

Compréhension clinique et traitement de l'hypertriglycéridémie

ICM, 13 septembre 2024, Montréal

Jean Bergeron, MD, MSc, FRCPC

Service de Lipidologie, Département de Médecine Spécialisée
Service de Biochimie Médicale, Département de Médecine de Laboratoire, CHU de Québec-UL, Québec



Divulgations du conférencier

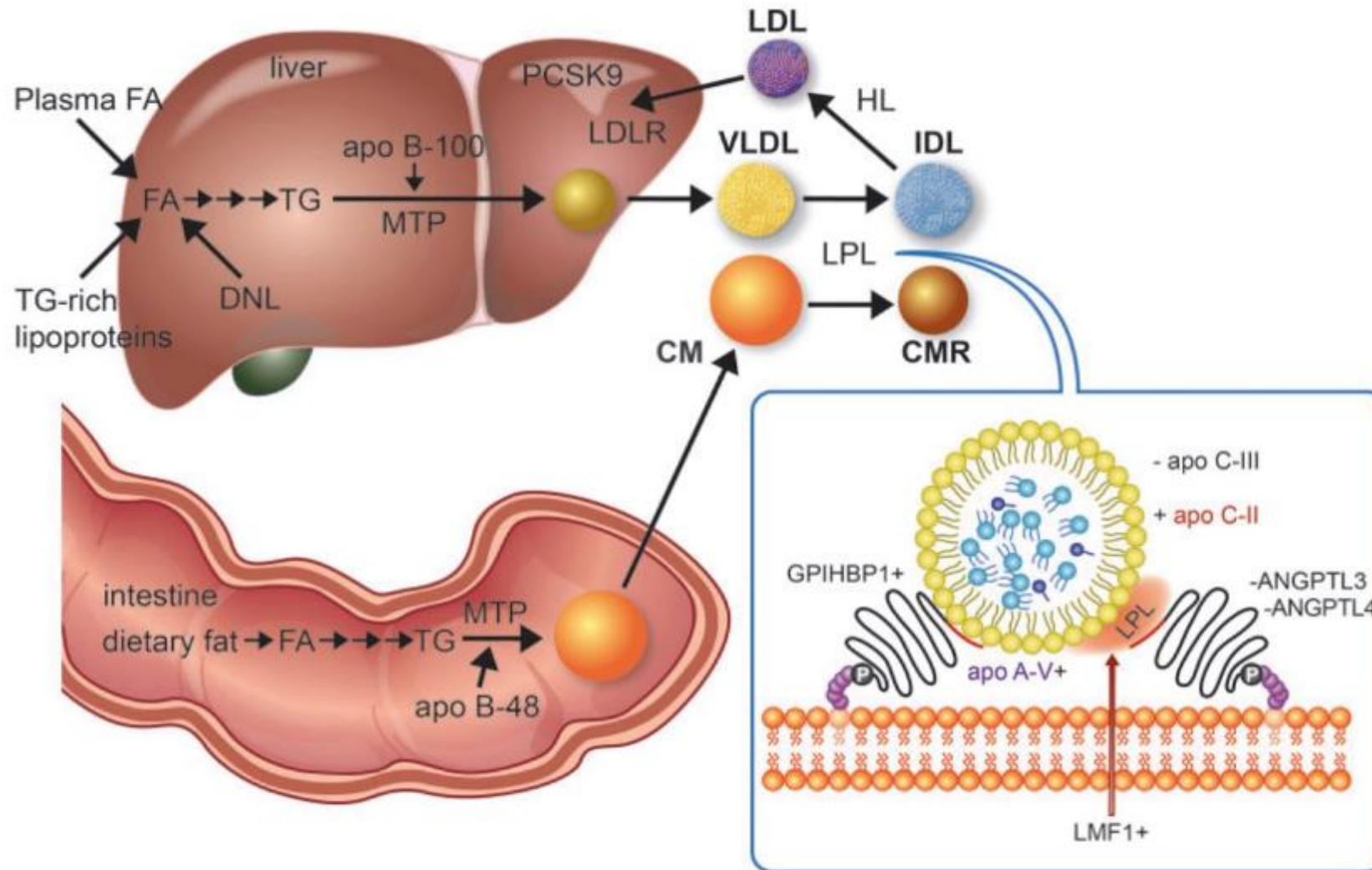
- **Comités aviseurs:** Amgen, Amryt, Medison, Novartis, HLS Therapeutics, Ultragenix.
- **Essais cliniques:** **Amarin**, Amgen, **Amryt**, **Arrowhead**, **Ionis**, **Kowa**, LIB Therapeutics, Eli Lilly, New Amsterdam Pharma, Novartis, NovoNordisc, Regeneron Sanofi, Versago.
- **Subventions:** Registre Canadien HF (Het/Homo) et IRSC (Intolérance aux statines).
- **Conférencier :** Amgen, FMOQ, HLS Therapeutics Inc, MFC, Novartis, SSVQ.

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette séance, le(a) participant(e) sera plus en mesure de :

1. **Distinguer les hypertriglycéridémies d'étiologies primaires ou secondaires.**
2. **Prendre en charge l'hypertriglycéridémie sévère à risque de pancréatite.**
3. **Comprendre l'importance de l'hypertriglycéridémie comme marqueur du risque cardiovasculaire résiduel.**
4. **D'appliquer diverses approches non-pharmacologiques et pharmacologiques pour le traitement l'hypertriglycéridémie.**

Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides



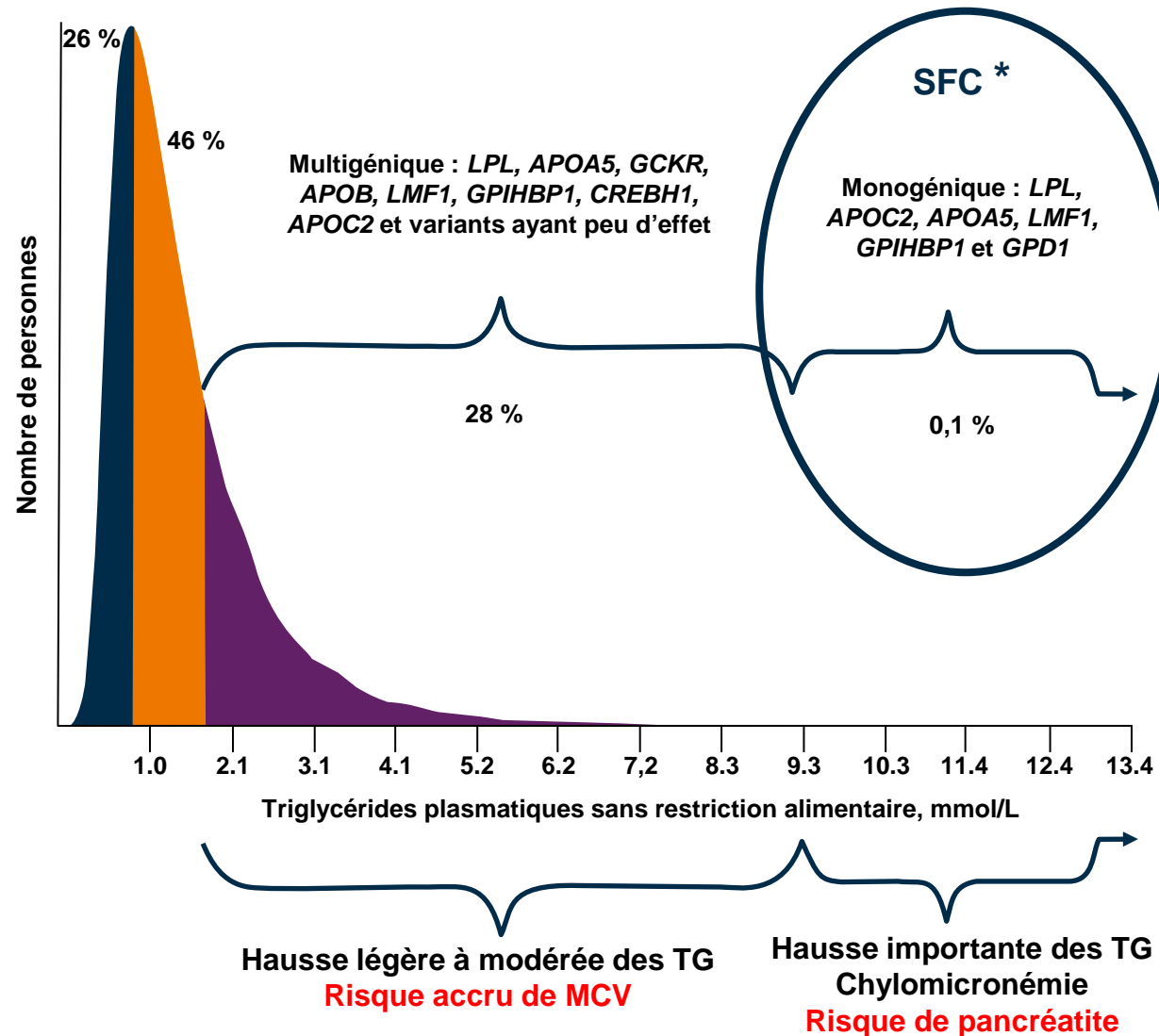
Classification de l'hypertriglycéridémie *

Sociétés	Catégories	TG sériques **
2021 ACC Expert Consensus	Normal	< 1.7
	Léger à modéré	≥ 1.7-< 5.6
	Sévère	≥ 5.6
	Spéc. sévère	≥ 11.2
2021 EAS Consensus Statement	Normal	< 1.2
	Limite	1.2-1.7
	Modéré	1.7-5.7
	Sévère	5.7-10.0
	Extrême	> 10.0

* À jeun

** 1 mmol/L TG = 88,5 mg/dL

Spectres alléliques et phénotypiques de la concentration plasmatique des TG

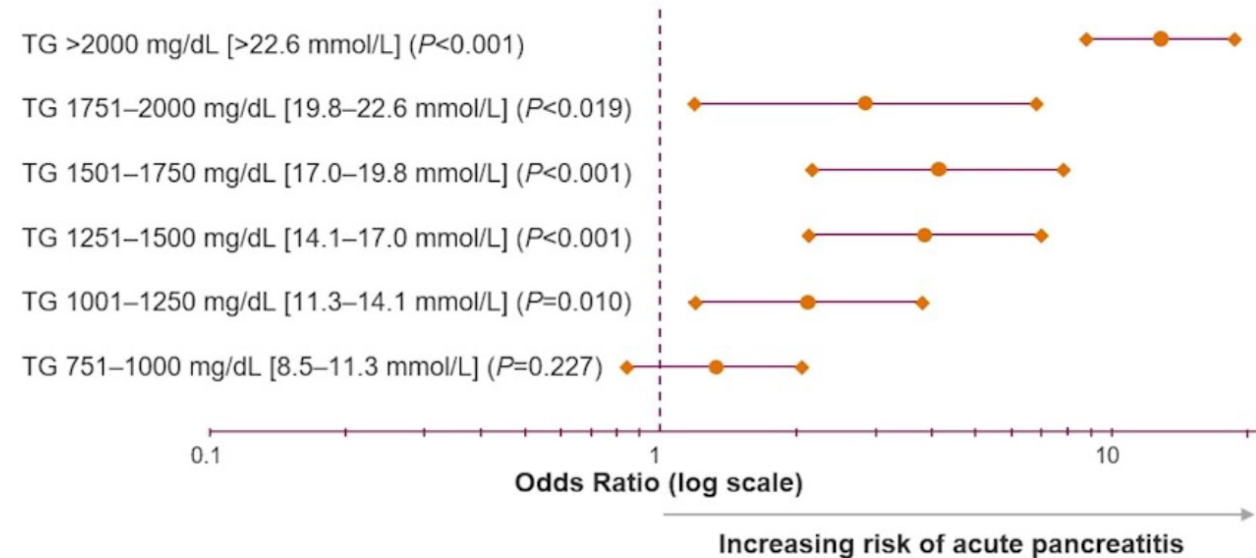


* SMC: Formes multifactorielles plus fréquentes (absence de mutations monogéniques homozygotes).

