

Risque cardiovasculaire persistant : allez au-delà du cholestérol LDL

Jean C. Grégoire MD, FRCP(c), FCCS, FACC, FACP

Professeur agrégé de clinique, université de Montréal

Cardiologue, hémodynamicien, institut de cardiologie de Montréal

Conflits d'intérêt

Dr. Jean C. Grégoire MD, FRCP(c), FCCS, FACC, FACP

- Consultant: Abbott, Amgen, AstraZeneca, BI, BMS, Ferring, HLS Therapeutics, Janssen, Merck, Novartis, NovoNordisk, Pharmascience, Pfizer, Sanofi, Servier,
- Conférencier: Amgen, AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Ferring, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier,
- Subventions à la recherche: Amarin, Pfizer,
- Membre d'hypertension Canada,
- Co-président des recommandations Canadienne en dyslipidémie 2012, 2016 et membre du comité primaire 2020.

Objectifs d'apprentissage

- Énumérer les différentes lipoprotéines et leur rôle sur la maladie cardiovasculaire,
- Démontrer l'impact des habitudes de vie sur la dyslipidémie et le risque CV,
- Reconnaître l'importance des facteurs de risque non-lipidique.

Le C-LDL un facteur causal de MCVAS*

**Maladie
héréditaire du
métabolisme
lipidique**
HF

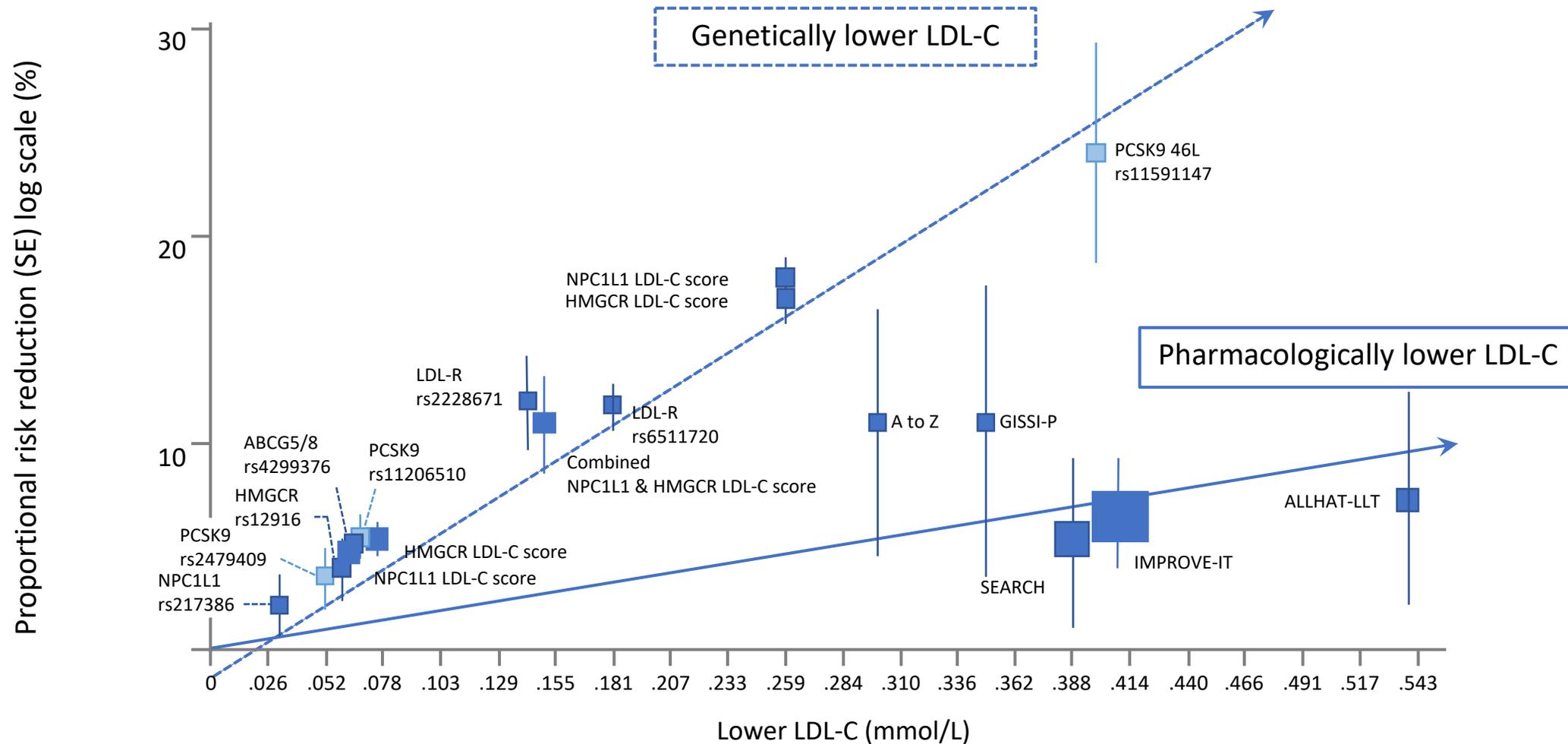
**Études
épidémiologiques**
Association log-linéaire
entre le C-LDL et le risque
de MCVAS

**Études de
randomisation
mendélienne**
Réduction du risque de
MCVAS
indépendamment de la
méthode de réduction du
C-LDL

**Études
randomisées et
contrôlées**
La réduction du C-LDL
réduit le risque de
MCVAS

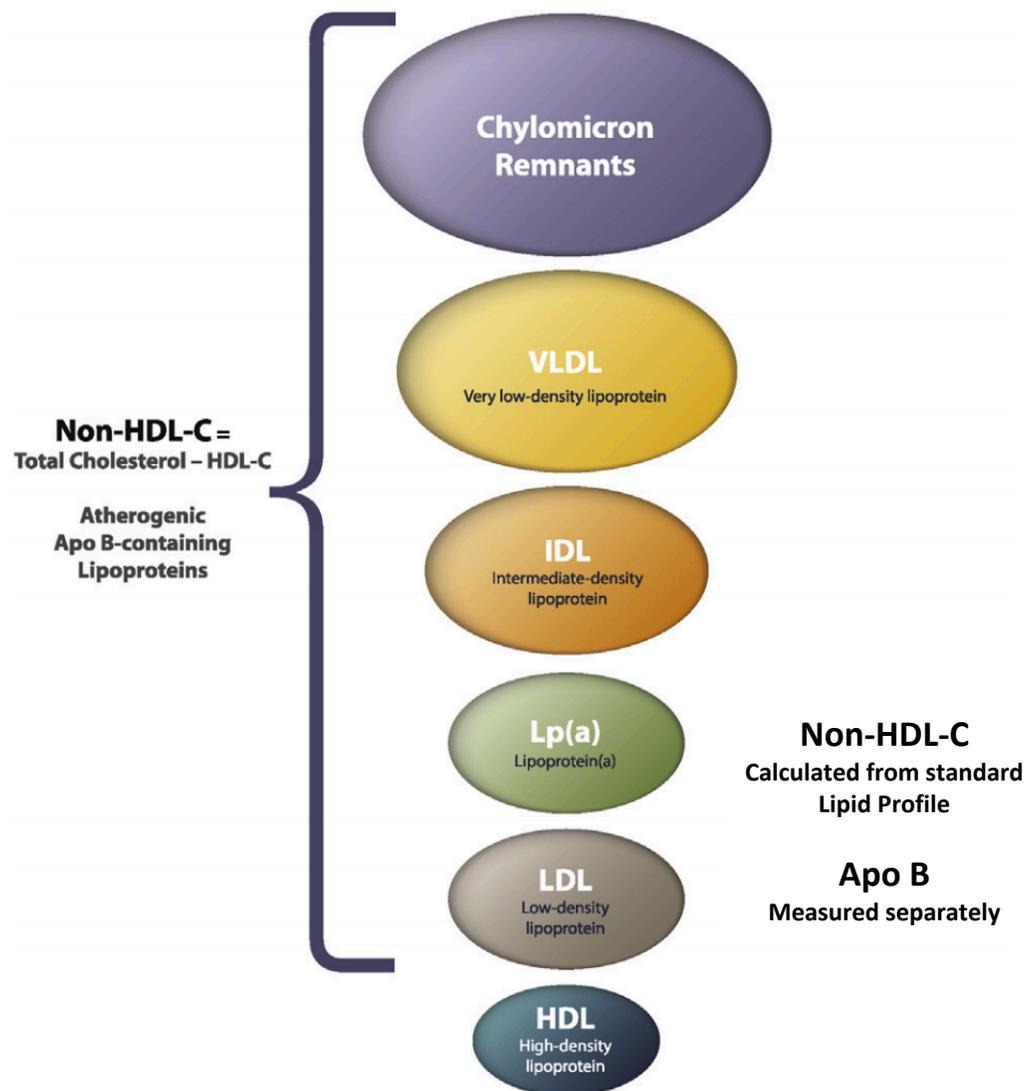
**Études
IVUS**
Arrêt de progression ou
régression de la plaque en
fonction d'un LDL-C ≤ 1.8
mmol/L

LDL-C polymorphisms are associated with greater CV risk reduction than observed in clinical trials



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SE, standard error.
 Ference BA et al. J Am Coll Cardiol 2015;65:1552-1561.

