.*

Mise en place d'un test génétique d'HF

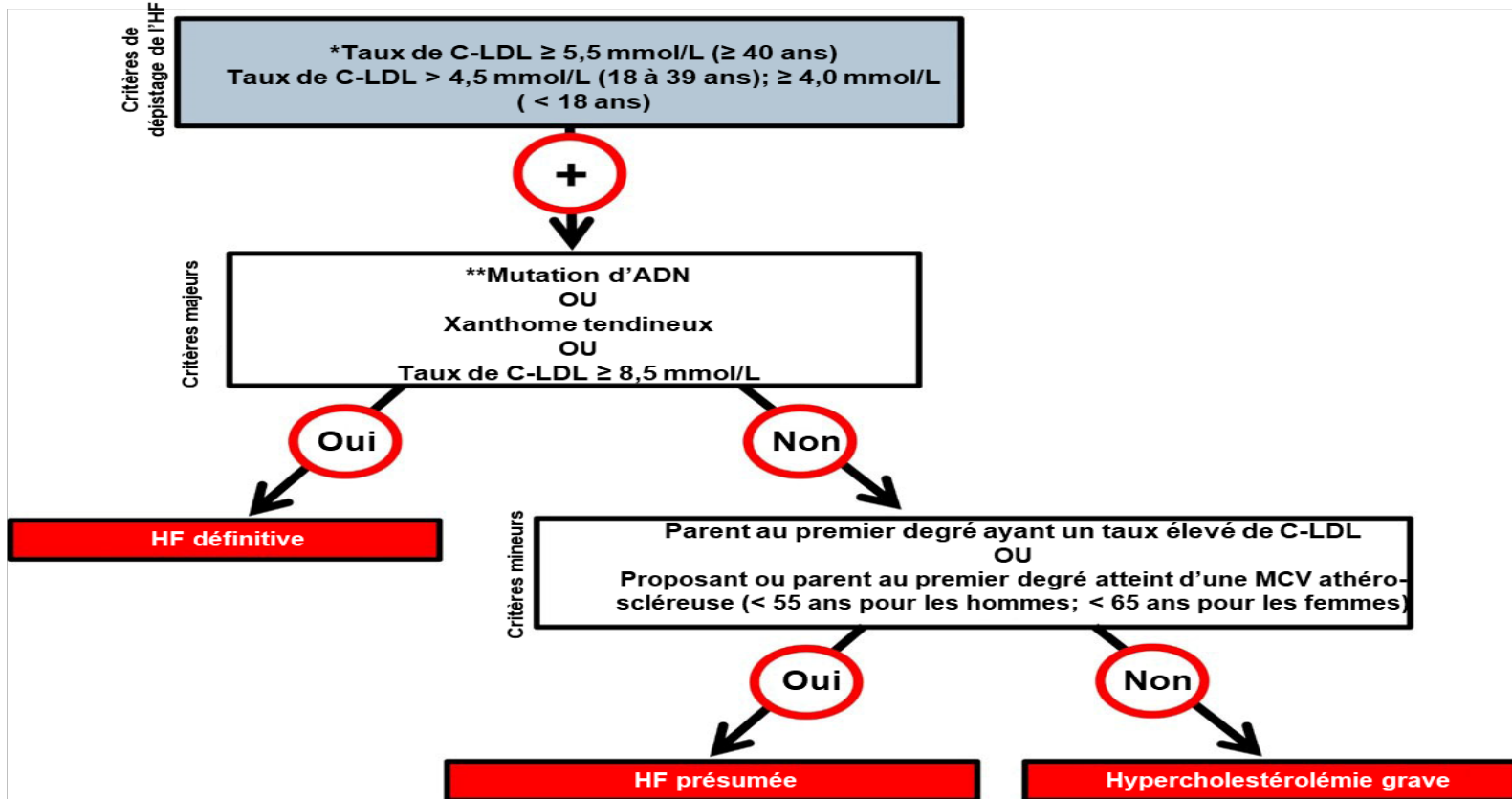
		Core Molecular Diagnostic Laboratory (CLIA #9201042152) 1301 Dacosta Blvd., #35 5681 Montreal, QC, H4A 3J1 Canada Tel: 514-934-1934 x23283 / x23298 Fax: 514-943-1861	
Patient Information: Name (Last, First): _____ Birth date (YYYY-MM-DD): ____/____/____ Name of Referring Physician: _____ Physician's Specialty: _____		PATIENT STAMP OR LABEL HERE	
Familial Hypercholesterolemia Panel – Testing Eligibility Criteria Form			
<p>Minimum criteria required for testing to be appropriate are listed below. Please complete and provide any relevant familial and clinical information. If the patient does not fulfil the criteria and you still feel that testing should be performed, please contact the laboratory or https://www.fhcanada.net to discuss testing of the sample.</p>			
<p>Confirm diagnosis (indication) and minimum criteria required for testing:</p> <p>Untreated elevated LDL-cholesterol levels (not due to secondary causes):**</p> <p><input type="checkbox"/> Untreated LDL-cholesterol levels ≥ 5.0 mmol/L, for age 40 yr and over – Specify level: _____ mmol/L</p> <p><input type="checkbox"/> Untreated LDL-cholesterol levels ≥ 4.8 mmol/L, for age between 18 yr and 39 yr – Specify level: _____ mmol/L</p> <p><input type="checkbox"/> Untreated LDL-cholesterol levels ≥ 4.0 mmol/L, for age under 18 yr – Specify level: _____ mmol/L</p>			
<p>AND at least one of the following:</p> <p>Major Criteria (definite FH)</p> <p><input type="checkbox"/> Tendon xanthomas in proband.</p> <p><input type="checkbox"/> Known FH-causing DNA mutation in a first-degree relative.</p> <p><input type="checkbox"/> High LDL-cholesterol in proband (≥ 8.5 mmol/L).</p> <p>Minor Criteria (probable FH)</p> <p><input type="checkbox"/> First-degree relative with high LDL-cholesterol (not due to secondary causes):*</p> <p><input type="checkbox"/> Proband or first-degree relative with early onset atherosclerotic cardiovascular disease (man under 55 yr; women under 65 yr).</p>			

*Secondary causes of high LDL-cholesterol should be ruled out (severe or untreated hypothyroidism, nephrotic syndrome, hepatic disease [primary biliary cholangitis], or medication especially antiretroviral agents).

**If baseline LDL-cholesterol is unknown, an imputed level can be derived using the CardioRisk Calculator (<http://www.crdl.abc.ca/cardiorisk-calculator.html>).