HTG sévère (> 10 mmol/L) est associée à un risque significatif de pancréatite aigüe dans la population

Risk of Acute Pancreatitis by Increasing TG Level: Retrospective Cohort Study Based on US Insurance Claims Data (N=53,627)

- Higher TG ranges were typically associated with a higher risk of acute pancreatitis than with lower TG ranges
- A significantly increased risk for acute pancreatitis in patients with TG levels >2000 mg/dL (22.6 mmol/L) OR 12.8; 95% CI 8.8–18.6; $P < 0.0001$



A multivariable logistic regression model was created in a sample combining patients from Cohorts A, B, and C, and using as the main predictors a set of 6 indicator variables based on TG ranges on index date.
CI, confidence interval; OR, odds ratio; sHTG, severe hypertriglyceridemia; TG, triglyceride.
Toth PP, et al. *Atherosclerosis* 2014;237:790-797.

Hypertriglycémidémies primaires *

FORME PRIMAIRE	SIGNES CLINIQUES	COMPLICATIONS
Hyperchylomicronémie familiale (Type I)	Rétine lipémique Xanthomes éruptifs Hépatomégalie Splénomégalie	Pancréatite Douleurs abdominales
Hypertriglycémidémie familiale (Type IV)	Rétine lipémique Xanthomes éruptifs Hépatomégalie Splénomégalie	Pancréatites** Douleurs abdominales
Dysbêtalipoprotéïnémie (Type III)	Xanthomes plans palmaires et tubéro-éruptifs	Athérosclérose coronarienne et vasculaire périphérique

Modifié: Les dyslipoprotéïnémies: l'approche clinique, Gagné C, Gaudet D, 1997

* Autres formes : Hyperlipidémie Familiale Combinée, Hyperglycérémie primaire....

** Plus rare et expression de Type V.

Mutations connues qui sont responsables de l'SFC

Gène (produit génique)	Fonction du produit génique	Caractéristiques moléculaires	% des mutations monogéniques
LPL (LPL)	Hydrolyse des TG et absorption périphérique des AGL	Activité enzymatique de la LPL considérablement réduite ou absente	95 %
APOC2 (apoC-II)	Cofacteur requis de la LPL	ApoC-II absente ou non fonctionnelle	2,0 %
GPIHBP1 (GPI-HBP1)	Stabilise la liaison des chylomicrons près de la LPL	GPI-HBP1 absent ou déficient	2,0 %
APOA5 (apoA-V)	Augmente l'activité de la LPL	ApoA-V absente ou déficiente	0,6 %
LMF1 (LMF1)	Chaperon moléculaire nécessaire au repliement adéquat de la LPL	LMF1 absent ou déficient	0,4 %

ApoC-II, apolipoprotéine C-II; SCF, syndrome de chylomicronémie familiale; AGL, acides gras libres; LPL, lipoprotéine lipase; TG, triglycérides
 D'après : Brahm AJ, Hegele RA. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:352-362.

SFC : manifestations cliniques

- La conséquence clinique la plus grave de la chylomicronémie est l'augmentation du risque de **pancréatites aiguës récurrentes et potentiellement fatales**
- Presque tous les patients atteints du SFC ont des crises récurrentes de **fortes douleurs abdominales**, avec ou sans pancréatite, **perturbant la vie normale** et donnant lieu à des **hospitalisations fréquentes**
- Ces crises de pancréatite aiguë peuvent mener à une **pancréatite chronique** et à des symptômes d'insuffisance exocrine ou endocrine, y compris le **diabète**
- La chylomicronémie peut également entraîner d'autres manifestations cliniques importantes sur le plan clinique, y compris des éruptions xanthomateuses, des arthralgies, des symptômes neurologiques, une lipémie rétinienne et une hépatosplénomégalie



Traitement du syndrome familial de chylomicronémie (SFC)

- Le traitement de l'hyperchylomicronémie familiale (SFC) est essentiellement diététique et doit être supervisé par une nutritionniste spécialisée (enfants et adultes)
- Une **diète très faible en gras alimentaires (10-20 g/j)** constitue la base du traitement
- Les **huiles MCT (« Medium Chain Triglycerides »)** de 6 à 12 molécules sont ajoutées en complément énergétique (lait maternisés spéciaux pour les enfants)
- Le manque de LPL fonctionnelle empêche la transformation des graisses alimentaires à chaînes longues de 18 à 24 molécules de carbones
- Grâce aux huiles MCT, il en résulte une diminution de la formation des chylomicrons car les chaînes moyennes sont absorbées directement par les tissus de l'organisme
- Les huiles MCT sont disponibles sous forme liquide ou sous forme de poudre qui peuvent être utilisées pour la préparation des aliments ou comme ajouts alimentaires (RAMQ)
- La conséquence clinique **présumée ou observée** est la diminution du risque de **pancréatites aiguës récurrentes et potentiellement fatales²**
- **Depuis des années**, le traitement de l'SFC se limite à un régime alimentaire strict à faible teneur en matières grasses, avec interdiction de consommer de l'alcool et certains médicaments hypertrigycéridémiant
- **La grossesse est considérée à haut risque de pancréatite**, demande un suivi diététique très serré et peut nécessiter la plasmaphérese préventive

HyperTG sévère: présentation monogénique vs polygénique (multifactorielle)

Features	Monogenic chylomicronaemia	Polygenic chylomicronaemia (multifactorial)
Former designations	Familial chylomicronaemia Type 1 hyperlipoproteinaemia (WHO) ²	Mixed dyslipidaemia Type 5 hyperlipoproteinaemia ² (WHO)
Main lipoprotein disturbances	Increased number of chylomicron particles only ^{5,11}	Transient increase in levels of triglyceride-rich lipoproteins Increased number of chylomicron particles Increased levels of VLDL Increased number of chylomicron remnants Increased number of VLDL remnants ⁴
Associated lipoprotein disturbances	Reduced levels of VLDL, LDL and HDL	Usually reduced levels of HDL, sometimes reduced levels of LDL
Typical onset	Paediatric or adolescent	Adulthood
Clinical features	Failure to thrive Abdominal pain Nausea Vomiting Eruptive xanthomas Lipaemia retinalis Pancreatitis Hepatosplenomegaly ⁵	Abdominal pain Nausea Vomiting Eruptive xanthomas (rare) Lipaemia retinalis (rare) Pancreatitis (~1% risk per year) ⁴
Association with CVD	Minimal	Some evidence of increased risk ^{25,63}
Prevalence	~1:100,000 to ~1:1,000,000 ⁴	~1:600 ⁶
Contribution of secondary factors	Minimal	Major
Inheritance pattern	Autosomal recessive	Familial clustering, but no discrete classical pattern
Genetic causes	Mutations in <i>LPL</i> , ⁴ <i>APOC2</i> , ⁴ <i>APOA5</i> , ⁴³ <i>GPIIIBP1</i> ⁵¹ and <i>LMF1</i> ⁵⁵	Genetic pool of affected individuals has increased prevalence of: ■ Heterozygous rare variants in <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOB</i> , <i>LMF1</i> , <i>GPIIIBP1</i> and <i>CREBH</i> with large effects ^{60,61} ■ Common variants (SNP) with small effects in ~40 genes genome-wide association studies, ⁶⁰
<i>GCKR</i> , <i>APOA5</i> , identified in		
Current treatment	Dietary control: restriction of fat intake ± increased consumption of MCTG (MCT oil) Pharmacologic control: minimal effect of fibrates, niacin, ω-3 fatty acids and statins	Dietary control: reduced intake of calories, fats, simple sugars and alcohol Control of secondary factors (diabetes, Rx and others) Pharmacologic control: fibrates; ω-3 fatty acids and niacin (both have variable efficacy), statin + ezetimibe (minimal effect)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: A rapid and practical approach

Chakri Gavva ^a, Ravindra Sarode ^a, Deepak Agrawal ^b, James Burner ^{a,*}

^a Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-9072, USA

^b Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-9030, USA



CrossMark

ORIGINAL ARTICLE

Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome

J.L. Witztum, D. Gaudet, S.D. Freedman, V.J. Alexander, A. Digenio,
K.R. Williams, Q. Yang, S.G. Hughes, R.S. Geary, M. Arca, E.S.G. Stroes,
J. Bergeron, H. Soran, F. Civeira, L. Hemphill, S. Tsimikas, D.J. Blom,
L. O'Dea, and E. Bruckert

ABSTRACT

CONCLUSIONS

Volanesorsen lowered triglyceride levels to less than 750 mg per deciliter in 77% of patients with familial chylomicronemia syndrome. Thrombocytopenia and injection-site reactions were common adverse events. (Funded by Ionis Pharmaceuticals and Akcea Therapeutics; APPROACH Clinical Trials.gov number, NCT02211209.)