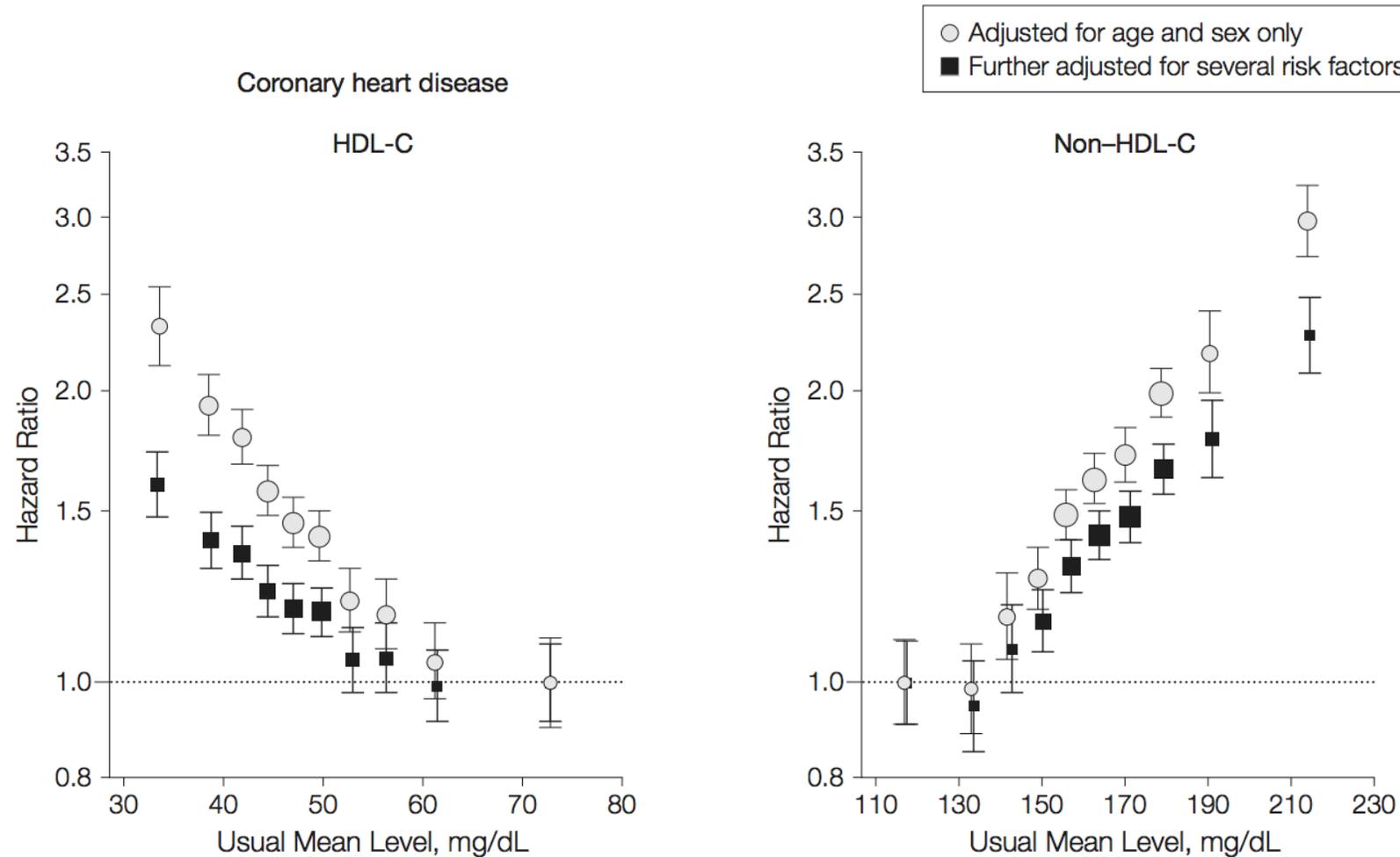
Lipoproteines



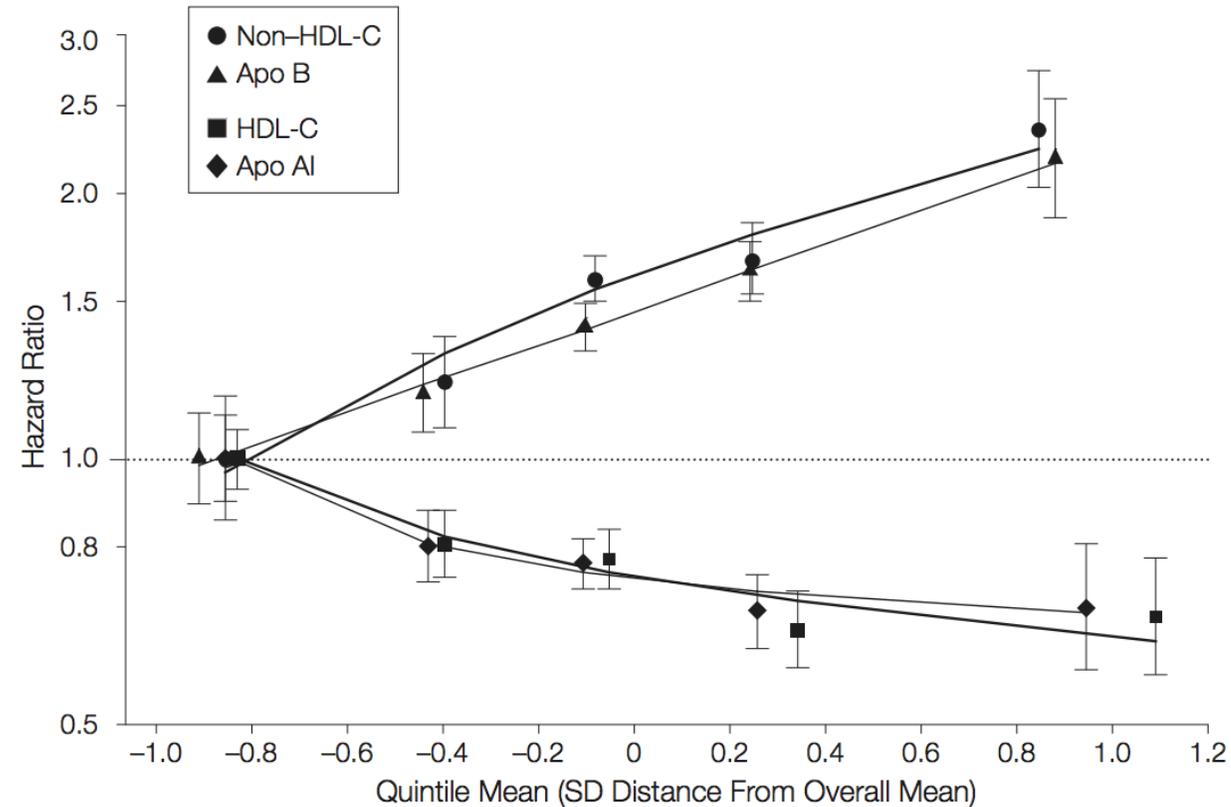
Autres marqueurs lipidiques que le C-LDL et risque CV

Marqueur lipidique	Recommandations des lignes directrices sur la dyslipidémie de 2016 de la SCC¹
Apo B	Cible de remplacement du C-LDL (inclut le non-HDL-C)
Lp(a)	Permet l'évaluation du risque chez les patients ayant un SRF intermédiaire ou des antécédents familiaux de coronaropathie précoce
C-HDL	Un faible taux de C-HDL constitue un facteur de risque
TG	Fait partie du bilan lipidique standard

Hazard Ratios for Coronary Heart Disease Across Quantiles of Usual HDL-C, and Non-HDL-C Levels



Hazard Ratios for Coronary Heart Disease Across Fifths of Usual Lipids or Apolipoproteins