		Core Molecular Diagnostic Laboratory (CLIA #9201042152) 1301 Dacosta Blvd., #35 5681 Montreal, QC, H4A 3J1 Canada Tel: 514-934-1934 x23283 / x23298 Fax: 514-943-1861	
Patient Information: Name (Last, First): _____ Birth date (YYYY-MM-DD): ____/____/____ Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Unknown Father's name: _____ Mother's name: _____ For Canada only: Provincial Health Card #: _____ Issuing Province: _____		PATIENT STAMP OR LABEL HERE	
Referring Physician: Name (Last, First): _____ Institution: _____ e-mail address: _____ Address: _____ Tel: _____ Fax: _____ (For # to send result) Gender: _____ Date: _____ Signature: _____ <small>I acknowledge that the patient/guardian is aware of the benefits, limitations and risks associated with the requested testing and that I have obtained informed consent to perform genetic testing for this patient. I authorize the laboratory to use the results for the number specified above.</small>		Test Requested (write below and check boxes) on page 2: FH panel Reason for Testing: <input type="checkbox"/> Confirm diagnosis (symptomatic) <input type="checkbox"/> Carrier testing (for recessive conditions) <input type="checkbox"/> Predictive testing (for dominant conditions) <input type="checkbox"/> Prenatal testing (maternal sample required) <input type="checkbox"/> Other – Specify: _____ Reason for expedited testing (if applicable): <input type="checkbox"/> Pregnancy (Gestational age: _____ weeks on ____/____/____) <input type="checkbox"/> Other reason – Specify: _____	
Sample Information: Collection date (YYYY-MM-DD): ____/____/____ <input checked="" type="checkbox"/> Blood in EDTA (purple top tube): min 5 mL (2 mL for newborns) <input type="checkbox"/> DNA: min 5 ug – Saliva: <input type="checkbox"/> Amniotic fluid: min 10 mL <input type="checkbox"/> Cultured amniocytes: 2 confluent T25 flasks <input type="checkbox"/> Direct CVS: min 10 mg direct vit <input type="checkbox"/> Cultured CVS: 2 confluent T25 flasks <input type="checkbox"/> Tissue – Specify: _____ <input type="checkbox"/> Other – Specify: _____		Family Variant Analysis: For cases where a familial variant is known, please complete below and attach a copy of the proband's report. If the familial variant was not previously listed at the CDEL, please provide a sample from a family member known to be positive for this variant (i.e. positive control). Gene (HGNC symbol): _____ Variant(s) (HGVS nomenclature): _____ CDEL Family number: _____ Name of proband: _____ Relationship to proband: _____	
CMX - Laboratory use only: Date - Time received: ____/____/____ h: ____ min: ____ Sample type and # of tubes: _____ Patient #: _____		Proband/Clinical Information: Please show or attach pedigree and provide all relevant information. Ethnicity: _____ Ordering Checklist: <input type="checkbox"/> Specimen tube labelled with at least two identifiers <input type="checkbox"/> Completed test requisition (this form) <input type="checkbox"/> Completed testing eligibility criteria form (if applicable) <input type="checkbox"/> Consent form (or signature that consent form was obtained) <small>*Required information. Samples will not be processed if information is missing.</small>	

Rue *et al.* Définition canadienne simplifiée de l'hypercholestérolémie familiale. 2018



3185 patients in the database -2018:

- 3108 HeFH
- 14 HoFH
- 63 patients with other lipoprotein disorders (*ABCA1*, *SMPD1*, *APOAI*, *LCAT* mutations)

Table 1
Baseline characteristics of patients in the Canadian FH Registry.

Characteristic	HeFH	HoFH
N	3108	14
Age, years (mean ± SD) (n = 3022)	43 ± 17 ←	38 ± 15
DLCNC ^a score (mean ± SD) (n = 3108)	5.7 ± 5.2	15.2 ± 5.2
Male sex (%) (n = 3097)	52.5%	57.1%
BMI ^b , kg/m ² (mean ± SD) (n = 2912)	26.0 ± 5.0	26.1 ± 4.0
Coronary artery disease (%) (n = 1857)	16.6%	57.1%
Systemic hypertension (%) (n = 2480)	21.1%	28.6%
Type 2 diabetes (%) (n = 1758)	5.6%	0%
Current smoker (%) (n = 2360)	17.0%	12.5%
Total cholesterol, mmol/L (mean ± SD) (n = 3043)	8.09 ± 1.83 ←	13.0 ± 5.13
LDL-C, mmol/L (mean ± SD) (n = 2992)	6.06 ± 1.74 ←	11.2 ± 5.35
HDL-C, mmol/L (mean ± SD) (n = 3037)	1.21 ± 0.37	1.03 ± 0.27
Triglycerides, mmol/L (median [interquartile range]) (n = 3035)	1.60 [1.03–2.30]	1.03 [0.85–2.6]
Apolipoprotein B, g/L (mean ± SD) (n = 1419)	1.48 ± 0.37	2.55 ± 0.83
Lipoprotein(a), mg/L (median [interquartile range]) (n = 994)	263 [81.0–678.0]	326 [97.7–1220.0]
Lipid-lowering therapy ^c (%) (n = 2293)	59.1% ←	78.6%
Any statin (%) (n = 2293)	51.4%	71.4%
High intensity statin (%) (n = 2293)	9.9%	57.1%

The number in parenthesis for each row indicates the number of HeFH participants for whom the data field was captured.

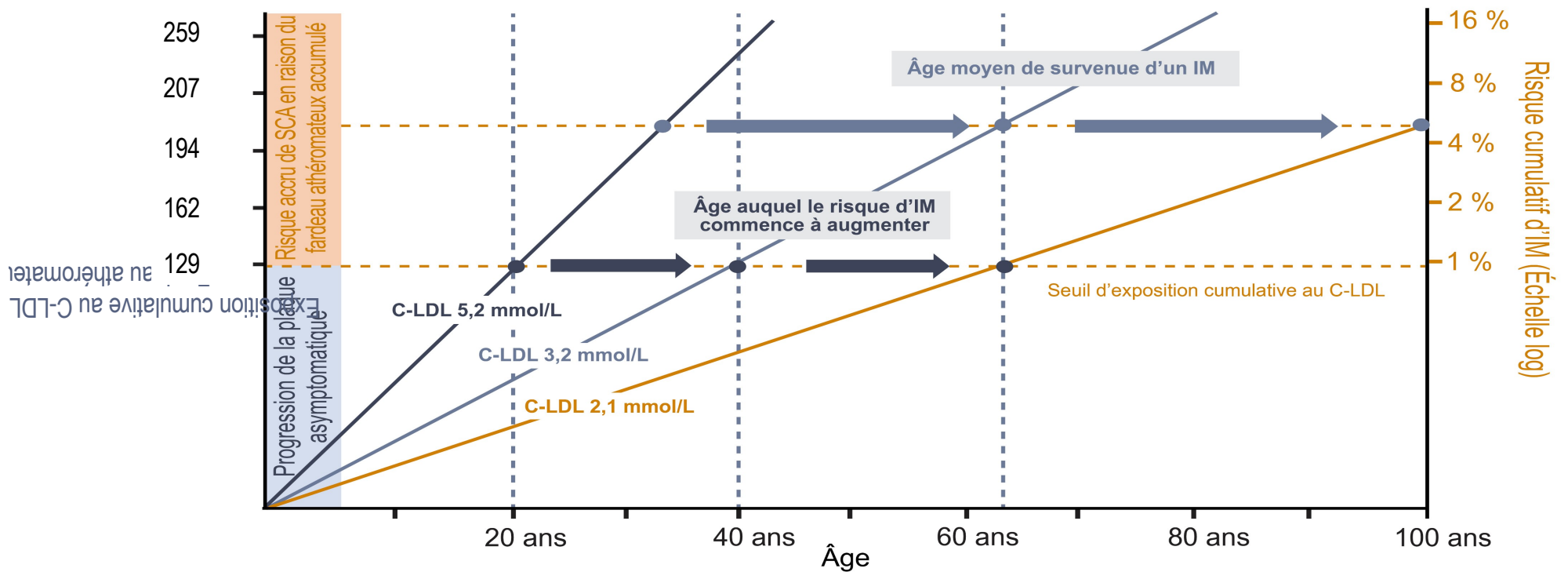
HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia. HoFH = homozygous familial hypercholesterolemia. Lipid levels were at the time of entry to registry.

^a Dutch Lipid Clinic Network Criteria.