Objectifs thérapeutiques des TG: prévention de la pancréatite

2021 ACC Expert Consensus

< 5.7 mmol/L

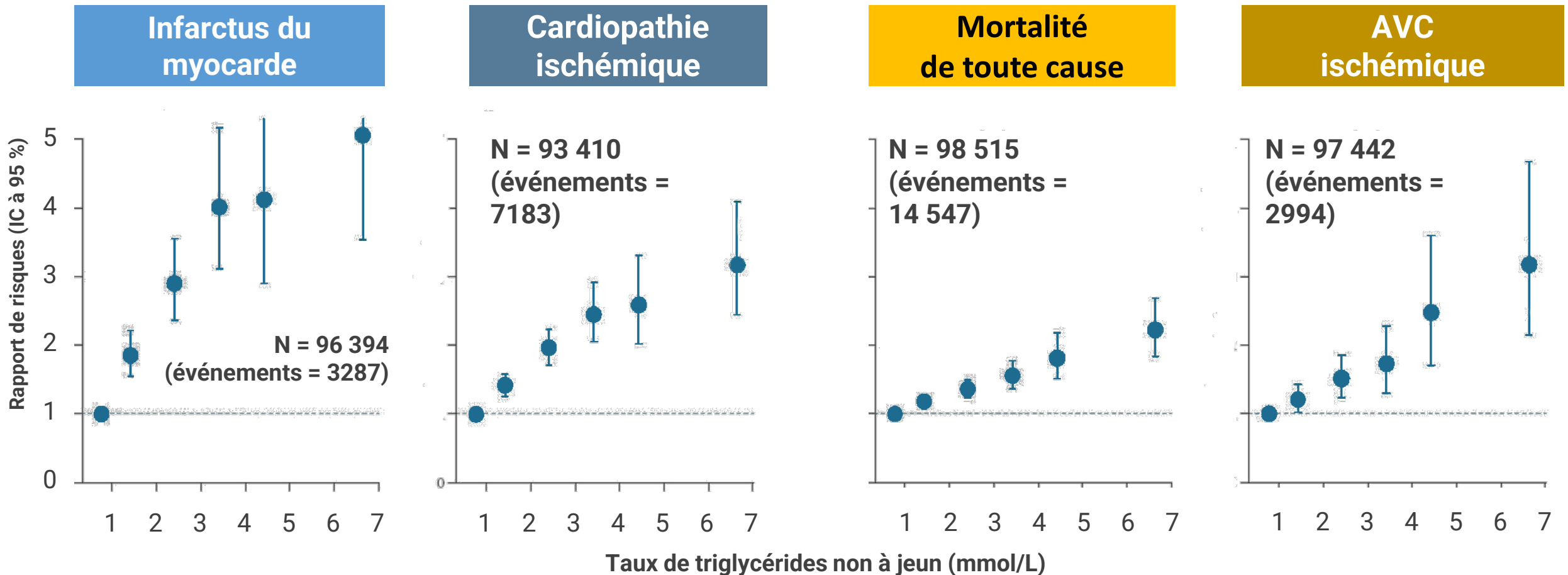
2021 EAS Consensus Statement

< 10 mmol/L

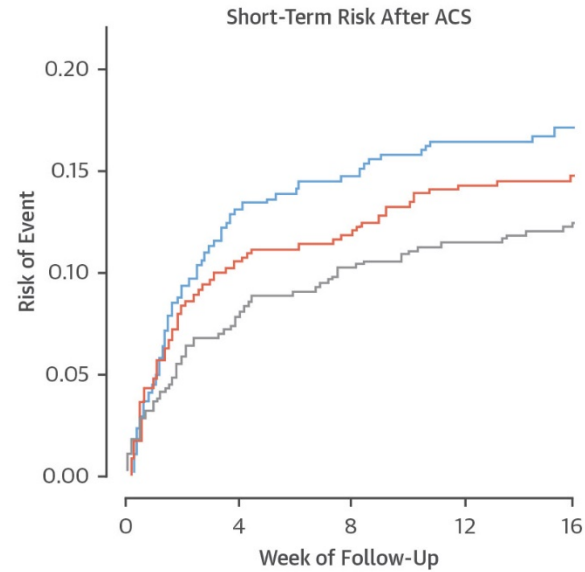
“Pancréatite possible avec TG 5.0 - 10.0 mmol/L”

Des études ont montré qu'un taux élevé de TG est un marqueur indépendant de risque CV et de mortalité

Copenhagen City Heart Study et Copenhagen General Population Study



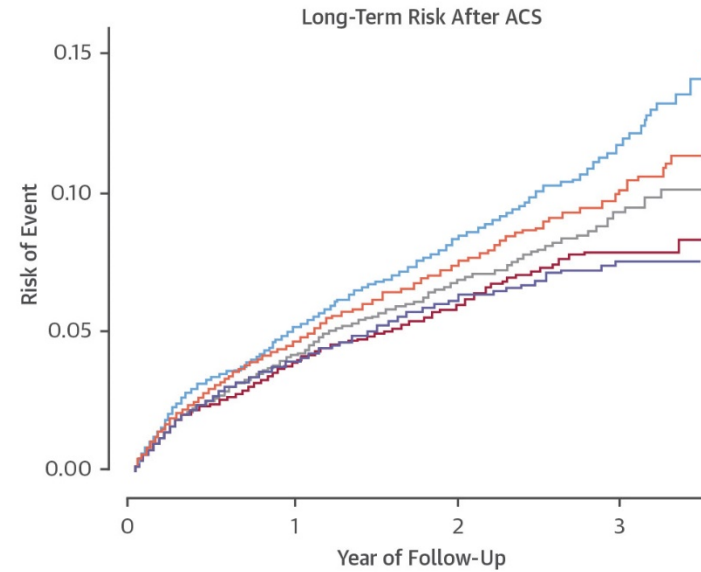
Taux de TG et risque après SCA



Number at Risk	0	4	8	12	16
— 534	534	491	478	471	399
— 492	492	439	430	417	350
— 475	475	412	404	396	350

Tertile of Triglycerides (mmol/L)

— >2,2 — >1,5 to 2,2 — ≤1,5

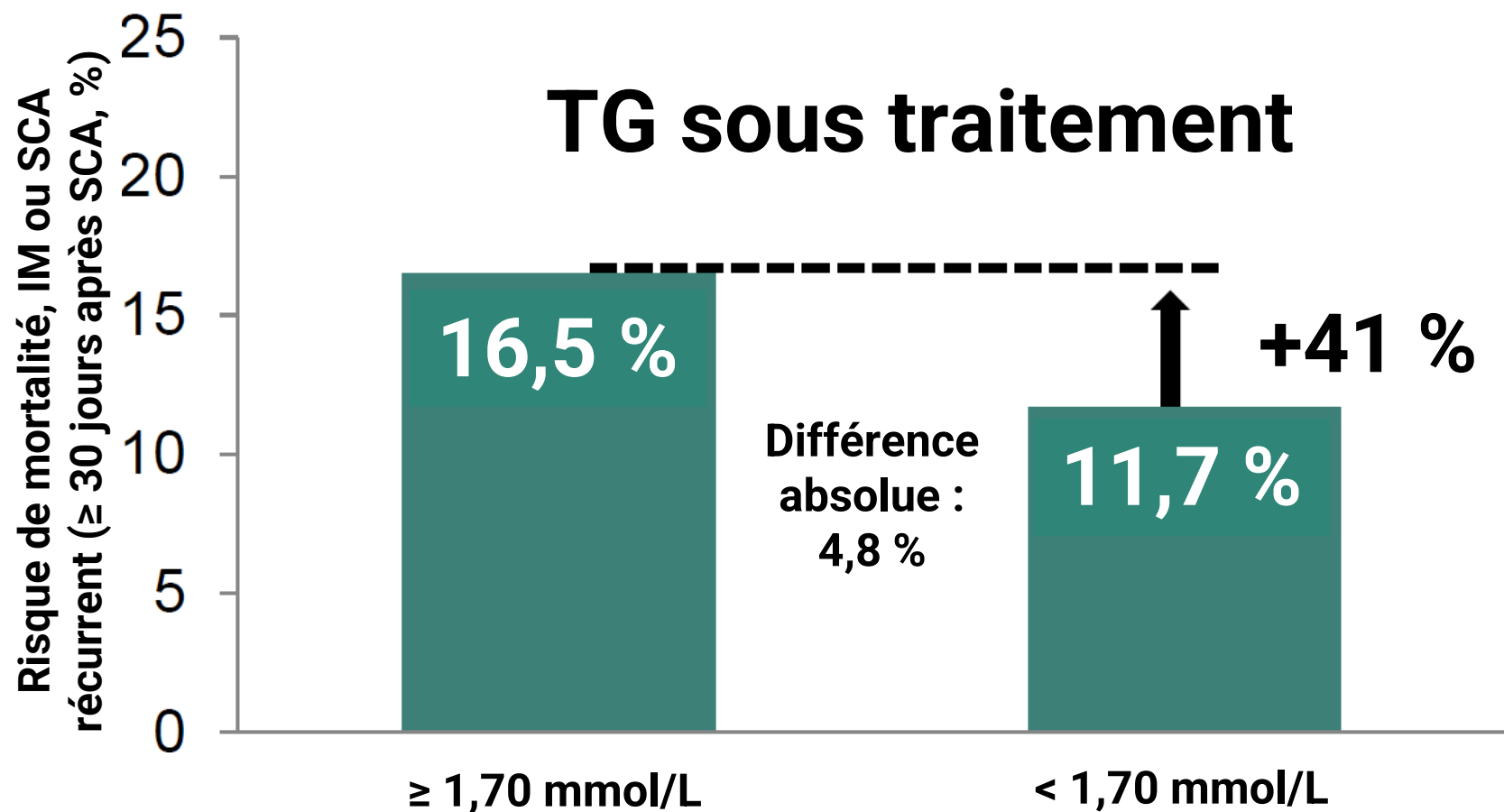


Number at Risk	0	1	2	3
— 3,124	3,124	2,874	2,525	653
— 3,171	3,171	2,952	2,592	657
— 3,142	3,142	2,931	2,595	691
— 3,135	3,135	2,942	2,619	730
— 3,245	3,245	3,028	2,869	729

Quintile of Triglycerides (mmol/L)

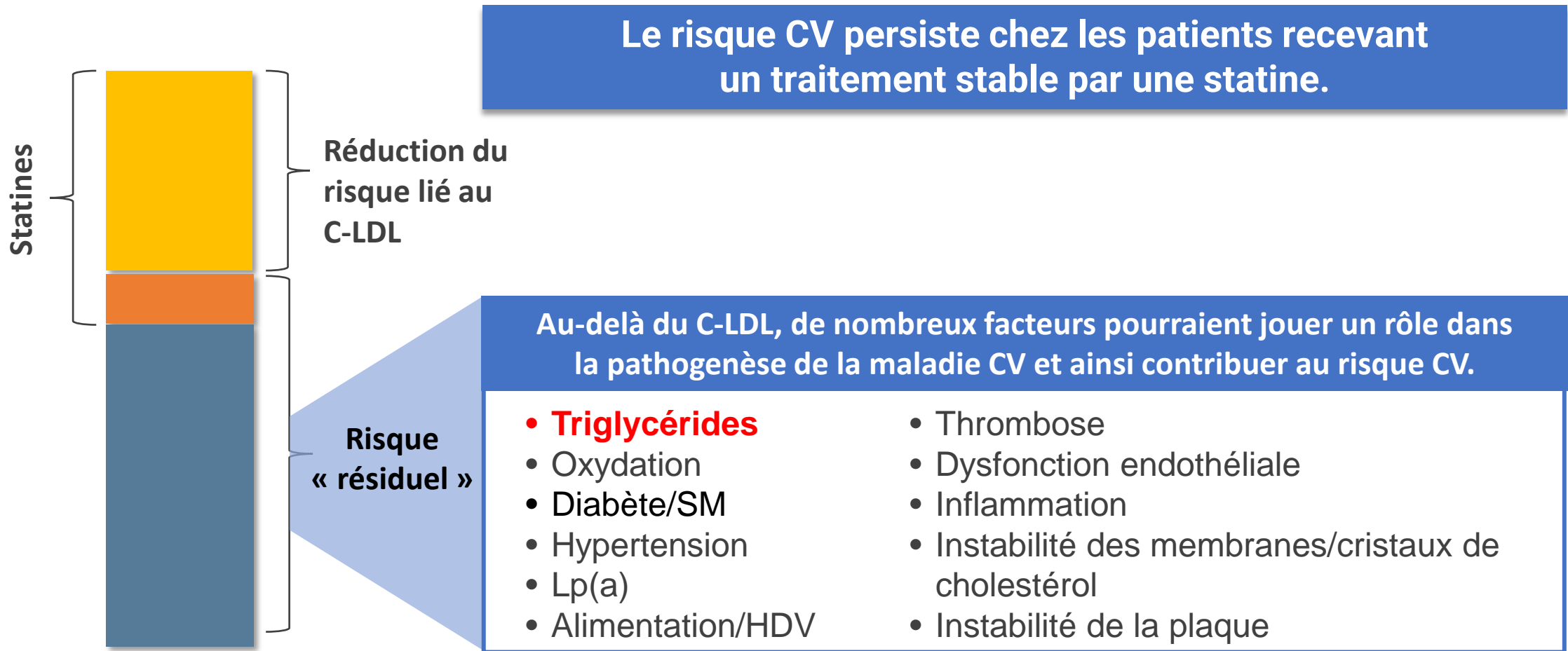
— >2,0 — >1,5 to 2,0 — >0,9 to 1,5 — ≤ 0,9