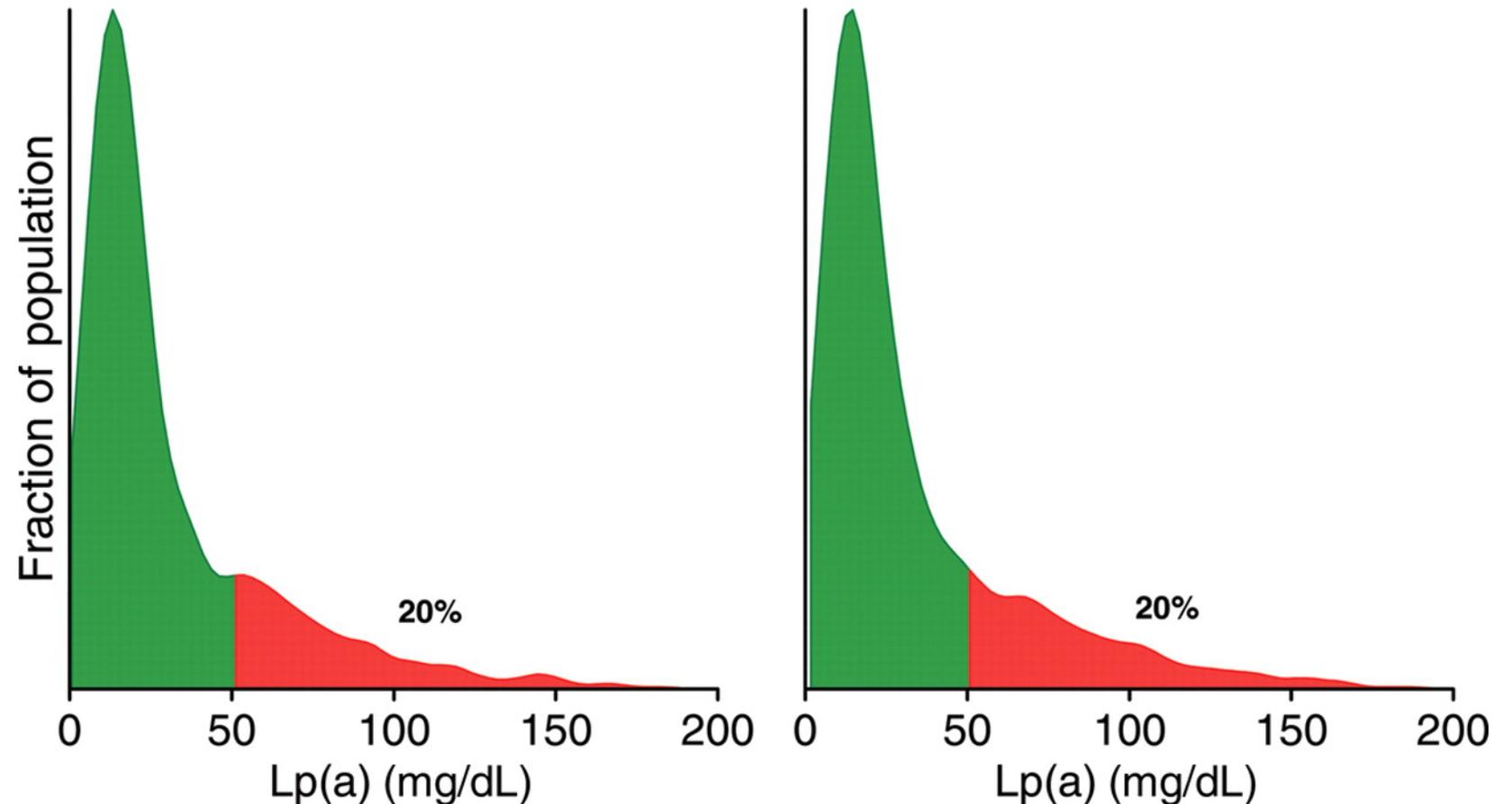
Quintile	1	2	3	4	5
Mean usual level, mg/dL					
Non-HDL-C	125	145	159	173	198
Apo B	85	99	108	118	137
HDL-C	37	44	49	55	66
Apo AI	126	139	148	158	178

Distribution du Lp(a) dans la population générale (Copenhagen General Population Study)

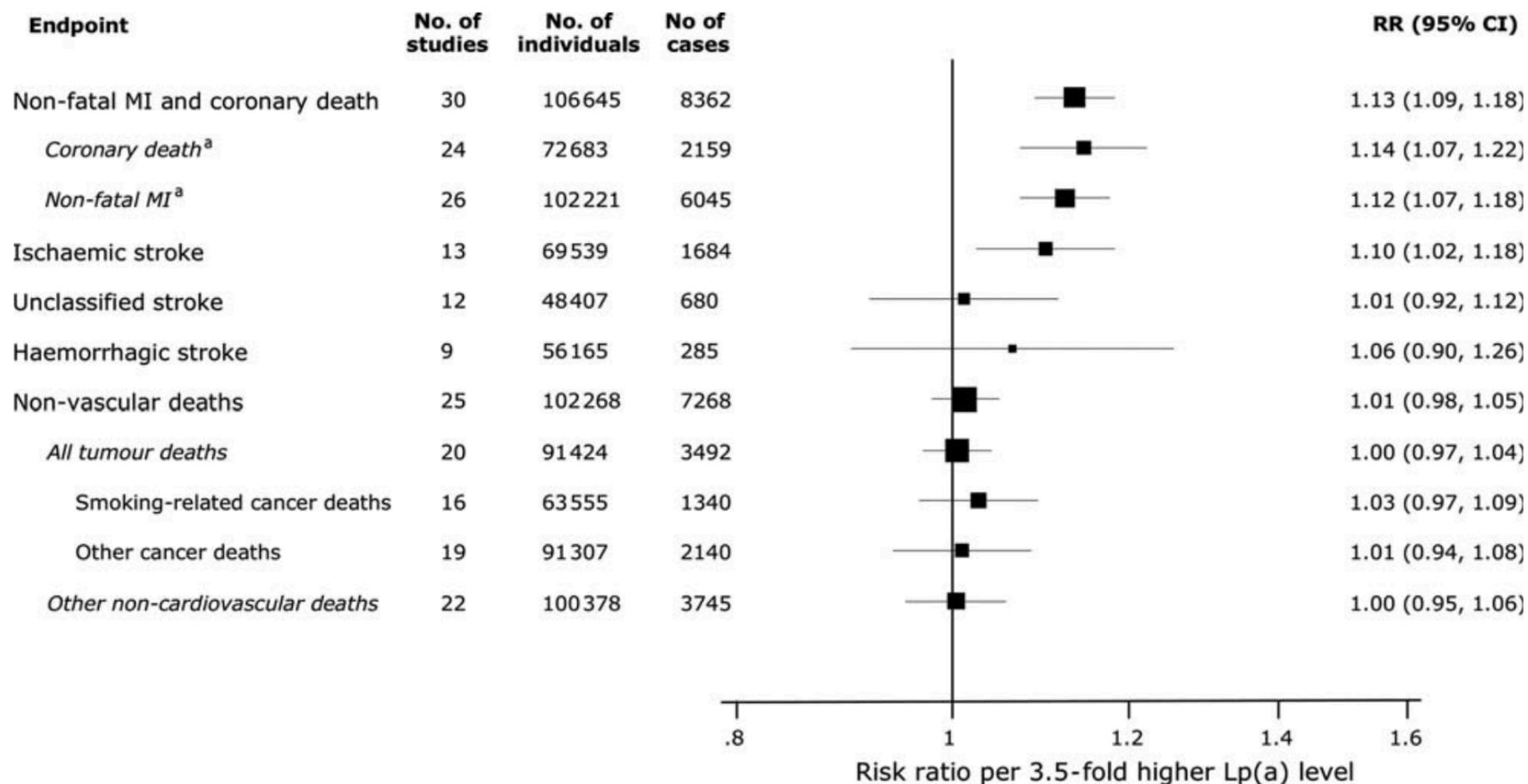
Men

Women

Green colour indicates levels below the 80th percentile, whereas red colour indicates levels above the 80th percentile.



Risk Ratios for Various Vascular and Non-vascular Endpoints per 3.5-fold (i.e. 1 SD) Higher Than Usual Lp(a) Levels Adjusted for Cardiovascular Risk Factors



Lp(a) et les recommandations en dyslipidémie de la SCC 2016

RECOMMENDATION

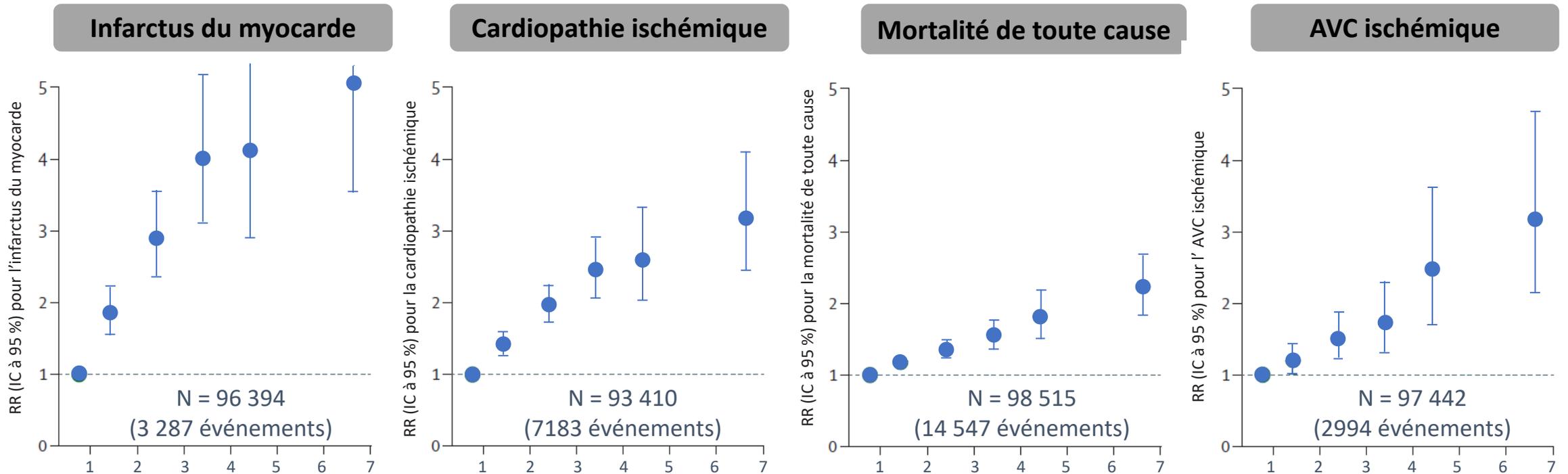
1. We suggest that Lp(a) might aid risk assessment in subjects with intermediate FRS or with a family history of premature coronary artery disease (Conditional Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. Lp(a) is a marker of CVD risk. Particular attention should be given to individuals with Lp(a) levels > 30 mg/dL for whom CVD risk is increased by approximately twofold. Although no randomized clinical trials are available to support basing treatment decisions solely on the basis of an elevated Lp(a) level, identification of high levels of Lp(a) might be

particularly useful for mutual decision-making in intermediate-risk subjects. Moreover, in younger patients who have a very strong family history of premature CVD suspected to be related to atherogenic dyslipidemia but who by virtue of young age, do not meet usual risk criteria for treatment, detection of high Lp(a) might help inform mutual decision-making regarding treatment. Lp(a) is not considered a treatment target and repeat measures are not indicated.