^b Body mass index.

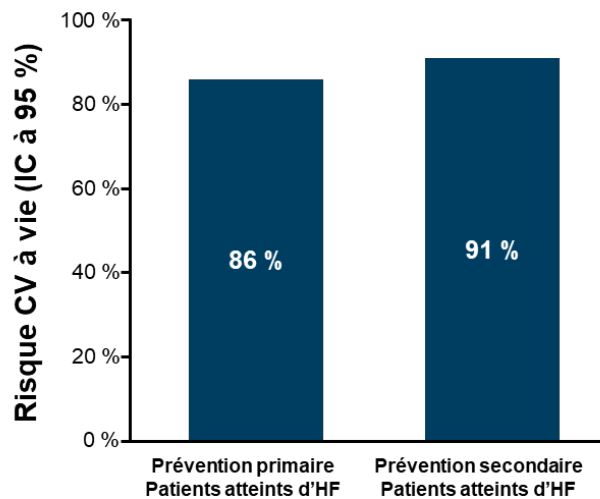
^c Use of lipid lowering therapy is at time of entry into the Registry.

Effet cumulatif du LDL sur le risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

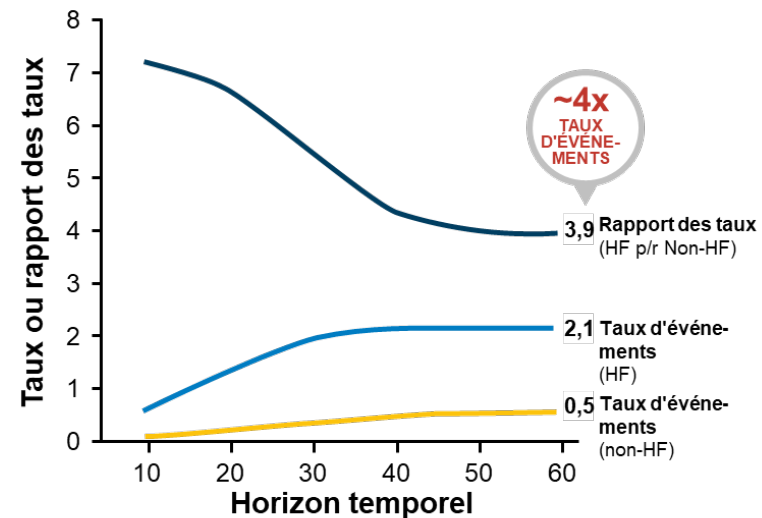


Les patients atteints d'HF ont des taux beaucoup plus élevés d'événements CV¹

Prévision du risque d'événements CV à vie* pour les patients atteints d'HF[†]



Prévision des taux d'événements à vie pour les patients atteints ou non d'HF

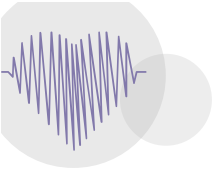


Les patients atteints d'HF et traités en prévention primaire ont pratiquement le même risque d'événements CV que les patients atteints d'HF ayant déjà subi un événement¹

*Risque d'au moins 1 événement CV. [†]Des calculs du risque de CV fondés sur Benn et al² ont été utilisés sur les caractéristiques des patients de la population de l'étude clinique RUTHERFORD-2.

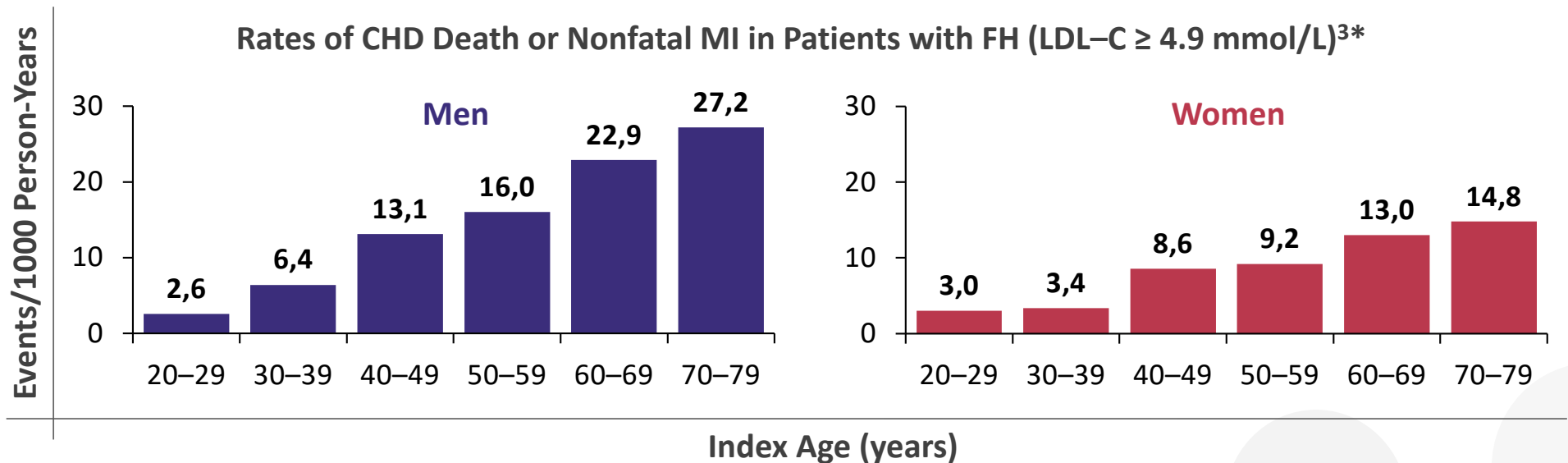
CV = cardiovasculaire; HF = hypercholestérolémie familiale; SCA = syndrome coronarien aigu.

1. Villa G. et al., *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3:274-280. 2. Benn M, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:395-3964.



Morbidité et Mortalité Associées à l'HF

- ♂ Hommes non traités ont un **risque de 50%** d'un événement coronarien avant l'âge de **50 ans**
- ♀ Femmes non traitées ont un **risque de 30%** d'un évènement coronarien avant l'âge de **60 ans**

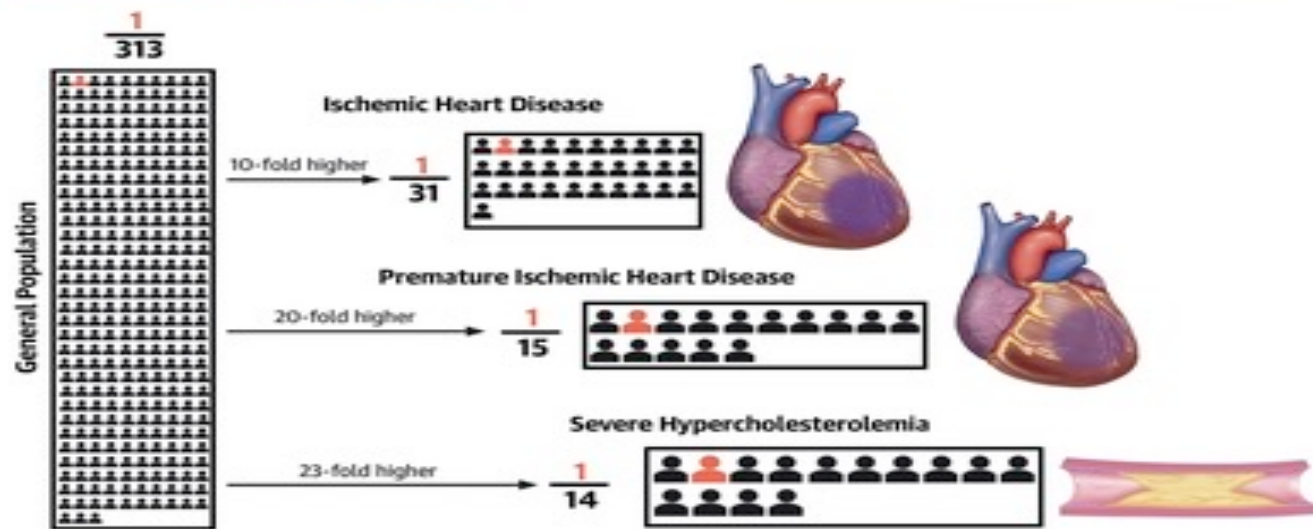


* CHD/CAD includes ACS and stable angina.^{4,5}

ACS=acute coronary syndrome; CAD=coronary artery disease; CHD=coronary heart disease; FH=familial hypercholesterolemia; LDL-C=low-density lipoprotein-cholesterol; MI=myocardial infarction.