Essai PROVE-IT TIMI-22: le taux de triglycérides est un marqueur de risque CV indépendant et permet de prédire le risque d'événements coronariens malgré l'atteinte des valeurs cibles avec les statines administrées en monothérapie



Malgré l'atteinte d'un taux de C-LDL $< 1,70$ mmol/L avec une dose élevée de statines, les patients avec un taux de TG qui est $\geq 1,70$ mmol/L présentent un risque de 41 % plus élevé d'événements coronariens

Le risque CV « résiduel » va au-delà de la baisse du taux de C-LDL



Causes secondaires d'hypertriglycémie

Diet with high positive energy-intake balance and high fat or high glycaemic index

Increased alcohol consumption (HTG risk increases with > 2 and > 1 drink(s) per day in men and women, respectively)

Obesity

Metabolic syndrome

Insulin resistance

Diabetes mellitus (predominantly Type 2)

Hypothyroidism

Renal disease (proteinuria, uraemia, or glomerulonephritis)

Pregnancy (particularly in the third trimester)

Paraproteinaemia

Systemic lupus erythematosus

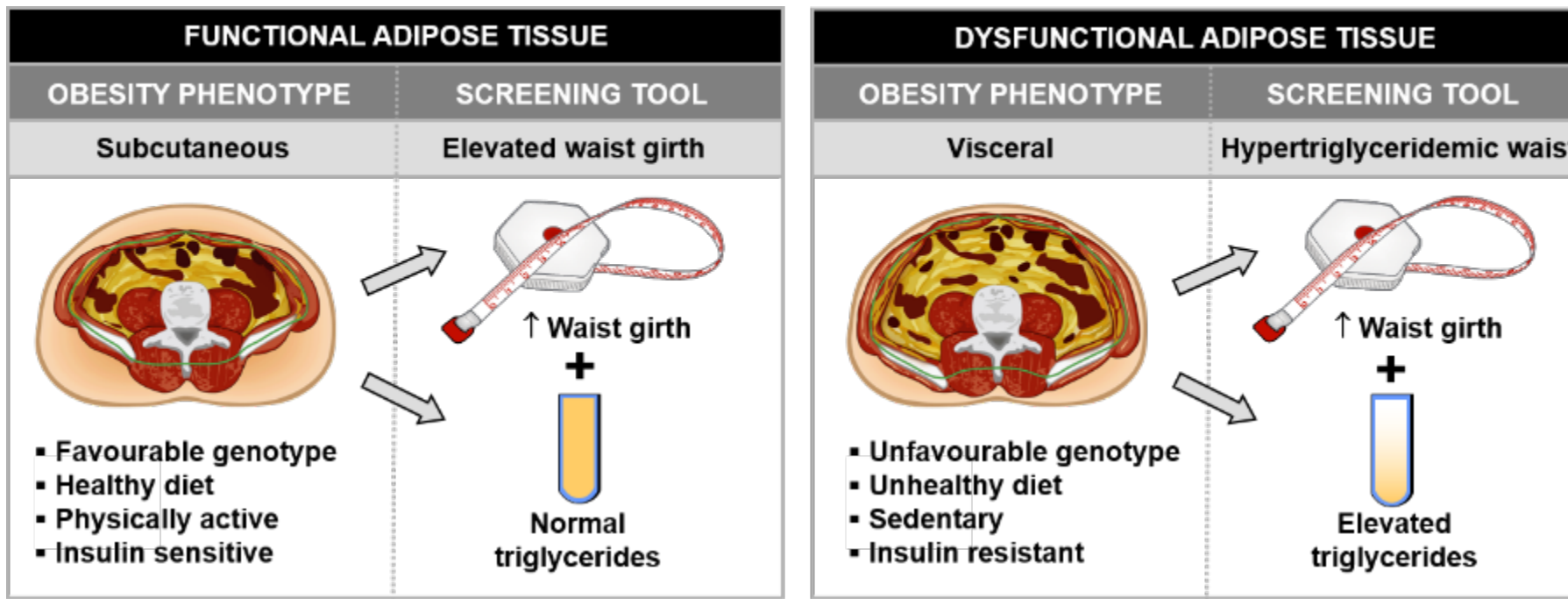
Medications, including corticosteroids, oral oestrogen, tamoxifen, thiazides, non-cardioselective beta-blockers and bile acid sequestrants, cyclophosphamide, L-asparaginase, protease inhibitors, and second-generation antipsychotic agents (such as clozapine and olanzapine)



Hélène Trudel

Després, JP. The Lancet. (2009) Vol 373; April 4.

« Tour de taille hypertriglycéridémiant »



HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST: RELATIONSHIPS WITH METABOLIC ABNORMALITIES/CLINICAL OUTCOMES

- Presence of atherogenic metabolic triad
- ↑ Cholesterol/HDL-cholesterol
- Postprandial hyperlipidemia
- Glucose intolerance
- Hyperinsulinemia
- ↑ Blood pressure
- ↑ Risk of cardiovascular disease
- ↑ Risk of coronary artery disease
- Annual progression rate of aortic calcification
- ↑ Risk of type 2 diabetes

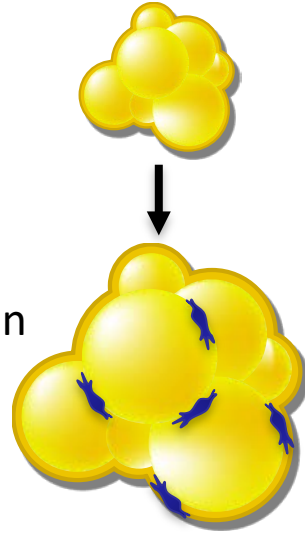


Qu'est-ce que le gras ectopique ?

↑ Apport calorique et/ou ↓ Dépense énergétique

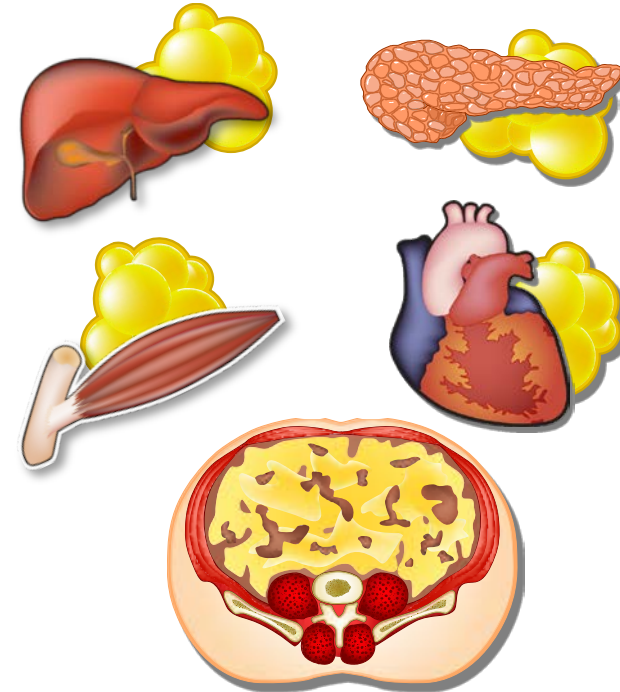
Équilibre énergétique positif

Excès et inflammation de tissu adipeux



↑ AGL

Débordement de lipides dans le foie, le pancréas, les muscles, les compartiments cardiaques et viscéraux



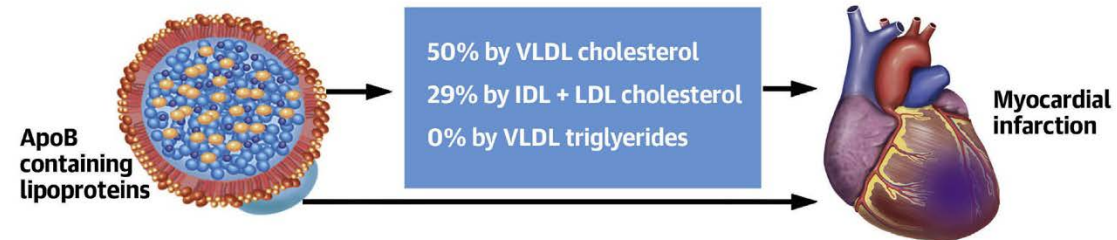
Le déséquilibre entre l'accumulation et la mobilisation des lipides entraîne une accumulation de gras ectopique dans les

organes

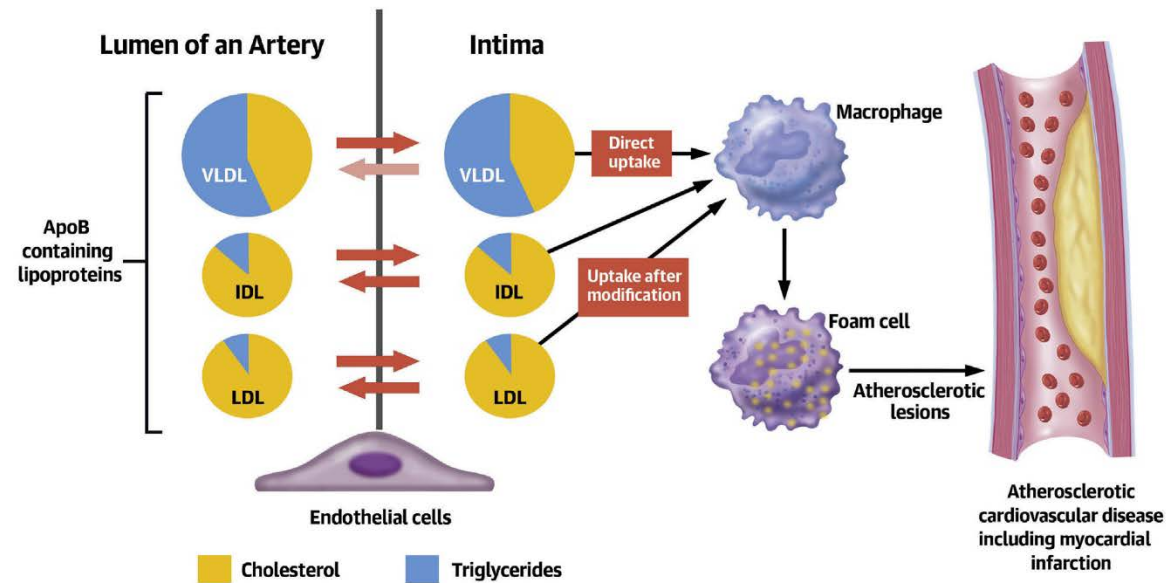
D'après www.myhealthywaist.com

Likely Mechanism Behind the Risk From apoB-Containing Triglyceride-Rich Remnants to Atherosclerotic Cardiovascular Disease Including Myocardial Infarction

Explained Risk From ApoB Containing Lipoproteins to Myocardial Infarction



Likely Mechanism



Existe-t-il des données probantes en faveur du calcul du C non HDL au lieu du dosage de l'apo B, ou vice versa, à des fins de dépistage et de traitement?