Étude observationnelle : groupement des études Copenhagen City Heart Study et Copenhagen General Population Study

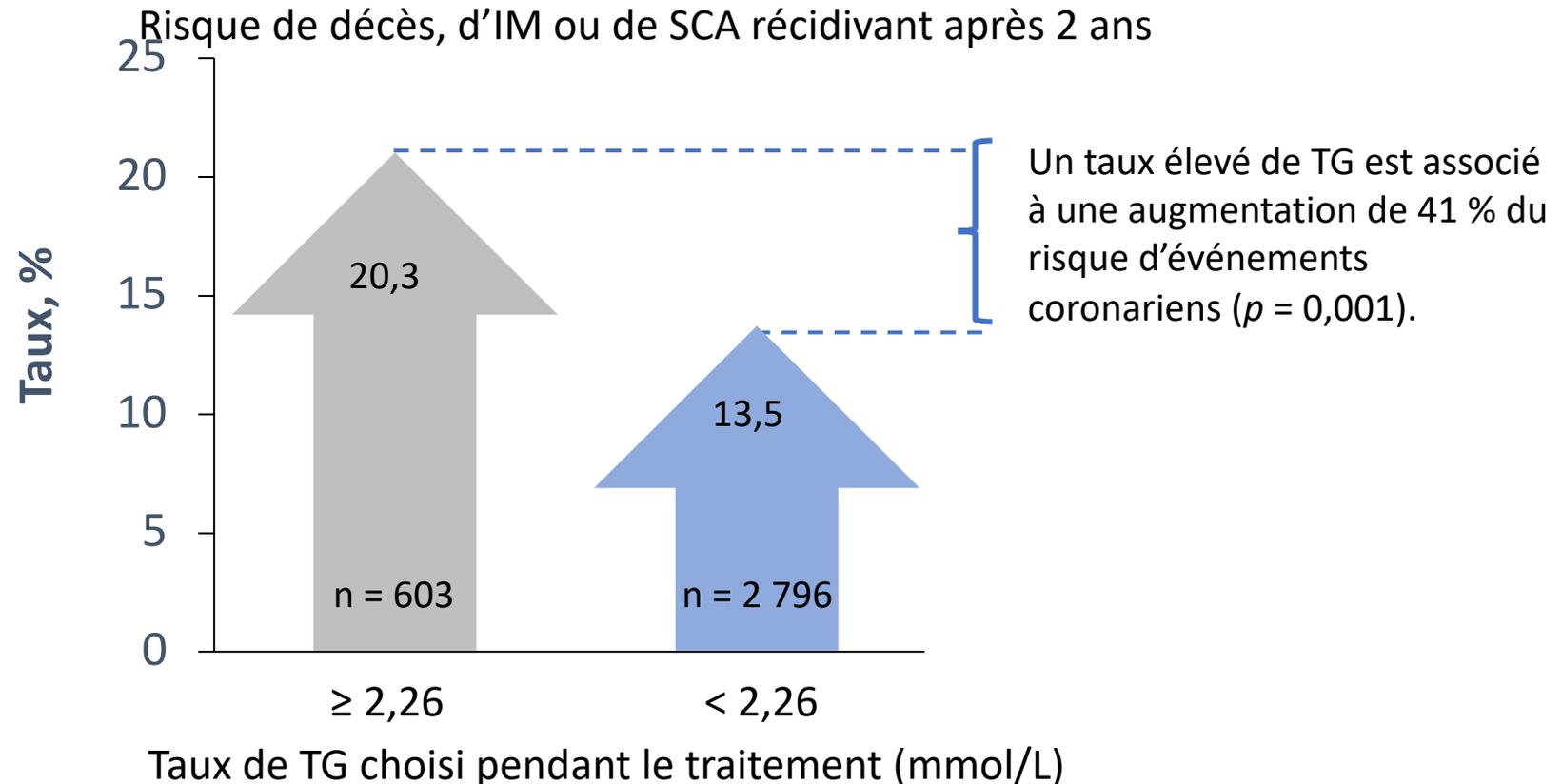
La hausse du taux de TG non à jeun est associée à une hausse du risque de maladie CV et de mortalité de toute cause.



Suivi médian : 6 ans; N = 100 000. Valeurs *p* non disponibles. **TG (non à jeun) (mmol/L)**

Étude observationnelle : analyse de sous-groupe de PROVE IT-TIMI 22

Un taux élevé de TG est un facteur prédictif de risque CV persistant malgré l'atteinte d'un taux de C-LDL < 1,80 mmol/L avec une statine à forte dose.



Habitudes de vie

- Diète santé (fruits & légumes avec accent Méditerranéen) pour réduire le risque CV,
- Consommation d'alcool (1-2/jr),
- 150 min d'exercice modéré à intense par semaine,
- Poids santé IMC 18-25 à $<30\text{kg/m}^2$ ou TDT <88 cm chez la femme et de <102 cm chez l'homme),
- Arrêt tabagique,
- Temps de sommeil adéquat (6-8 heures/nuit).

Bénéfices potentielles de la modification des habitudes de vie

Intervention (minimal dose for effect)	Expected CV outcomes	Expected Lipid outcomes
Mediterranean dietary pattern ⁹⁵	↓ major CV events 28-30% (0.6-1% absolute risk reduction [NNT=100-167])	
Portfolio dietary pattern ^{96,117}	↓10y-FRS by 11%	Efficacy: ↓ LDL-C 21-29% (comparable to Lovastatin 20mg) Effectiveness: ↓ LDL-C 8-14%
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dietary pattern ^{97,98}	↓ CVD 20%; ↓10y-FRS by 13%	↓ LDL-C 3%
Dietary patterns high in nuts (≥ 30 g/day) ^{95,102,115,119}	↓ Major CV events 28% (1% absolute risk reduction [NNT=100])	↓ LDL-C 5-7%, ↓ TG 5-10%
Dietary patterns high in legumes (≥ 4 servings/week) ¹⁰²	↓ CHD events 14%	
Dietary patterns high in Olive oil (≥ 60 mL/day) ⁹⁵	↓ major CV events 30% (0.6% absolute risk reduction [NNT=167])	
Dietary patterns rich in fruits and vegetables (≥ 5 servings/day) ¹⁰³	↓ CV mortality 4% per serving/day	
Dietary patterns high in total fibre (≥ 30 g/day) ¹⁰⁴	↓ CVD events 9% reduction per 7g/day	
Dietary patterns high in whole grains (≥ 3 servings/day) ¹⁰⁵	↓ CVD events 21%	
Low-glycemic index (GI)/glycemic load (GL) dietary patterns ^{99,100,106}	↓ CHD and CVD events 10-12%/19-21%	↓ LDL-C 5% (for low-GI dietary patterns)
Vegetarian dietary patterns ¹⁰¹	↓ CHD events 19%	
Saturated fats intake ≤ 9% energy 107 ⁸⁴	↓ CVD events 21%	
Replacement of Saturated fats with polyunsaturated fats (PUFAs) especially from omega-3/omega-6 sources ^{83,84,86}	↓ CVD events 28% (5.4% absolute risk reduction [NNT=18.5])	
Replacement (≥ 5% energy) of Saturated fats with polyunsaturated fats (MUFAs) from plant sources ^{84,87}	↓ CHD events 15% for 5% energy replacement	
Replacement of saturated fats with whole grains ⁸⁷	↓ CHD events 9% for 5% energy replacement	
Replacement (≥ 5% energy) of Saturated fats with low-GI carbohydrates ^{84,88}	↓ CHD events 23% for 5% energy replacement	
Omega -3 PUFAs eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) from marine, algal, or yeast sources (2-4 g/day) ^{85,89-92}	No CV benefit	↓ TG 25-30% in hypertriglyceridemia