1. Benn M et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3956-64. 2. Knowles JW et al. *Am Heart J.* 2014;168:807-11. 3. Perak AM et al. *Circulation.* 2016;134:9-19. 4. Stone NJ et al. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):S1-S45. 5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Other Names for Coronary Heart Disease. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad/names>. Updated June 2016. Accessed October 15, 2017.

CENTRAL ILLUSTRATION: Prevalence of Familial Hypercholesterolemia



Beheshti, S.O. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-66.

Sabina O. Beheshti et al. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2553-2566.

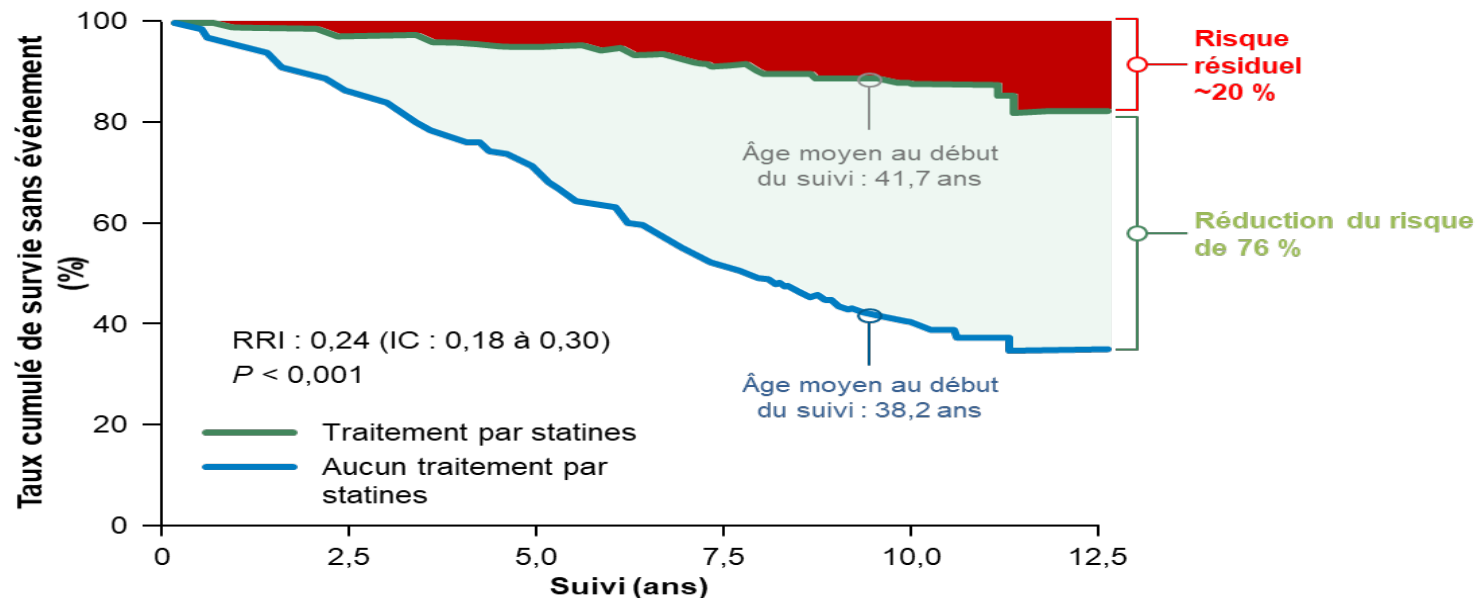
2020 American College of Cardiology Foundation



JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Le traitement par les statines réduit le risque de maladies coronariennes chez les patients atteints d'HFHe, mais un risque résiduel persiste¹

Taux cumulé de survie sans CP dans une étude de cohorte évaluant des patients (N = 2146) atteints d'HF et traités ou non par des statines^{1,2}



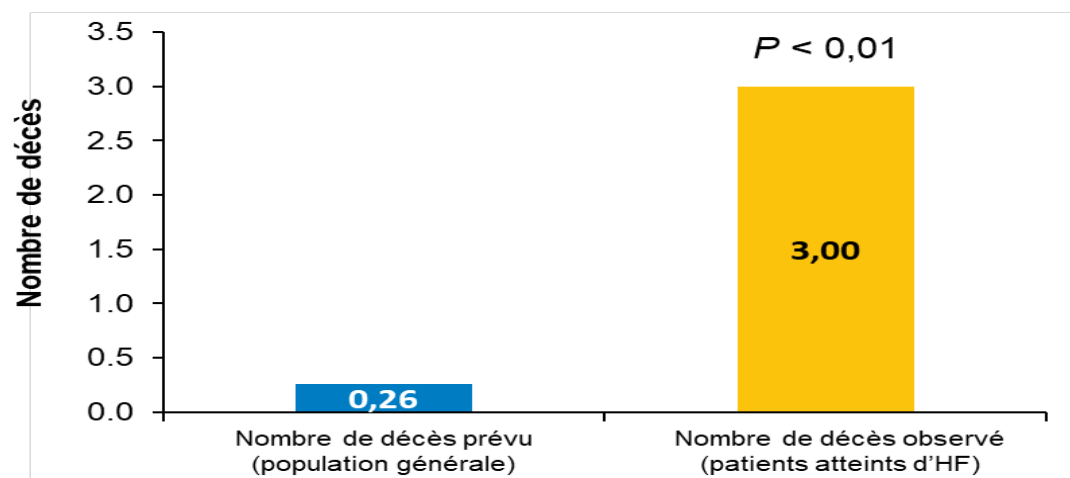
Approximativement 20 % des patients atteints d'HF ont subi un événement de CP avant la fin du suivi¹

CP = coronaropathie; HF = hypercholestérolémie familiale; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés.