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

Justification :

- Lorsque le taux de TG dépasse 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 dosages du C non HDL et de l'apo B semblent supérieurs à celui du C-LDL pour prédire le risque d'événements CV.

Analyses de laboratoire au Canada[†]

- Le dosage 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.

Recommandation

Il est recommandé d'utiliser le taux de C non HDL ou d'apo B, au lieu du taux de C-LDL, comme paramètre lipidique privilégié pour le dépistage chez tout patient dont le taux de TG dépasse 1,5 mmol/L. (Forte recommandation, données probantes 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'aisance 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; VLDL : *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. À l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>

Importance du mode de vie, de l'exercice physique et de l'alimentation

Régime méditerranéen, portfolio, DASH, n3-PUFA :

↓ **10-20 % (restriction d'alcool jusqu'à 80 %)**

Perte pondérale (5-10 %) et obésité abdominale :

↓ **10-20 % (jusqu'à 50 %)**

Exercice physique (30-60 min/jour d'intensité modérée à élevée) :

↓ **10-20 % (jusqu'à 30 %)**

Modifié de : Laufs et al. *European Heart Journal* (2020) 41: 99-109 et : Pearson, et al. *Can J. Cardiol.* 2021
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>

Médicaments contre l'hypertriglycéridémie

Médicament	Formulations	Posologie habituelle	E.U. Coût ¹	CAN Coût ¹⁰
Fibrates				
Gemfibrozil – générique	caps à 300 mg, ¹²	600 mg 2x/j	\$13,80	\$45,12
<i>Lopid</i> (Pfizer)	compr à 600 mg		186,80	N.P.D.
Fenofibrate – non-micronisé				
générique	compr à 48, 54, ¹¹ 100, ¹² 145, 160 mg	54-160 mg 1x/j	57,00	9,35
<i>Fenoglide</i> (Santarus)	compr à 40, 120 mg	40-120 mg 1x/j	219,60	N.D.C.
<i>Lipidil EZ</i> (Fournier)	compr à 48, 145 mg	48-145 mg 1x/j	N.D.	33,96
<i>Lipidil Supra</i> (Fournier)	compr à 100, 160 mg	100-160 mg 1x/j	N.D.	40,62
<i>Lipofen</i> (Kowa)	caps à 50, 150 mg	50-150 mg 1x/j	118,12	N.D.C.
<i>Lofibra</i> (Gate)	compr à 54, 160 mg	54-160 mg 1x/j	109,20	N.D.C.
<i>Tricor</i> (Abbott)	compr à 48, 145 mg	48-145 mg 1x/j	174,60	N.D.C.
<i>Triglide</i> (Shionogi)	compr à 50, 160 mg	50-160 mg 1x/j	199,75	N.D.C.
micronisé ²				
générique	caps à 67, 134, ¹¹ 200 mg	67-200 mg 1x/j	66,00	8,17
<i>Antara</i> (Lupin)	caps à 43, 130 mg	43-130 mg 1x/j	192,40	N.D.C.
<i>Lipidil Micro</i> (Fournier)	caps à 200 mg	200 mg 1x/j	N.D.	34,50
<i>Lofibra</i> (Gate)	caps à 67, 134, 200 mg	67-200 mg 1x/j	109,20	N.D.C.
Acide fénofibrique– <i>Trilipix</i> (Abbott)	caps à lib retardée à 45, 135 mg	45-135 mg 1x/j	166,50	N.D.C.
Niacine³				
lib prolongée – <i>Niaspar</i> ⁴ (Sunovion; Abbott aux E.U.)	compr à 500, 750, ¹¹ 1000 mg	1-2 g 1x/j	344,40	77,38
<i>Niaspan FCT</i> (Sunovion) ¹³	compr à 500, 750, 1000 mg		N.D.	80,47
lib retardée – <i>Slo-Niacin</i> (Upsher-Smith)	compr à 250, 500, 750 mg	1 g 2x/j	14,40	N.D.C.
Niacine composée				
Niacine et lovastatine à lib prolongée	compr à 500/20 mg, 750/20 mg, 1000/20 mg, 1000/40 mg	1000/20 mg 1x/j	159,90	N.D.C.
<i>Advicor</i> (Abbott)				
Niacine et simvastatine à lib prolongée	compr à 500/20 mg, 500/40 mg, 750/20 mg, 1000/20 mg, 1000/40 mg	1000/20 mg 1x/j	172,20	N.D.C.
<i>Simcor</i> (Abbott)				
Huile de poisson				
<i>Lovaza</i> (GSK)	caps à 1000 mg ⁵	4 caps 1x/j ou 2 caps 2x/j	196,99	N.D.C.
<i>Vascepa</i> (Amarin)	caps à 1000 mg ⁶	2 caps 2x/j	184,00	N.D.C.
Huile de poisson vérifié par l'USP ⁷	caps à 1, 1,2 g ⁸	4 caps 3x/j	17,99 ⁹	22,99 ¹³⁻¹⁵

Fibrates et Niacine : Aucune réduction du risque d'événements CV majeurs

Intervention	Essais	Patient sous statine	Critère d'évaluation principal (ECVM) atteint ?
Fibrates	• ACCORD	Oui	
	• FIELD	Non*	✗
Niacine	• AIM-HIGH	Oui	✗
	• HPS2-THRIVE	Oui	✗

ECVM = événement cardiovasculaire majeur
*à la fin de l'étude

ACCORD Study Group et al., N Engl J Med 2010;362:1563–1574; Keech A et al., Lancet 2005;366:1849–1861; AIM-HIGH Investigators et al. N Engl J Med 2011;365:2255–2267; Landray MJ et al. N Engl J Med 2014;371:203–212.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 24, 2022

VOL. 387 NO. 21

Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk

A. Das Pradhan, R.J. Glynn, J.-C. Fruchart, J.G. MacFadyen, E.S. Zaharris, B.M. Everett, S.E. Campbell, R. Oshima, P. Amarenco, D.J. Blom, E.A. Brinton, R.H. Eckel, M.B. Elam, J.S. Felicio, H.N. Ginsberg, A. Goudev, S. Ishibashi, J. Joseph, T. Kodama, W. Koenig, L.A. Leiter, A.J. Lorenzatti, B. Mankovsky, N. Marx, B.G. Nordestgaard, D. Páll, K.K. Ray, R.D. Santos, H. Soran, A. Susekov, M. Tendera, K. Yokote, N.P. Paynter, J.E. Buring, P. Libby, and P.M. Ridker, for the PROMINENT Investigators*

ABSTRACT

CONCLUSIONS

Among patients with type 2 diabetes, mild-to-moderate hypertriglyceridemia, and low HDL and LDL cholesterol levels, the incidence of cardiovascular events was not lower among those who received pemafibrate than among those who received placebo, although pemafibrate lowered triglyceride, VLDL cholesterol, remnant cholesterol, and apolipoprotein C-III levels. (Funded by the Kowa Research Institute; PROMINENT ClinicalTrials.gov number, NCT03071692.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Das Pradhan can be contacted at apradhan@bwh.harvard.edu and Dr. Ridker can be contacted at pridker@bwh.harvard.edu or at the Center for Cardiovascular Disease Prevention, Brigham and Women's Hospital, 900 Commonwealth Ave., Boston, MA 02215.

*A complete list of the PROMINENT investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on November 5, 2022, at NEJM.org.

N Engl J Med 2022;387:1923-34.

DOI: 10.1056/NEJMoa2210645

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

CME
at NEJM.org

Table 2. Effects of Pemaifibrate on Fasting Lipid Levels at 4 Months.[⊖]