Intervention (minimal dose for effect)	Expected CV outcomes	Expected Lipid outcomes
Reduced saturated fats/dietary cholesterol ⁸² NCEP Step I diet: ≤10% energy/≤300 mg/day NCEP Step II diet: ≤7% energy/≤ 200 mg/day		↓ LDL-C 10-12% 12-16%
Dietary patterns supplemented with plant sterols/stanols 1-2 gm/day ¹¹⁶		↓ LDL-C 6-12%;
Dietary patterns high in soy protein ≥30g/day ^{107,108}		↓ LDL-C 3-5%; ↓ TG 4%
Dietary patterns high viscous soluble fibre from oats, barley, psyllium, pectin, or konjac mannan (≥10 g/day) ¹¹⁰⁻¹¹⁴		↓ LDL-C 5-10%;
Dietary patterns high in dietary pulses (beans, peas, chickpeas, and lentils) (≥ 1 serving/day or ≥130 g/day) ¹⁰⁹		↓ LDL-C 5%
Moderate Alcohol intake 1-2 drinks/day ^{120,121}	↓ CHD events 32%	↑ HDL-C 5-10%,
Weight loss and reduction of abdominal obesity 5-10% of body weight loss ¹²²⁻¹²⁶	↓ CVD risk 6% per 4.56 kg/m ² lower BMI and 9% per 12.6cm lower waist circumference (based on a minimum BMI of 20 kg/m ²)	↓ LDL-C 11%, ↑ HDL-C 3% (12% once weight stable), ↓ TG 32%
Exercise 30-60 min/day moderate to vigorous intensity ^{87,127}	↓ CVD events 20-30%	↑ HDL-C 5-10%
Smoking cessation ¹²⁸⁻¹³⁰	↓ CV mortality 52% for never smoking and 10-39% for smoking cessation (< 5 years to ≥ 20 years)	↑ HDL-C 7-12%

Bénéfices potentielles de la modification des habitudes de vie

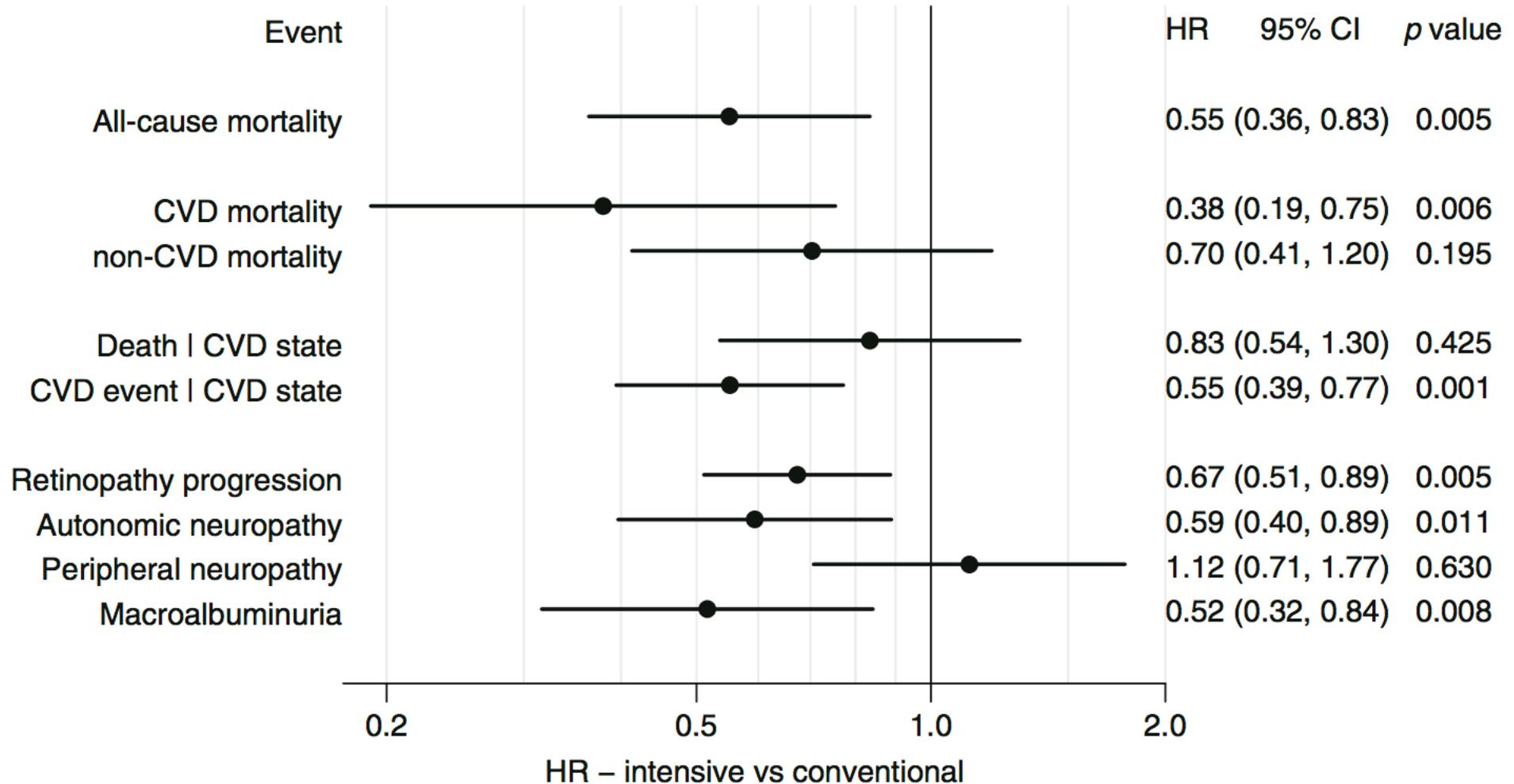
Intervention (minimal dose for effect)

Expected CV outcomes

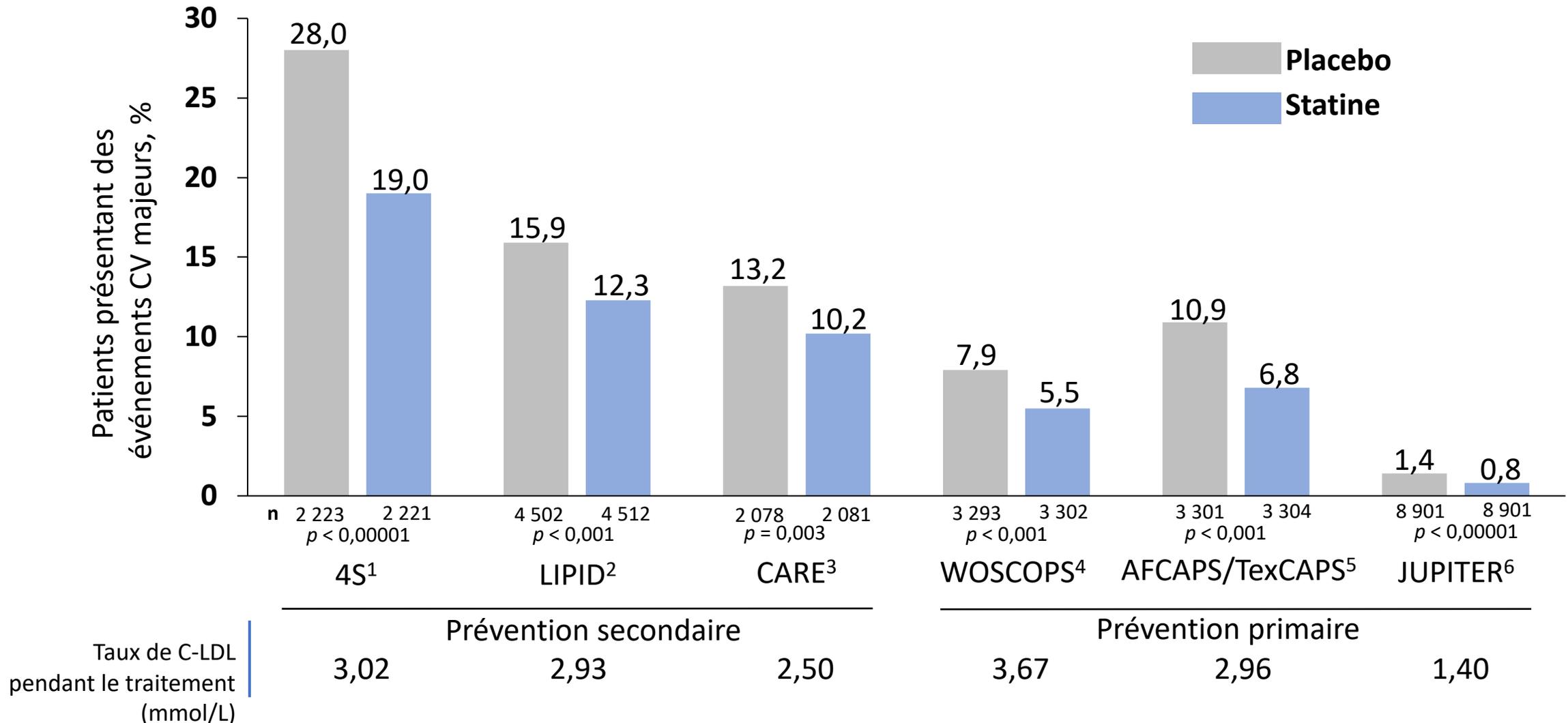
Expected Lipid outcomes

Combined, low-risk lifestyle behaviors (healthy body weight, healthy diet, regular exercise, smoking cessation, moderate alcohol intake, moderate sleep duration). ¹³¹⁻¹⁴⁵	↓ CVD events and mortality by 75%	
---	--	--