1. Versmissen J, et al. *BMJ*. 2008;337:a2423. 2. Nordestgaard BG, et al. *Eur Heart J*. 2013;34:3478a-3490a.

Le risque relatif de mortalité d'origine coronarienne demeure considérable chez les jeunes patients adultes atteints d'HFHe et prenant des statines

Étude prospective de registre à long terme sur 3 382 patients atteints d'HFHe évaluant la mortalité d'origine coronarienne après l'utilisation répandue des statines



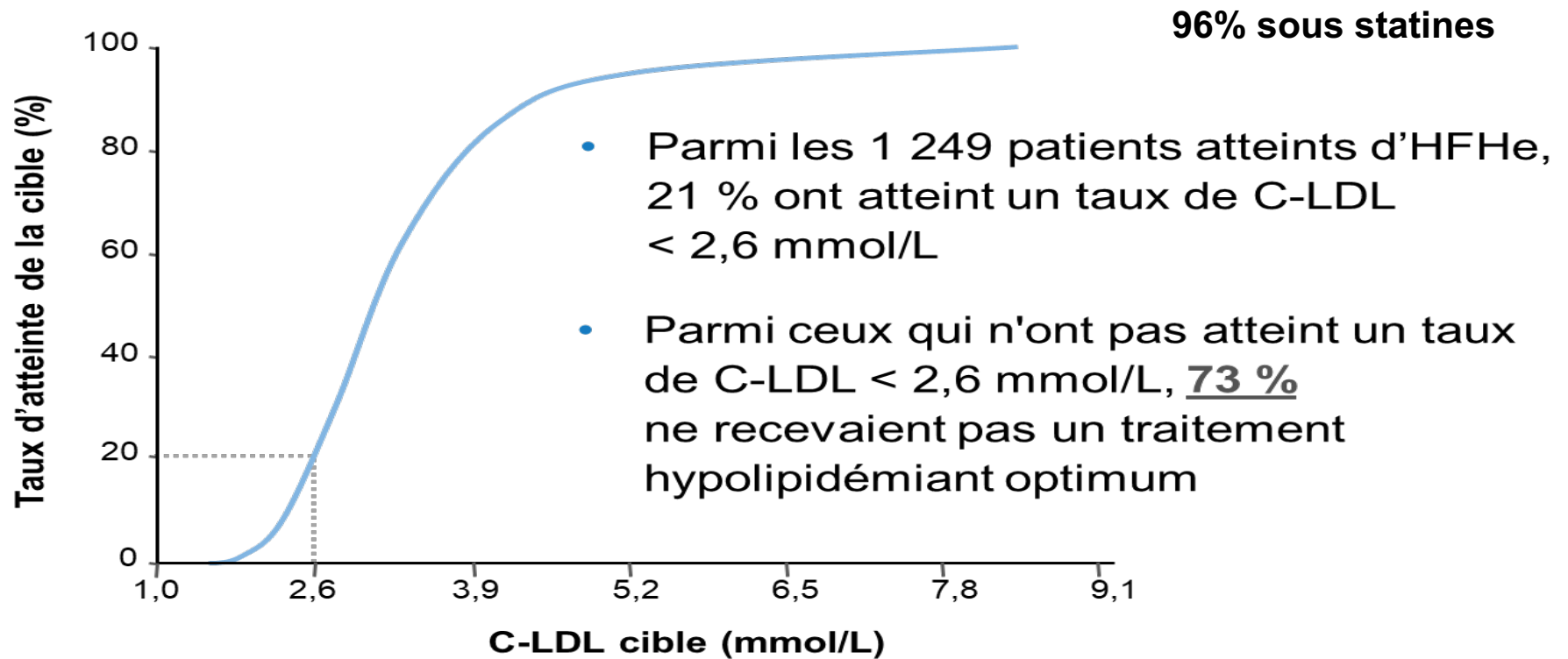
Malgré l'utilisation répandue du traitement par les statines de 1992 à 2006, le risque de décès par CP est demeuré 11,5 fois plus élevé pour les patients atteints d'HFHe âgés de 20 à 39 ans, par rapport à la population générale

Durée médiane du suivi : 14,5 ans pour les hommes et 14,1 ans pour les femmes.

CP = coronaropathie; HF = hypercholestérolémie familiale; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Neil A, et al. *Eur Heart J.* 2008;29;2625-2633.

Les patients présentant un risque élevé d'HFHe n'atteignent pas les niveaux recommandés de C-LDL

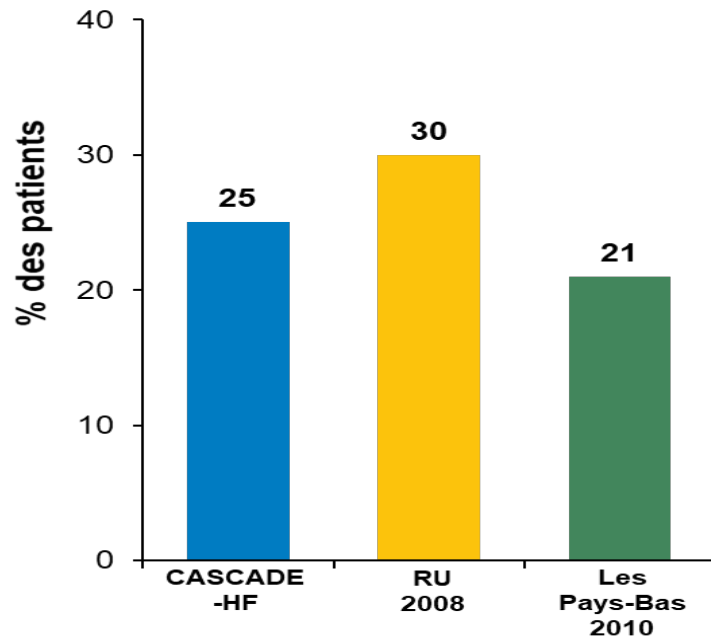


C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

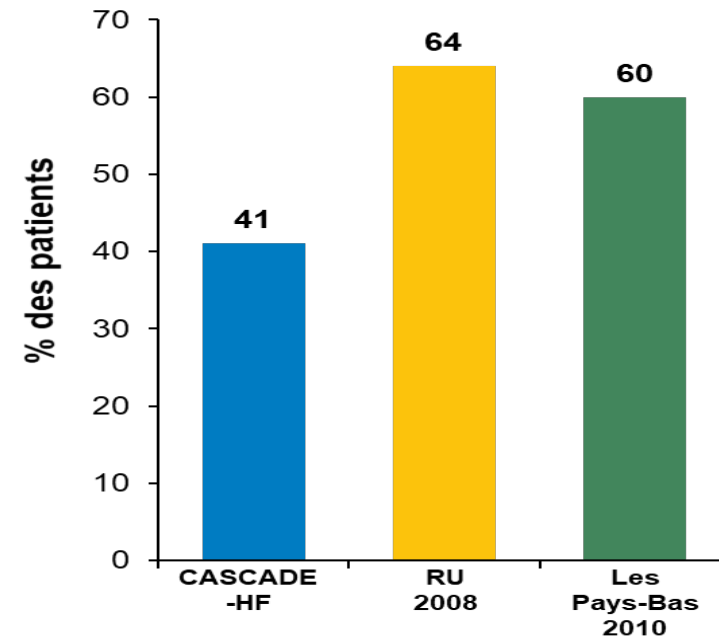
Pijlman AH, et al. *Atherosclerosis*. 2010;209:189-194.