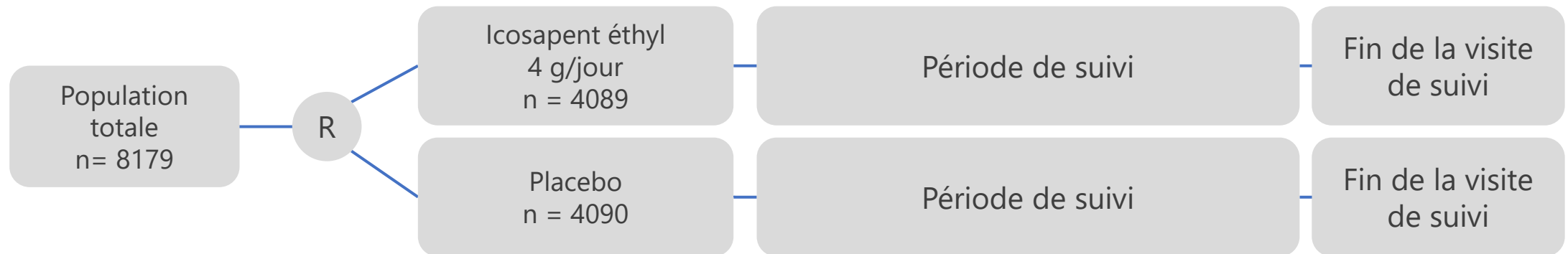
Variable	Pemaifibrate (N = 5240)	Placebo (N = 5257)	Treatment Effect† Mean % Change (95% CI)
	Median Value (IQR)		
Triglyceride-related biomarkers			
Triglyceride level, measured			
Baseline — mg/dl	273 (227 to 342)	269 (226 to 338)	
4 Mo — mg/dl	189 (143 to 253)	254 (193 to 341)	
Median change from baseline — %	-31.1 (-48.9 to -9.6)	-6.9 (-28.4 to 20.2)	-26.2 (-28.4 to -24.10)
VLDL cholesterol level, calculated — mg/dl‡			
Baseline — mg/dl	49 (39 to 63)	49 (39 to 62)	
4 Mo — mg/dl	31 (23 to 42)	43 (32 to 59)	
Median change from baseline — %	-35.0 (-54.1 to -11.5)	-10.5 (-33.3 to 17.4)	-25.8 (-27.8 to -23.9)
Remnant cholesterol level, calculated§			
Baseline — mg/dl	47 (38 to 60)	47 (37 to 59)	
4 Mo — mg/dl	32 (24 to 42)	39 (29 to 52)	
Median change from baseline — %	-31.3 (-49.1 to -8.2)	-15.6 (-36.8 to 10.8)	-18.2 (-20.3 to -16.1)
Remnant cholesterol level, measured			
Baseline — mg/dl	56 (43 to 73)	56 (43 to 72)	
4 Mo — mg/dl	30 (23 to 41)	44 (32 to 61)	
Median change from baseline — %	-43.6 (-57.8 to -24.1)	-20.2 (-38.3 to 3.8)	-25.6 (-27.3 to -24.0)
Apolipoprotein C-III level, measured			
Baseline — mg/dl	15 (13 to 19)	15 (13 to 18)	
4 Mo — mg/dl	11 (9 to 14)	15 (12 to 19)	
Median change from baseline — %	-27.8 (-43.8 to -9.1)	0.0 (-18.8 to 18.8)	-27.6 (-29.1 to -26.1)
Other lipid biomarkers			
Total cholesterol level, measured			
Baseline — mg/dl	161 (139 to 193)	161 (137 to 191)	
4 mo — mg/dl	162 (138 to 190)	158 (134 to 190)	
Median change from baseline — %	-0.5 (-12.2 to 13.2)	-1.2 (-12.1 to 11.0)	0.8 (-0.1 to 1.6)
HDL cholesterol level, measured			
Baseline — mg/dl	33 (29 to 37)	33 (29 to 37)	
4 Mo — mg/dl	36 (30 to 42)	34 (30 to 39)	
Median change from baseline — %	8.3 (-5.3 to 25.0)	3.1 (-7.4 to 15.6)	5.1 (4.2 to 6.1)
LDL cholesterol level, measured			
Baseline — mg/dl	79 (60 to 104)	78 (59 to 102)	
4 Mo — mg/dl	91 (71 to 115)	80 (62 to 105)	
Median change from baseline — %	14.0 (-6.3 to 41.4)	2.9 (-13.5 to 24.6)	12.3 (10.7 to 14.0)
Non-HDL cholesterol level, calculated‡			
Baseline — mg/dl	128 (106 to 159)	128 (104 to 157)	
4 Mo — mg/dl	125 (102 to 153)	122 (100 to 154)	
Median change from baseline — %	-2.4 (-18.0 to 15.0)	-2.5 (-16.3 to 13.0)	-0.2 (-1.3 to 1.0)
Variable	Pemaifibrate (N = 5240)	Placebo (N = 5257)	Treatment Effect† Mean % Change (95% CI)
	Median Value (IQR)		
Apolipoprotein B level, measured			
Baseline — mg/dl	90 (75 to 108)	89 (74 to 107)	
4 Mo — mg/dl	93 (77 to 111)	87 (73 to 105)	
Median change from baseline — %	3.2 (-12.0 to 19.7)	-1.6 (-13.4 to 11.8)	4.8 (3.8 to 5.8)

Essais CV antérieurs sur les oméga-3 : Aucune réduction du risque CV, à l'exception de l'étude JELIS

	Formulation d'oméga-3	Dose quotidienne	Prescription	Critère d'évaluation principal (ECVM) atteint
OMEGA	EPA/DHA	0,4 g	-	✗
RISK & PREVENTION	EPA/DHA	1,0 g	-	✗
ORIGIN	EPA/DHA	1,0 g	Oui	✗
VITAL	EPA/DHA	1,0 g	Oui	✗
ASCEND	EPA/DHA	1,0 g	Oui	✗
STRENGTH	EPA/DHA	4,0 g	Oui	✗
JELIS	EPA pure	1,8 g	Oui	✗

REDUCE-IT: Essai comparatif avec placebo, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et axé sur les événements

- 8179 patients soit avec une maladie athérosclérotique documentée OU du diabète avec au moins un facteur de risque CV ont été divisés en deux cohortes selon un ratio de 70:30 en prévention secondaire p/r à la prévention primaire
- **Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité (EICM à 5 points)**: Combiné des décès d'origine CV, d'IM, d'ACV, de revascularisation coronarienne, d'angine instable nécessitant une hospitalisation;
- **Paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité (EICM à 3 points)**: Combinaison de décès d'origine CV, d'IM, d'ACV;
- Durée médiane du suivi: **4,9 years** (min 0,0, max 6,2 years)



Durée de suivi médian = 4,9 ans

REDUCE-IT Critère d'évaluation primaire

Mortalité CV, IM non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronarienne, hospitalisation pour angine de poitrine instable

Critère d'évaluation primaire EICM à 5 points

4,8%

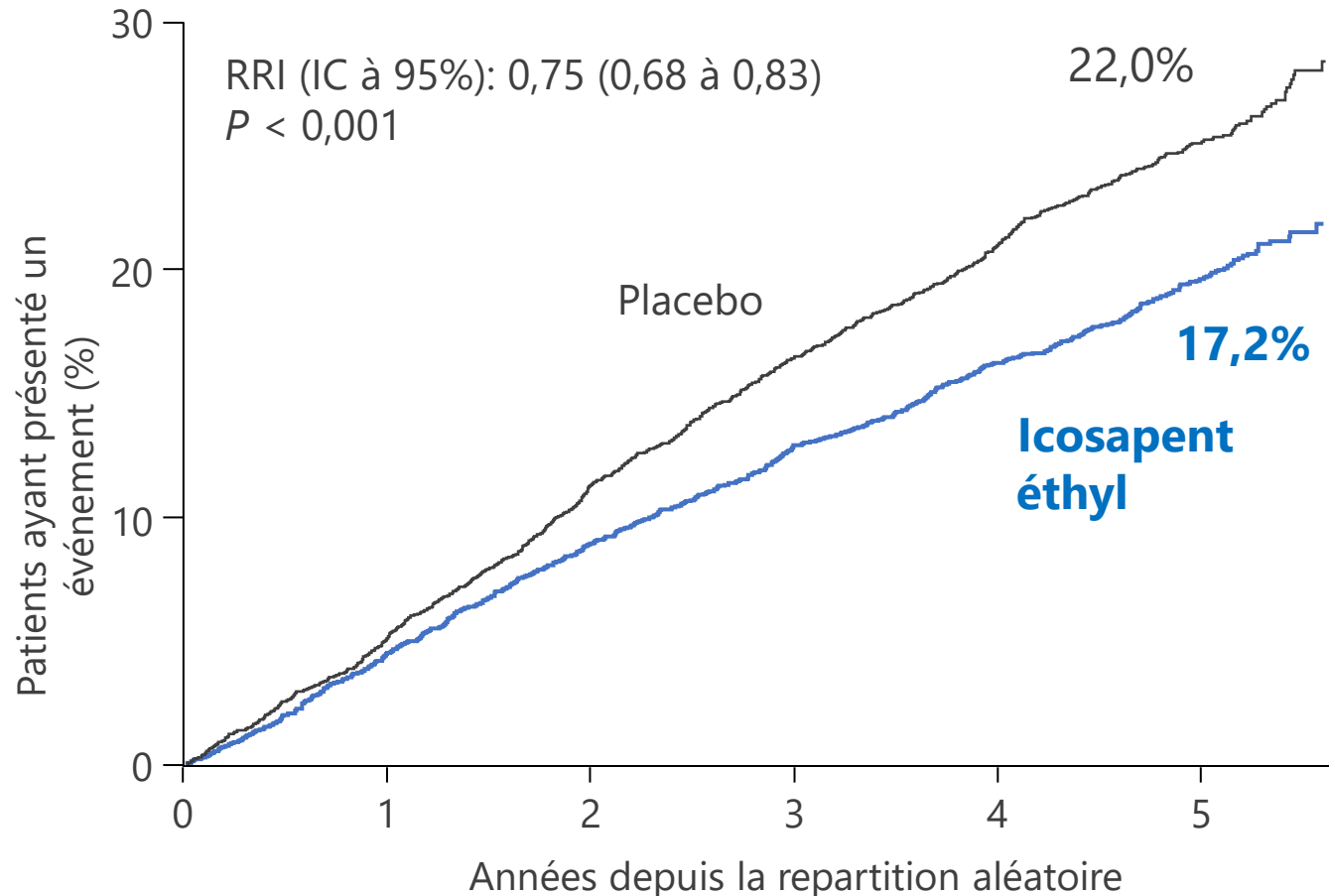
Réduction
absolue du
risque

25%

Réduction
relative du
risque

NAT de 21

Suivi médian: 4,9 ans



AVC=accident vasculaire cérébral; CV=cardiovasculaire; EICM=événement indésirable cardiaque majeur; IC=intervalle de confiance; IM=infarctus du myocarde; NAT=nombre de sujets à traiter; RR=rapport de risque
Adapté de Bhatt DL et al. N Engl J Med. 2019;380:11-22.