Steno-2 : suivi de 21 ans (paramètres secondaire et tertiaire)



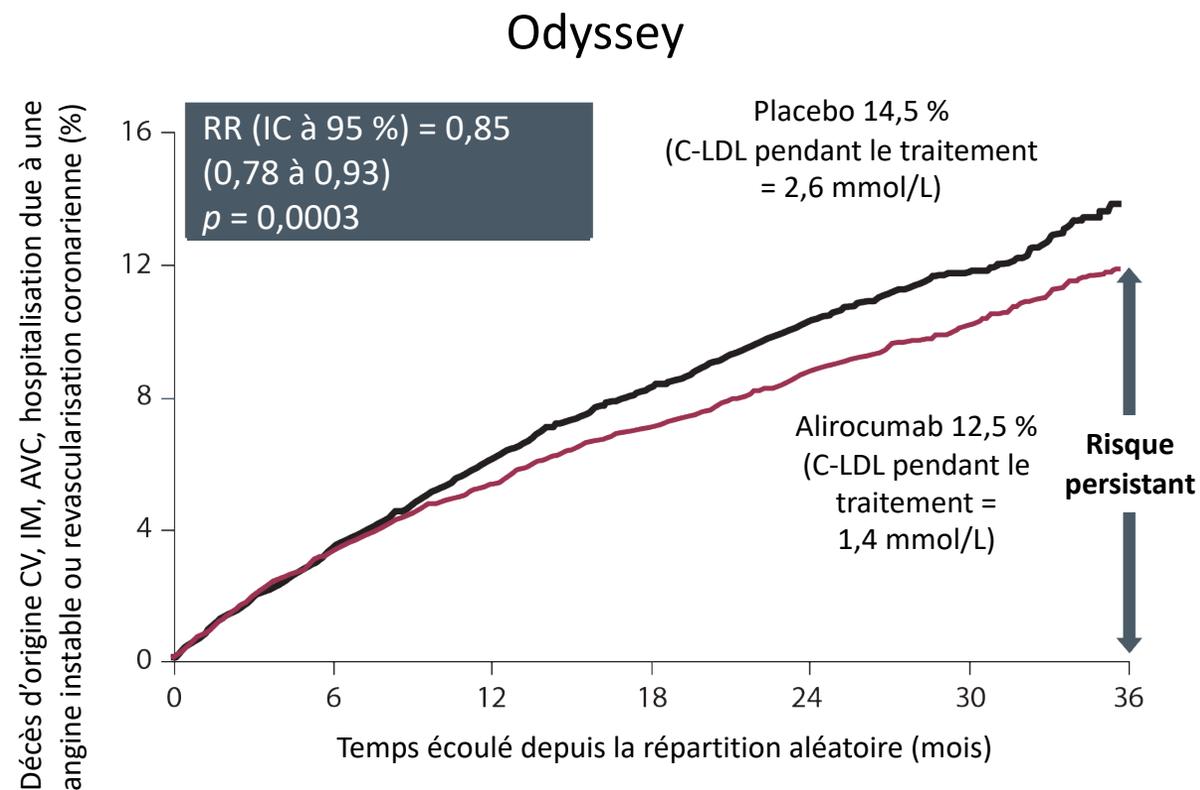
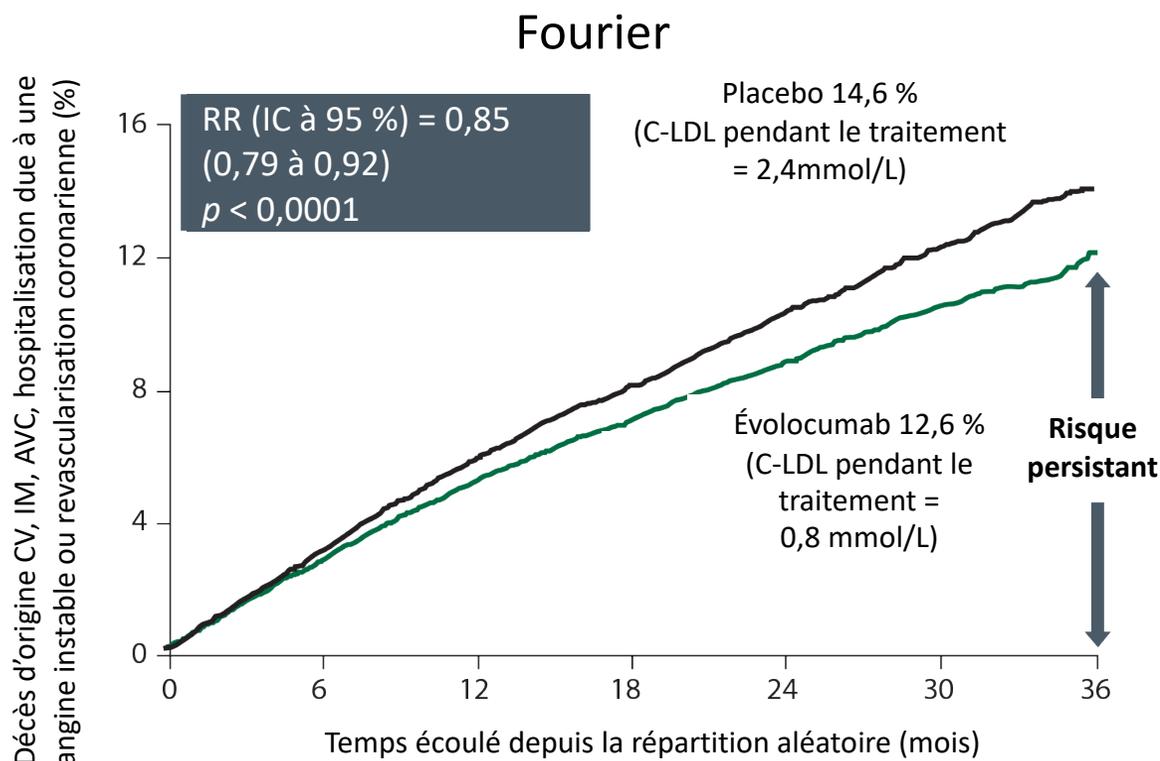
Risque CV persistant malgré la réduction du taux de C-LDL



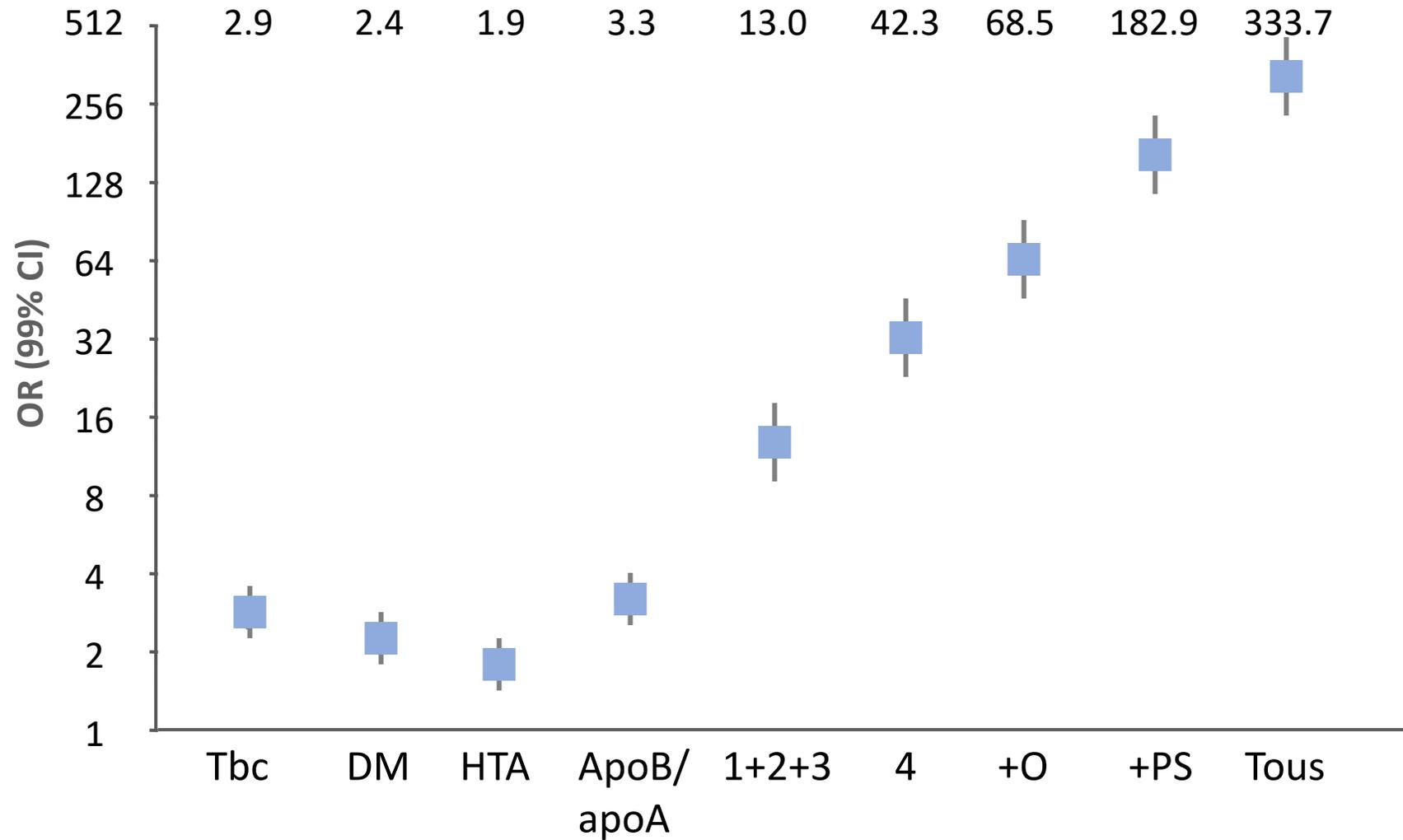
¹ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet*. 1994;344:1383-1389. ² LIPID Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357. ³ Sacks FM et coll. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.