Une portion significative des patients atteints d'HF n'obtiennent pas un taux de C-LDL < 2,6 mmol/L ou une réduction ≥ 50 % de leur taux de C-LDL

Atteinte du taux de C-LDL < 2,6 mmol/L



Réduction du taux de C-LDL ≥ 50 %

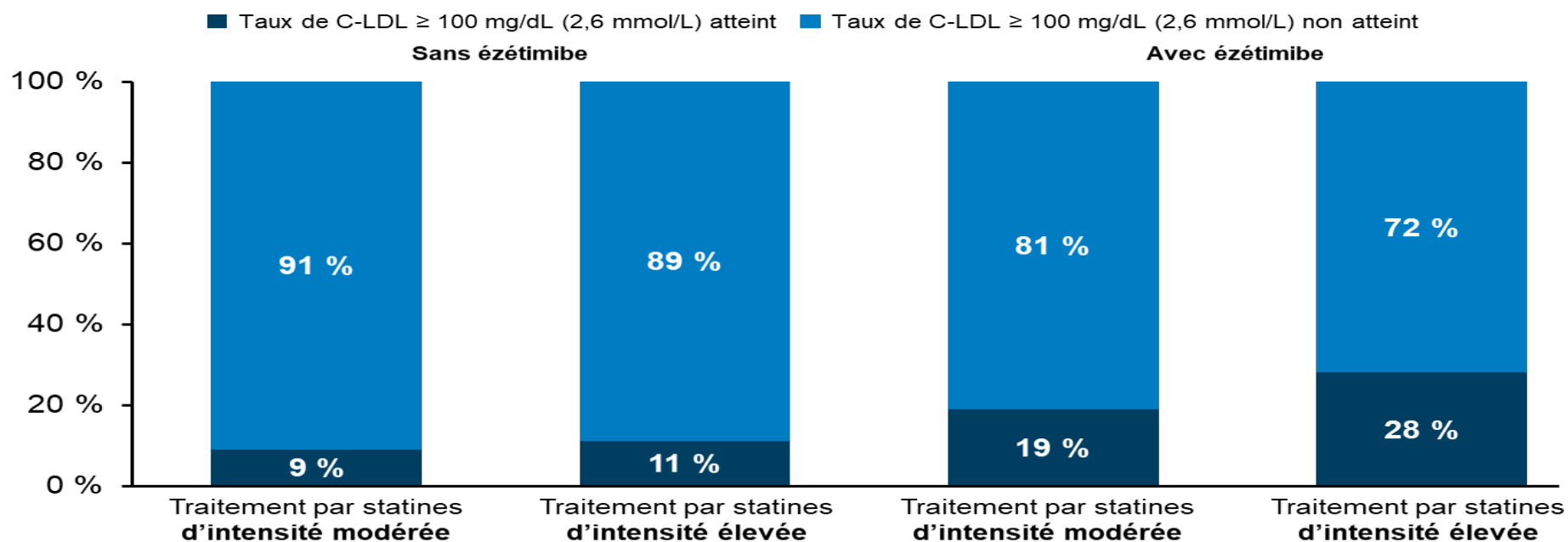


C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; HF = hypercholestérolémie familiale.

1. deGoma EM, et al. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:240-249.
2. Pijlman AH, et al. *Atherosclerosis.* 2010;209:189-194.
3. Hadfield SG, et al. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:199-205.

Jusqu'à 90 % des patients atteints d'HF n'atteignent pas le taux de C-LDL cible malgré un traitement par les statines d'intensité modérée à élevée, et jusqu'à 80 % n'atteignent pas cette cible malgré l'ajout d'ézétimibe

% des patients qui atteignent le taux de C-LDL cible* < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) en suivant un traitement par les statines d'intensité modérée à élevée avec ou sans ézétimibe



*Les taux de C-LDL cibles font référence à ceux mentionnés dans les lignes directrices de l'ESC/EAS. Toutefois, ils doivent être adaptés aux lignes directrices locales/régionales dans les demandes. L'étude comprenait des patients atteints d'HF et traités en prévention primaire ou en prévention secondaire. Pour la prévention secondaire des patients atteints d'HF, les lignes directrices de l'ESC stipulent que le taux de C-LDL cible doit être < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L).

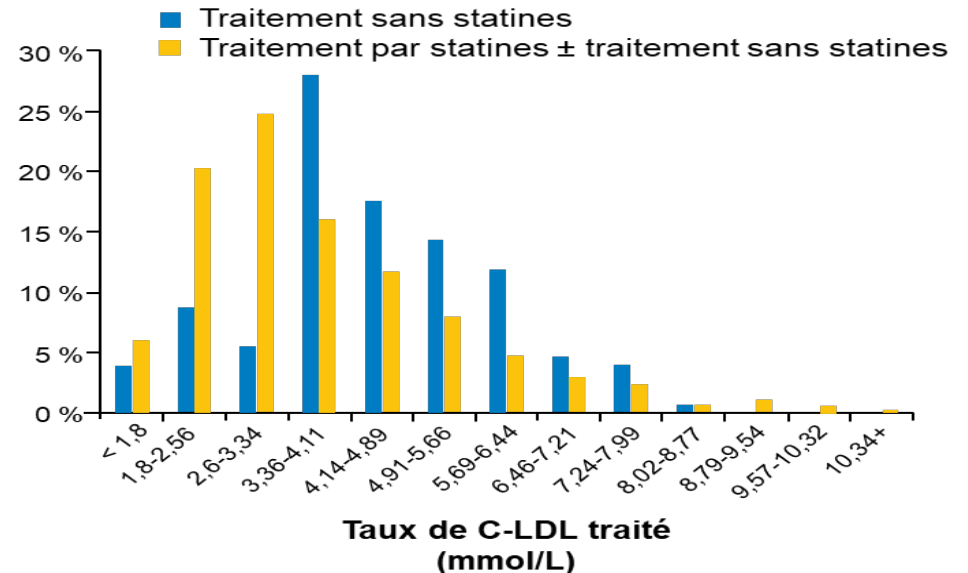
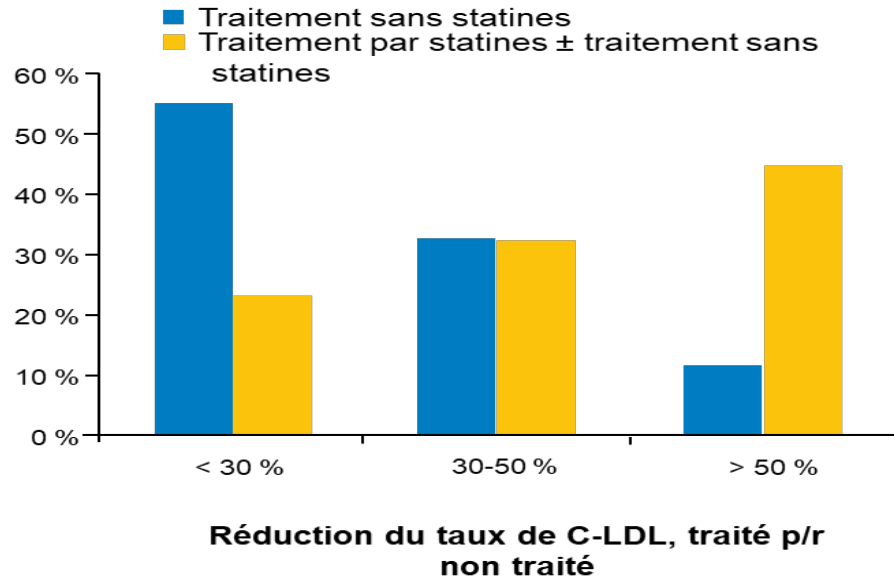
EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology;

C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; HF = hypercholestérolémie familiale.

Hartgers ML, et al. 2016. Affiche présentée au 84e Congrès de l'EAS du 29 mai au 1 juin 2016, Innsbruck, Autriche.

Un grand pourcentage des patients atteints d'HFHe recevant des statines ± de l'ézétimibe, chélateur d'acides biliaires, de la niacine ou une fibrate n'atteint pas un taux de C-LDL < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)

Analyse transversale de 1 295 patients atteints d'HF et inscrits dans le registre CASCADE de l'HF



*Les traitements sans statines comprenaient de l'ézétimibe, un chélateur d'acides biliaires, de la niacine et une fibrate.