REDUCE-IT Critère d'évaluation secondaire clé

Mortalité CV, IM non mortel, AVC non mortel

Critère d'évaluation secondaire clé EICM à 3 points

3,6%

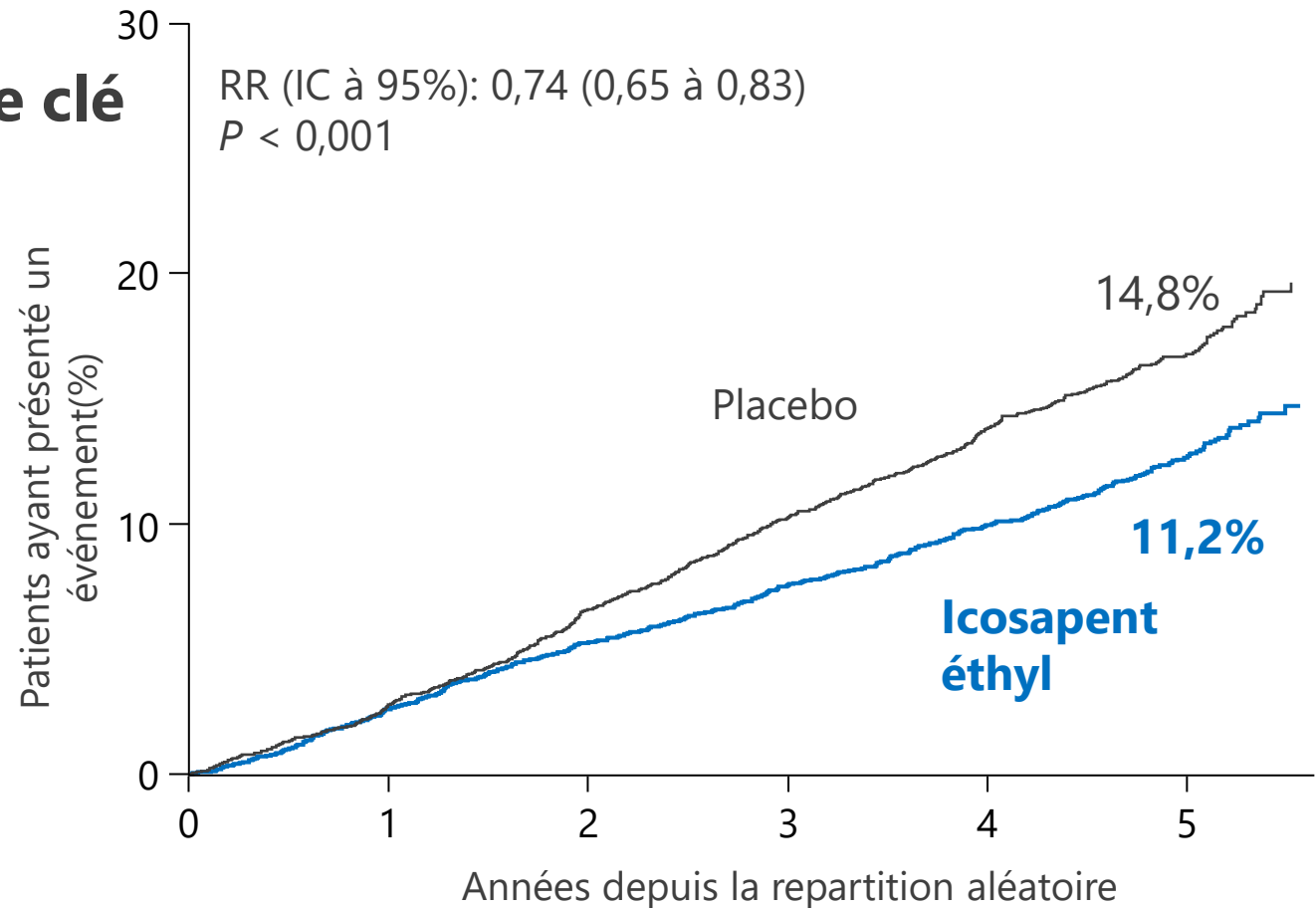
Réduction
absolue du
risque

26%

Réduction
relative du
risque

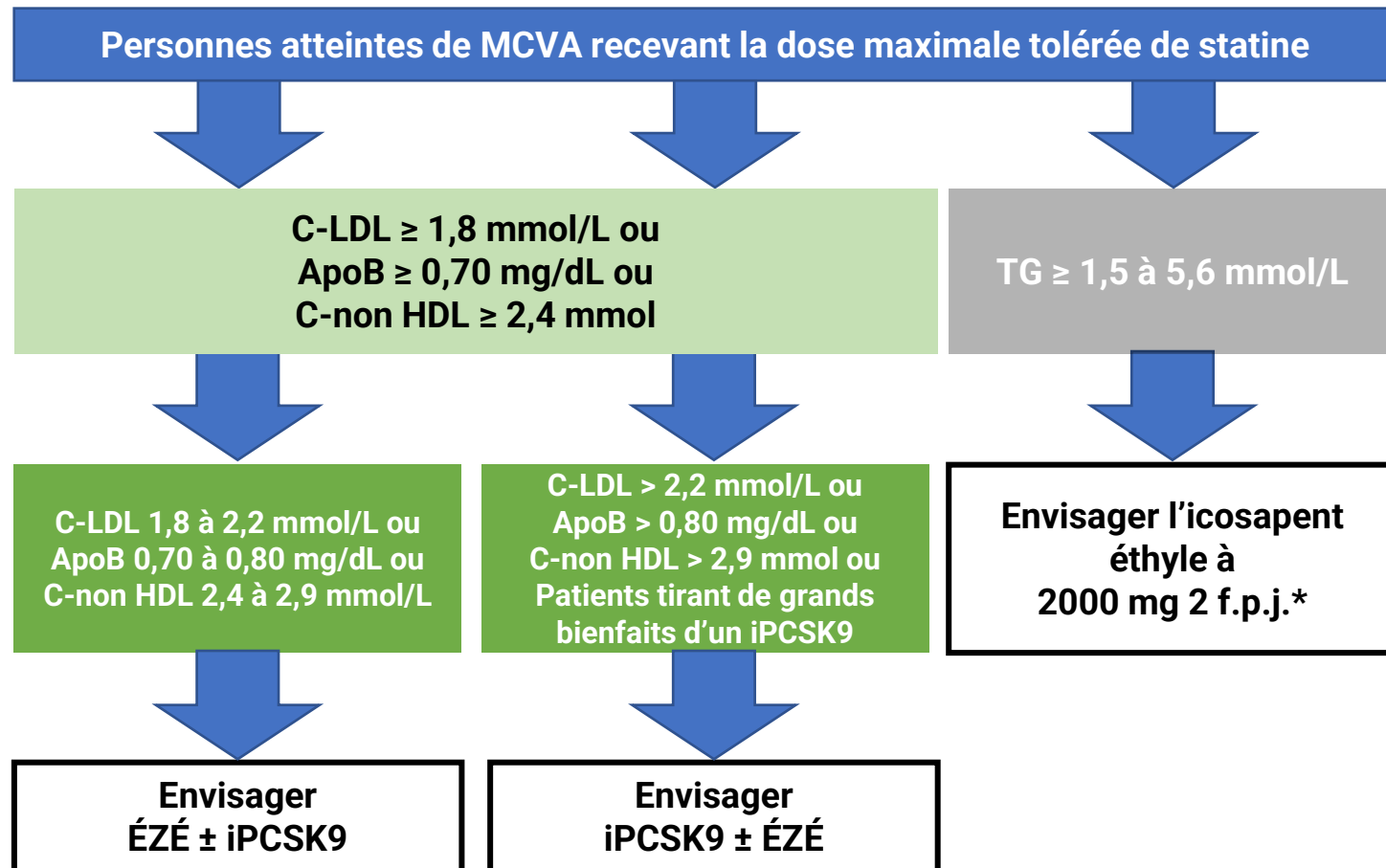
NAT de 28

Suivi médian: 4,9 ans



AVC=accident vasculaire cérébral; CV=cardiovasculaire; EICM=événement indésirable cardiaque majeur; IC=intervalle de confiance; IM=infarctus du myocarde; NAT=nombre de sujets à traiter; RR=rapport de risque
Adapté de Bhatt DL et al. N Engl J Med. 2019;380:11-22.

Approches d'intensification du traitement chez les patients atteints de MCVA



***Peut également être envisagé chez les patients non atteints de MCVA, mais qui présentent un diabète nécessitant un traitement médicamenteux, qui sont âgés de ≥ 50 ans et qui présentent ≥ 1 facteur de risque CV additionnel (selon l'étude REDUCE-IT) :**

- Hommes de ≥ 55 ans et femmes de ≥ 65 ans;
- Tabagisme ou arrêt du tabagisme dans les 3 derniers mois;
- Hypertension (TAS ≥ 140 mmHg OU TAD ≥ 90 mmHg) ou traitement par un médicament antihypertenseur;
- C-HDL ≤ 1,04 mmol/L chez l'homme ou ≤ 1,3 mmol/L chez la femme;
- hsCRP > 3,0 mg/L;
- Dysfonctionnement rénal : DFGe > 30 et < 60 mL/min/1,73 m²;
- Rétinopathie;
- Microalbuminurie ou macroalbuminurie;
- ITB < 0,9 sans symptômes de claudication intermittente)

ApoB : apolipoprotéine B; CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉZÉ : ézétimibe; f.p.j. : fois par jour; hsCRP : protéine C-réactive à haute sensibilité; iPCSK9 : inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; ITB : indice tibio-brachial; MCVA : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; TG : triglycérides.
 Pearson GJ et al. *Can J Cardiol.* 2021 Mar 26;S0828-282X(21)00165-3. doi : 10.1016/j.cjca.2021.03.016.

Objectifs thérapeutiques des TG pour la prévention MCVA

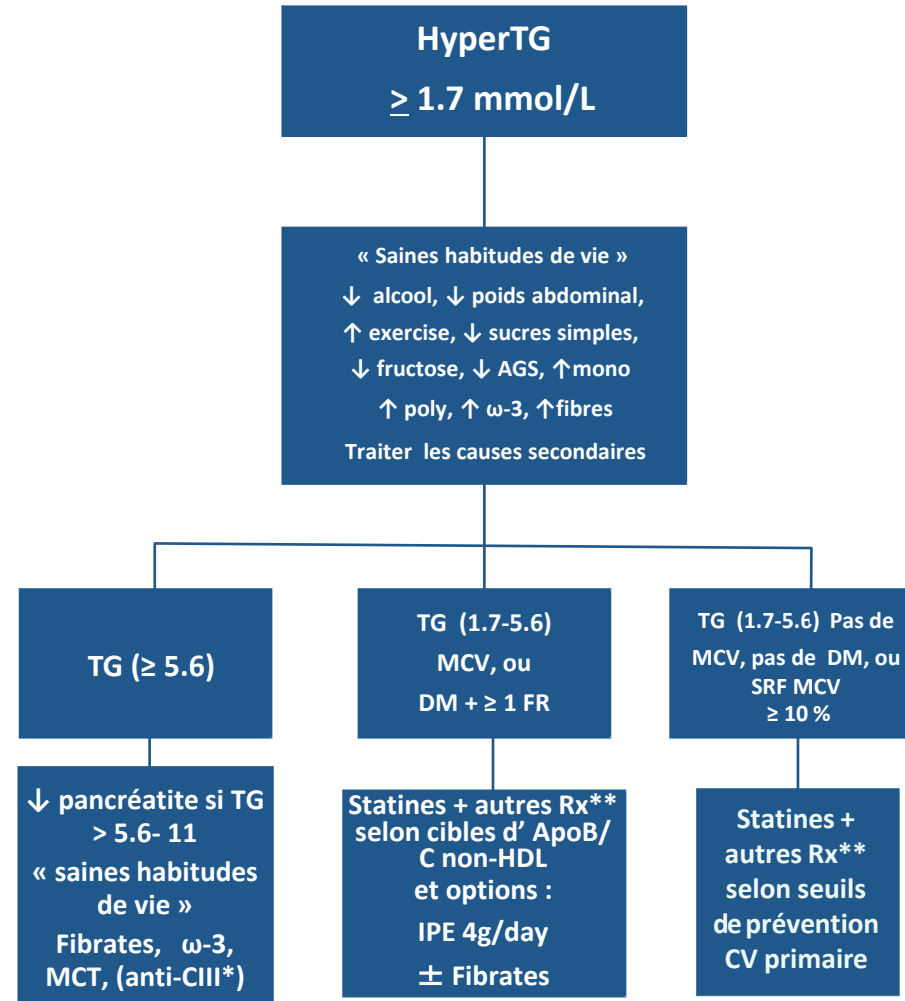
2021 ACC Expert Consensus

« Le risque CV est augmenté lorsque TG non à jeun $\geq 2,0$ mmol/L »

2021 EAS Consensus Statement

« Le risque CV est augmenté lorsque TG à jeun $\geq 1,7$ mmol/L »