⁴ Shepherd J et coll. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-1307. ⁵ Downs JR et coll. *JAMA*. 1998;279:1615-1622. ⁶ Ridker PM et coll. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.

iPCSK9 et risque persistant

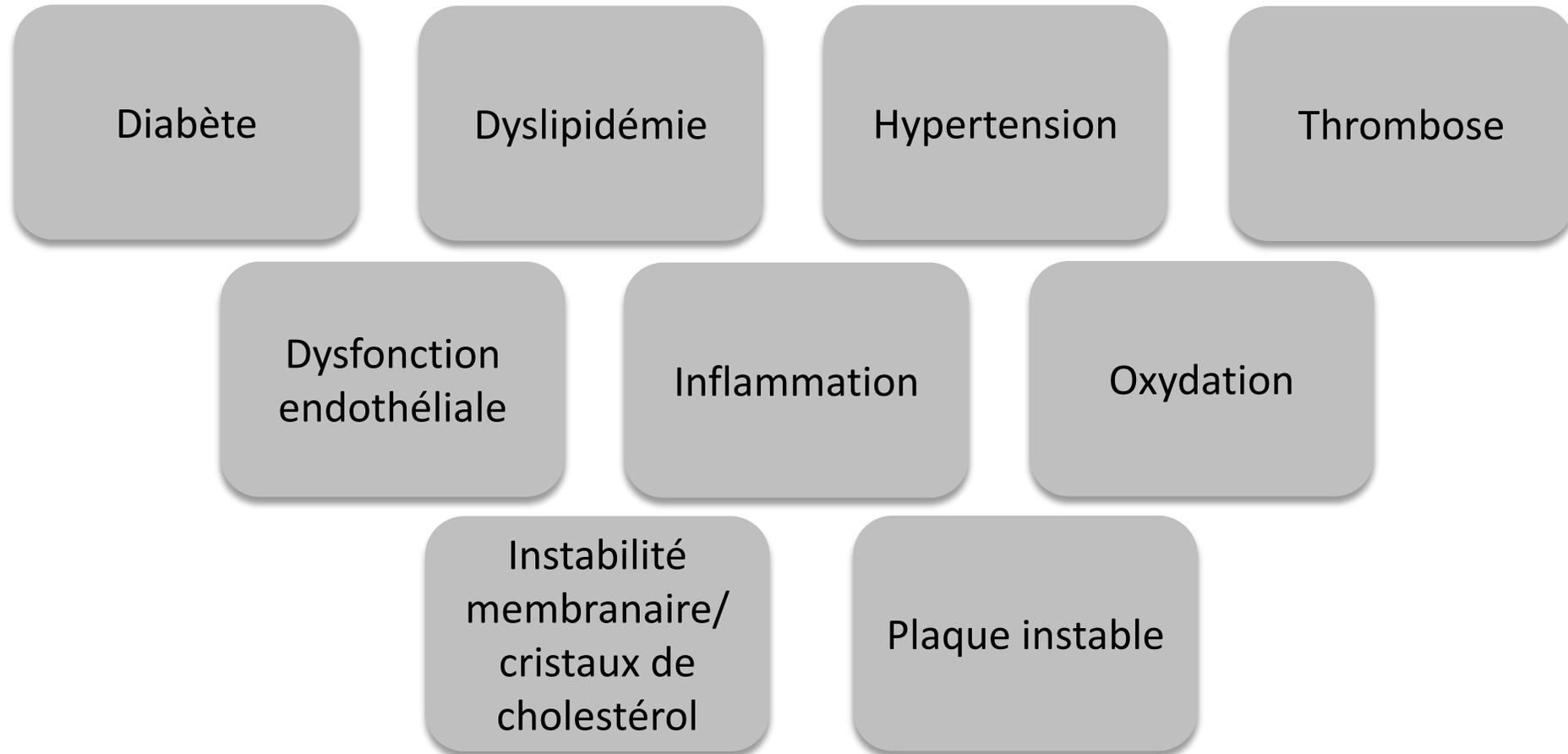


Facteurs de risque et IAM

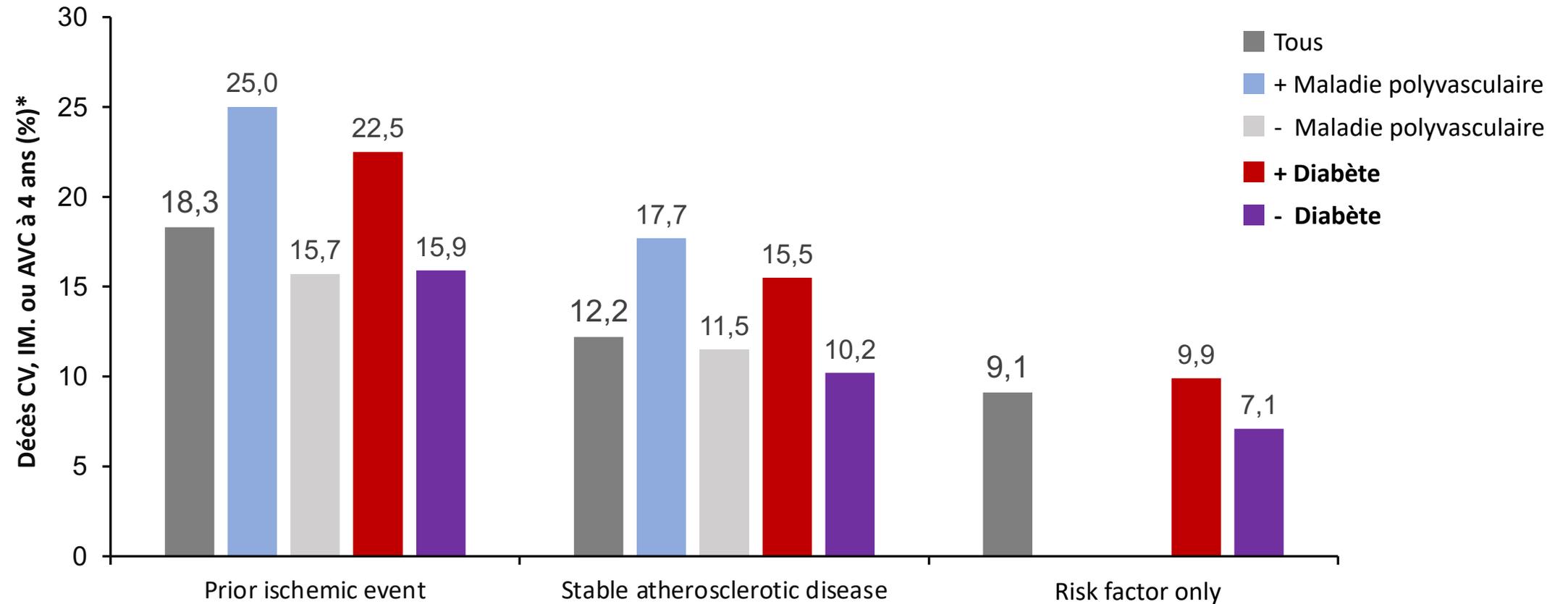


Risque CV persistant : facteurs autres que lipidique

De nombreux facteurs participant à la pathogenèse de la maladie CV athéroscléreuse jouent un rôle dans la persistance du risque CV¹⁻⁴ :