C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

deGoma EM, et al. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:240-249.

We recommend the use of a PCSK9 inhibitor (alirocumab or evolocumab) to lower LDL-C level in patients with heterozygous FH without clinical ASCVD whose LDL-C remains above the target (ie, LDL-C \geq 2.5 mmol/L or $<$ 50% reduction from baseline; or ApoB \geq 0.85 mg/dL or non-HDL-C \geq 3.2 mmol/L) despite maximally tolerated statin therapy with or without ezetimibe therapy (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

We recommend the use of a PCSK9 inhibitor (alirocumab or evolocumab) for patients with heterozygous FH and ASCVD whose LDL-C remains above the threshold \geq 1.8 mmol/L (or ApoB \geq 0.7 mg/dL or non-HDL-C \geq 2.4 mmol/L) despite maximally tolerated statin therapy, with or without ezetimibe (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Lignes directrices de la SCC 2021

- iPCSK9
- Dose maximale tolérée de statine
- Avec ou sans ezetimibe

Cibles :

C-LDL $<$ 2,5 mmol/L en prévention primaire

C-LDL $<$ 1,8 mmol/L en prévention secondaire

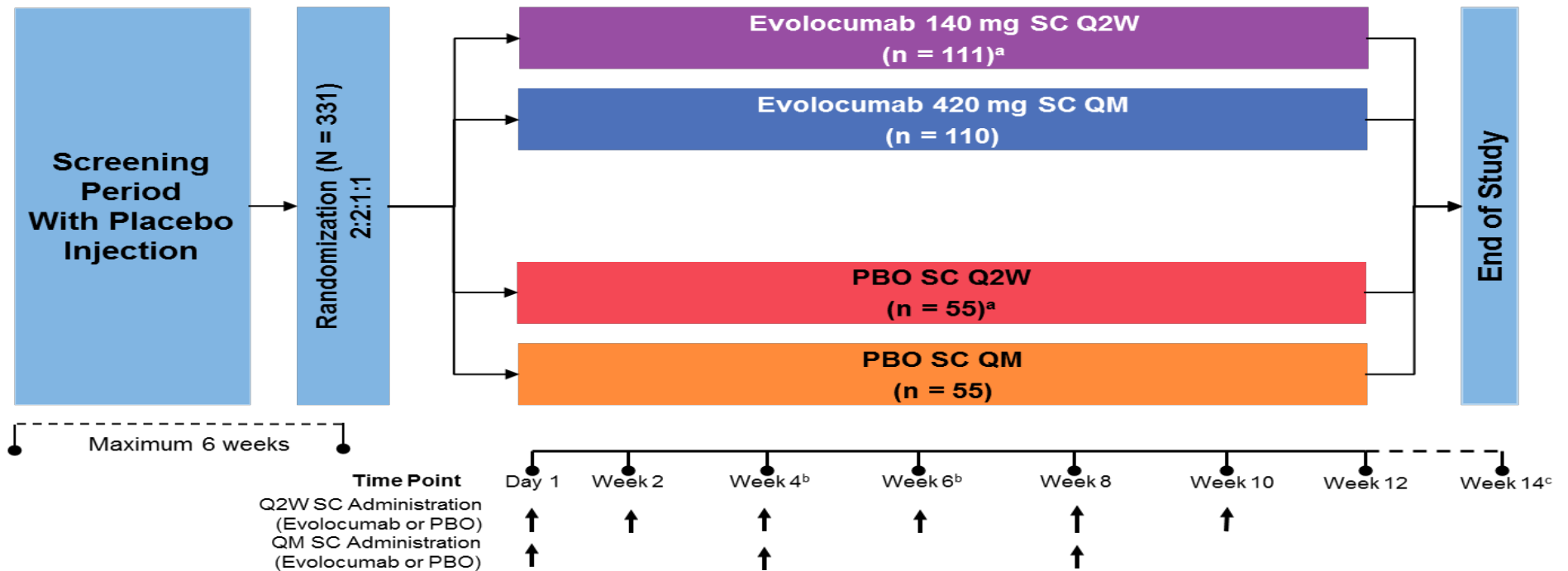
PCSK9 Inhibition With Evolocumab (AMG 145) in Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

¹Raal FJ, ²Stein EA, ³Dufour R, ²Turner T, ⁴Civeira F, ⁵Burgess L, ⁶Langslet G, ⁷Scott R, ⁸Olsson AG, ⁹Sullivan D, ¹⁰Hovingh GK, ¹¹Cariou B, ¹²Gouni-Berthold I, ¹³Somarathne R, ¹⁴Bridges I, ¹³Scott R, ¹³Wasserman SM, ¹⁵Gaudet D, for the RUTHERFORD-2 Investigators

¹Carbohydrate and Lipid Metabolism Research Unit, Faculty of Health Sciences, University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ²Metabolic and Atherosclerosis Research Center, Cincinnati, OH, USA; ³Institut de Recherches Cliniques de Montreal; ⁴University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ⁵TREAD Research, Department of Internal Medicine, Tygerberg Hospital, Cape Town, South Africa; ⁶Lipid Clinic, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ⁷Lipid and Diabetes Research Group, University of Otago, Christchurch, New Zealand; ⁸Linköping University and Stockholm Heart Center, Stockholm, Sweden; ⁹Department of Clinical Biochemistry, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, NSW, Australia; ¹⁰Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ¹¹Institut du Thorax, Nantes University Hospital, France; ¹²Center for Endocrinology, Diabetes and Preventive Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ¹³Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ¹⁴Amgen Ltd, Cambridge Science Park, Milton, Cambridge, UK; ¹⁵ECOGENE-21, Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis Research Group, Department of Medicine.

RUTHERFORD-2 = RedUction of LDL-C with PCSK9 InhibiTIion in HEterRozygous Familial HyperchQlesteRolaemia DIsorder Study-2; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
Raal FJ, et al. *Lancet*. 2015;385:331-340.

Study Design



^aOne patient in each of the Q2W dosing groups withdrew consent before treatment and did not receive study drug; the remaining 329 patients received ≥ 1 dose of study drug. ^bInjections were self-administered at home. ^cFinal AE data were collected by telephone for patients who received the study drug Q2W.
 AE = adverse event; PBO = placebo; Q2W = once every 2 weeks; QD = once daily; QM = once monthly; SC = subcutaneous

Baseline Characteristics

	Q2W		QM	
	PBO Q2W (n = 54)	Evolocumab Q2W (n = 110)	PBO QM (n = 55)	Evolocumab QM (n = 110)
Age, years, mean (SD) ¹	51.1 (14.2)	52.6 (12.3)	46.8 (12.1)	51.9 (12.0)
Female, % ¹	46	40	44	42
CAD, % ¹	30	35	18	35
LDL-C at baseline, mmol/L, ^a mean (SD) ¹	3.9 (0.9)	4.2 (1.3)	3.9 (1.1)	4.0 (1.1)
LDL-C at screening, n (%) ¹				
< 4.1 mmol/L	35 (65)	70 (64)	35 (64)	70 (64)
≥ 4.1 mmol/L	19 (35)	40 (36)	20 (36)	40 (36)
hsCRP, nmol/L, median (IQR) ¹	6.5 (3.8–14.1)	8.8 (5.0–18.2)	11.1 (5.0–21.0)	9.9 (5.8–21.7)
Unbound PCSK9, nmol/L, mean (SD) ^{1,2}	6.0 (1.7)	6.4 (2.0)	6.1 (2.0)	6.1 (1.9)