Prise en charge de l'hyperTG en 2024

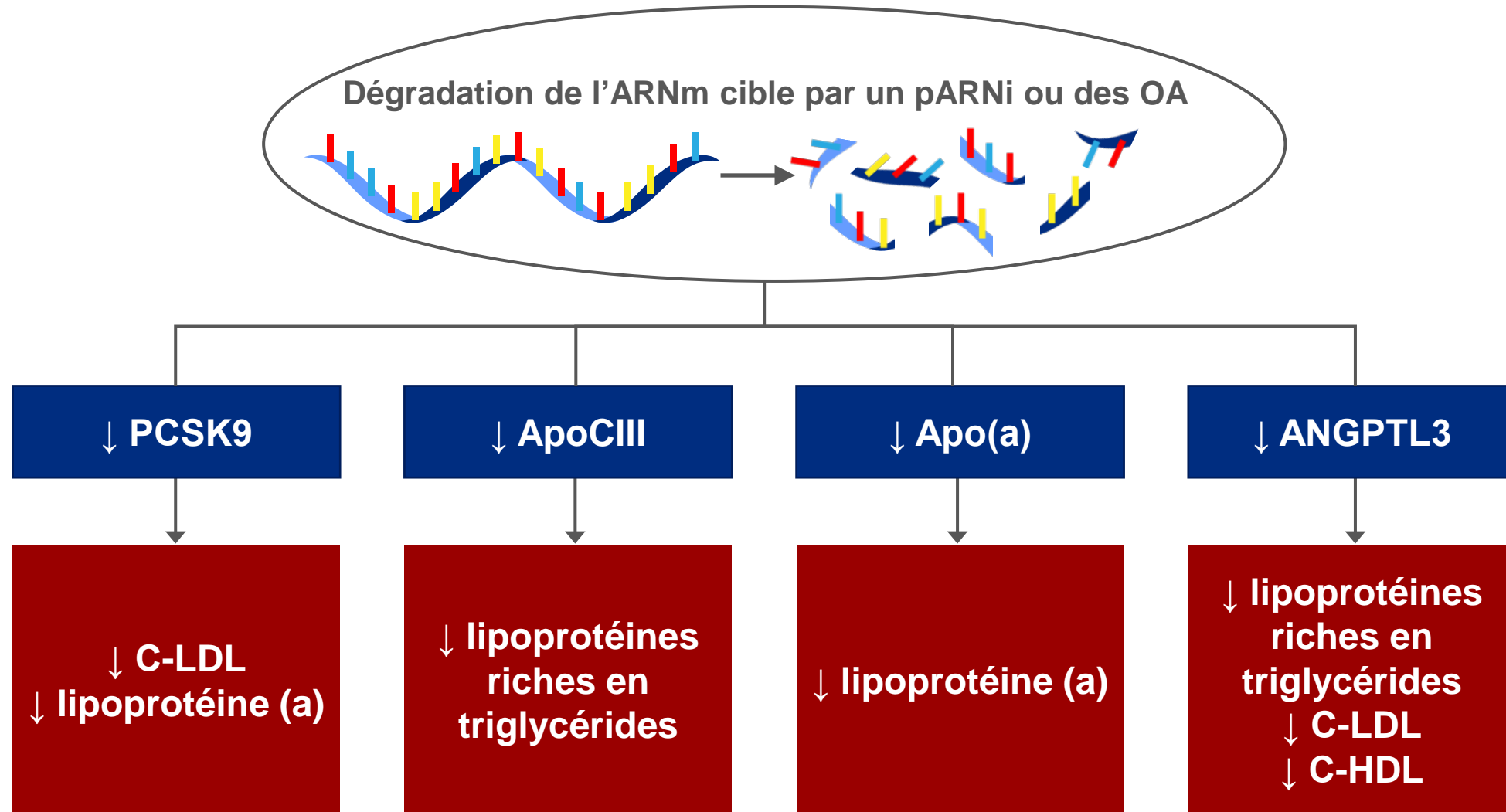


* À confirmer selon l'homologation à venir

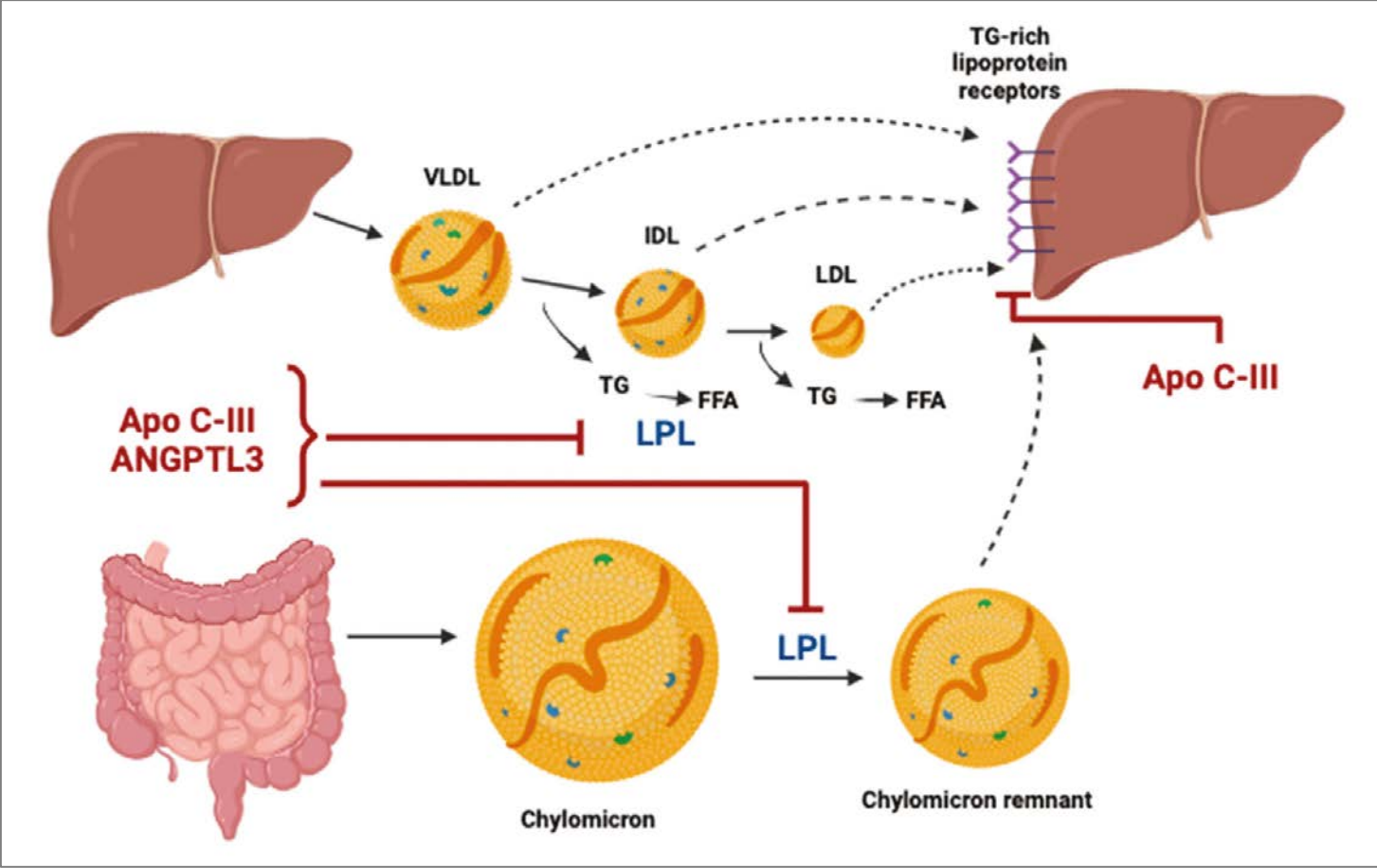
** Ézétimibe, iPCK9, inclisiran

Modifié de: Ganda OP, Curr. Opinion
in Lipidology (2020); 31(4): 238-245.

Cibles des médicaments à base d'ARN pour la prévention de la maladie athéroscléreuse



Effet inhibiteur de l'apo C-III et de l'ANGPTL3 sur l'activité de la LPL et sur la captation hépatique des résidus de chylomicrons et de VLDL



Thérapies « émergentes » pour l'HTG

	ANGPTL3	ApoC-III
Anticorps monoclonaux (AcM)	Evinacumab	
Oligonucleotides anti-sense (OAS)	Vupanorsen	Volanesorsen * Olezarsen
Petits ARN interférents (pARNi)	Zodasiran	Plozasiran

Tous montrent une réduction de 50-70% des TGs selon les posologies/populations

* Diminution des pancréatites et amélioration qualité de vie chez SFC

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 14, 2023

VOL. 389 NO. 24

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D.,
Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Sille Esbjerg, M.Sc., Søren Hardt-Lindberg, M.D., Ph.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D.,
Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Robert F. Kushner, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., Tugce K. Oral, M.D.,
Marie M. Michelsen, M.D., Ph.D., Jorge Plutzky, M.D., Christoffer W. Tornøe, Ph.D., and Donna H. Ryan, M.D.,
for the SELECT Trial Investigators*

ABSTRACT

CONCLUSIONS

In patients with preexisting cardiovascular disease and overweight or obesity but without diabetes, weekly subcutaneous semaglutide at a dose of 2.4 mg was superior to placebo in reducing the incidence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke at a mean follow-up of 39.8 months. (Funded by Novo Nordisk; SELECT ClinicalTrials.gov number, NCT03574597.)

SURMOUNT-1: Tirzepatide in People Living With Obesity Without Diabetes

CV Risk Factors

	Tirzepatide 5 mg (n = 630)	Tirzepatide 10 mg (n = 636)	Tirzepatide 15 mg (n = 630)	Placebo (n = 643)
Change in:				
SBP (mm Hg)	-7.0 (-7.9, -6.1)	-8.2 (-9.1, -7.3)	-7.6 (-8.5, -6.7)	-1.2 (-2.1, -0.3)
DBP (mm Hg)	-5.2 (-5.8, -4.6)	-5.5 (-6.1, -4.9)	-4.6 (-5.2, -4.0)	-1.0 (-1.7, -0.3)
Waist circumference (cm)	-14.6	-19.4	-19.9	-3.4
% change in:				
Triglycerides (mg/dL)	-24.3 (-26.6, -22.0)	-27.0 (-29.3, -24.7)	-31.4 (-33.5, -29.3)	-6.3 (-9.3, -3.3)
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	-9.5 (-11.1, -7.9)	-11.0 (-12.6, -9.4)	-13.4 (-15.0, -11.8)	-1.8 (-3.7, 0.09)
HDL cholesterol (mg/dL)	7.0 (5.5, 8.5)	8.6 (7.1, 10.1)	8.2 (6.7, 9.7)	0.2 (-1.2, 1.7)
Total cholesterol (mg/dL)	-4.9 (-6.2, -3.7)	-5.6 (-6.8, -4.4)	-7.4 (-8.6, -6.2)	-1.1 (-2.5, 0.2)
LDL cholesterol (mg/dL)	-5.3 (-7.2, -3.4)	-6.6 (-8.5, -4.7)	-8.6 (-10.5, -6.8)	-0.9 (-3.0, 1.3)
VLDL cholesterol (mg/dL)	-24.2 (-26.5, -21.9)	-26.7 (-28.9, -24.5)	-31.7 (-33.8, -29.6)	-5.6 (-8.6, -2.6)

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Jastreboff AM, et al. N Engl J Med 2022;387:205-216.



Questions ?
MERCi