All patients were administered statins; a total of 289 (87%) of 331 patients were taking high-intensity doses and a total of 204 (62%) of 331 patients were also administered ezetimibe.¹

^aEstablished by the Friedewald formula with reflexive testing through preparative ultracentrifugation when calculated LDL-C was ≤ 1.0 mmol/L or triglyceride concentrations were ≥ 4.5 mmol/L, adjusted for multiplicity

Conventional unit conversion factors: To convert LDL-C to mg/dL, divide by 0.0259; TG to mg/dL, divide by 0.0113; Apo to mg/dL, divide by 0.01; hsCRP to mg/L, divide by 9.524

Apo = apolipoprotein; CAD = coronary artery disease; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IQR = interquartile range; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PBO = placebo; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Q2W = once every 2 weeks; QM = once monthly; SD = standard deviation; TG = Triglyceride

1. Raal FJ, et al. *Lancet*. 2015; 385:331-340.

2. Raal F, et al. Presented at: American College of Cardiology 2014 Annual Scientific Session; March 2014; Washington, DC

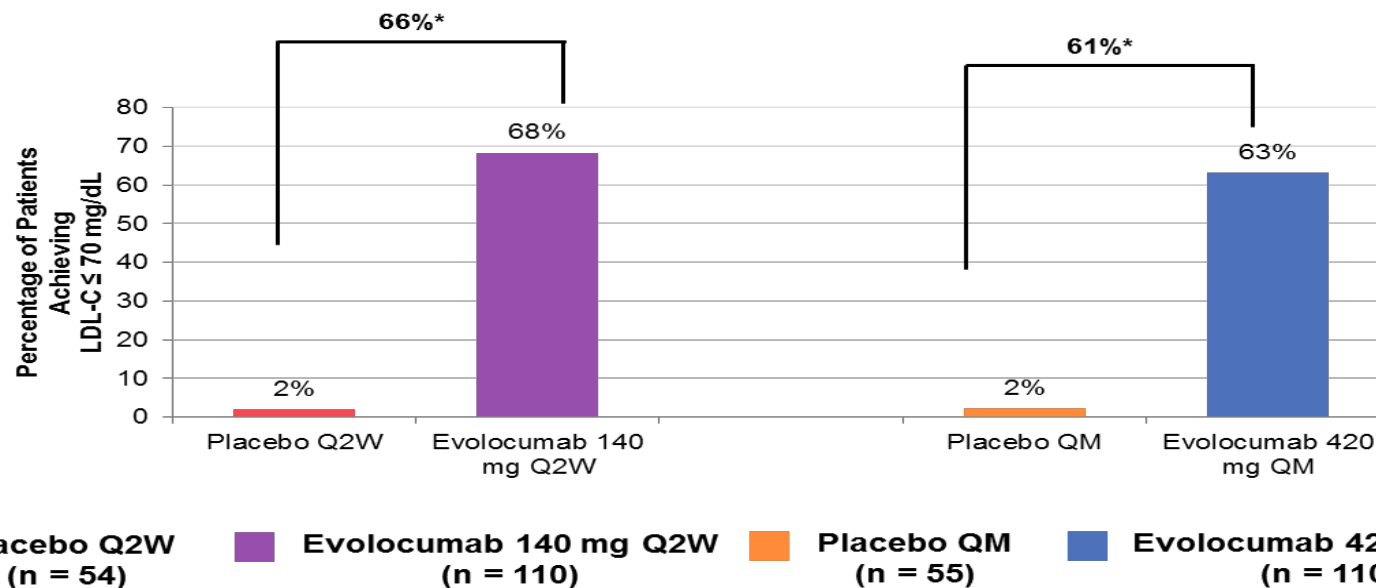
Treatment Difference in Co-primary Endpoints (Abaissement du LDL-C)

Evolocumab 140 mg Q2W			
Treatment difference vs placebo	Mean of weeks 10 and 12	-60%	<i>P</i> < 0.0001
	At week 12	-59%	
Evolocumab 420 mg QM			
Treatment difference vs placebo	Mean of weeks 10 and 12	-66%	<i>P</i> < 0.0001
	At week 12	-61%	

Q2W = once every 2 weeks; QM = once monthly

LDL-C \leq 1.8 mmol/L Was Achieved by 68% and 63% of Evolocumab Q2W- and QM-Treated Patients at Week 12¹

Week 12

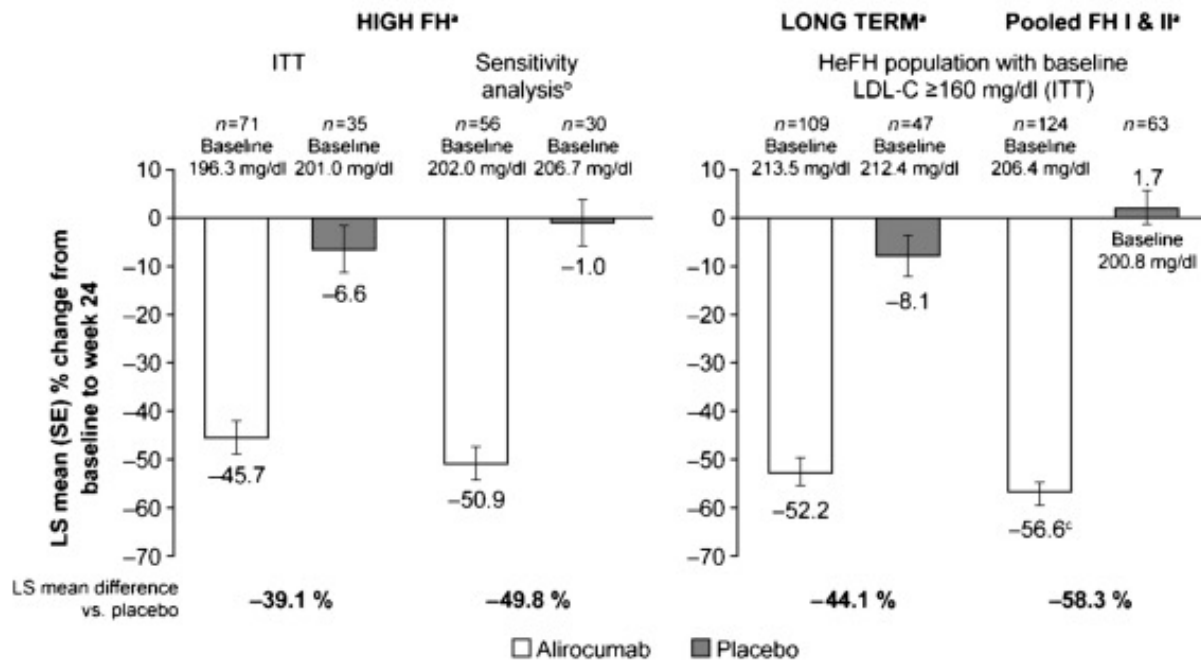


- At week 12, LDL-C \leq 1.8 mmol/L was achieved by 68% and 63% of patients in the evolocumab Q2W and QM groups, respectively²

¹ $P < 0.0001$ evolocumab treatment difference vs placebo; analyzed using the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by the stratification factors (screening LDL-C $<$ 4.1 mmol/L or \geq 4.1 mmol/L and baseline ezetimibe use).

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Q2W = once every 2 weeks; QM = once monthly¹

Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher



Merci !