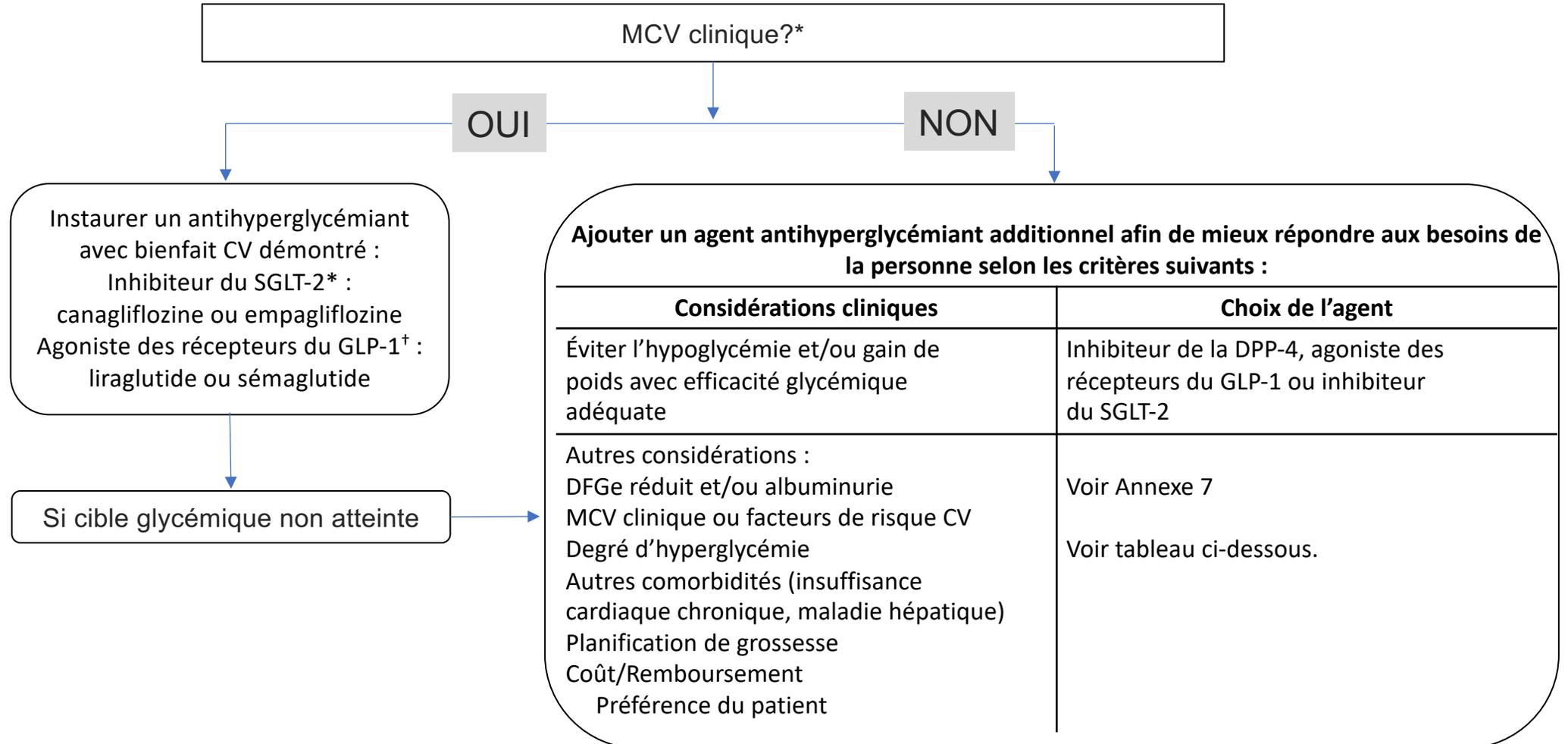
REACH: Impact du diabète sur les événements CV à 4 ans



*All event rates adjusted for age and sex.
Bhatt D, et al. *JAMA* 2010; 304:1350-1357.

Lignes directrices de Diabète Canada

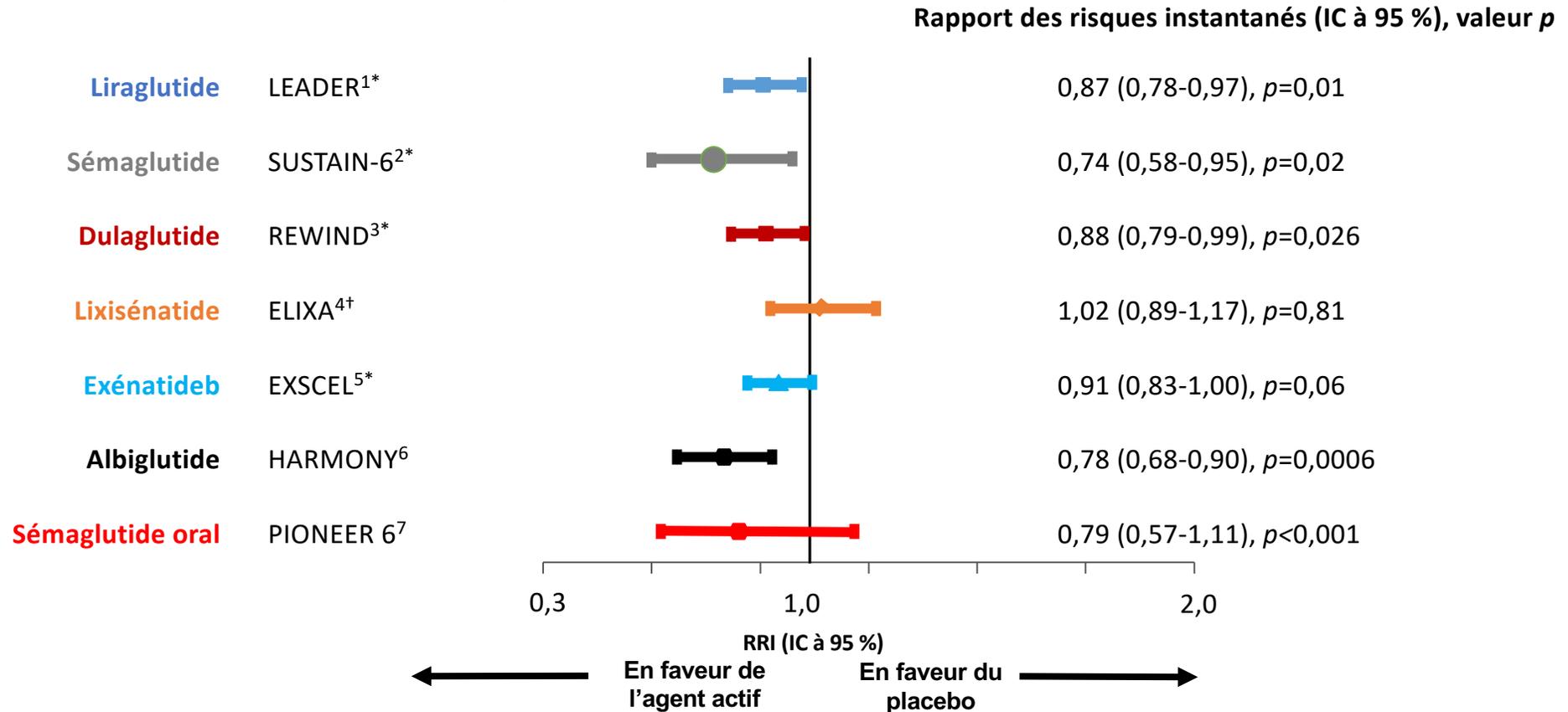
Ajouter un autre agent qui convient mieux au patient d'après ses caractéristiques :



*Coronaropathie, maladie cérébrovasculaire ou maladie artérielle périphérique existante; †Un bienfait CV a également été démontré pour la dapagliflozine; †Un bienfait CV a également été démontré pour le dulaglutide

Preuves issues des essais cliniques sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 : événements cardiovasculaires majeurs

(Études distinctes – Aucune comparaison directe)



*Décès CV, infarctus du myocarde non mortel ou AVC non mortel; †Décès CV, IM non mortel, AVC non mortel, angor instable

IC : intervalle de confiance.

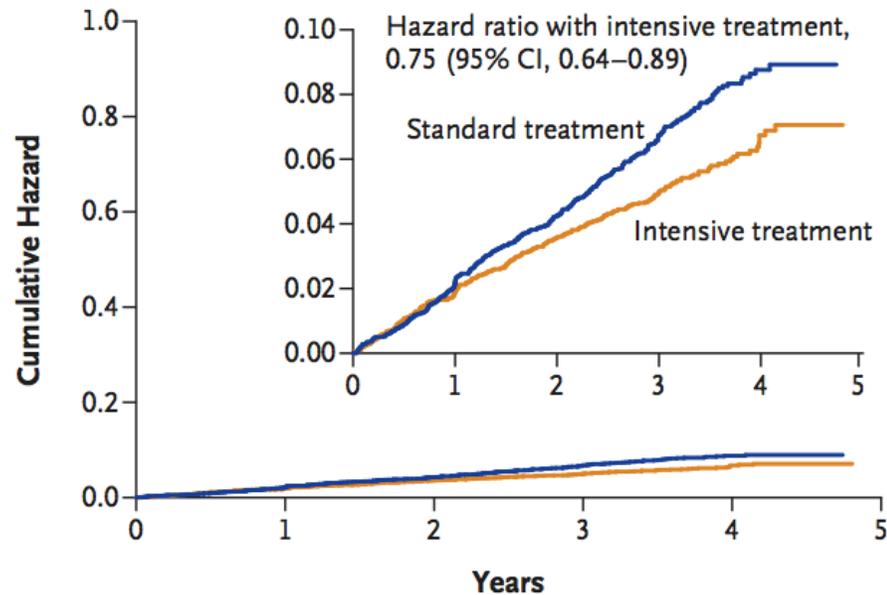
1. Marso S, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311-22; 2. Marso S, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834-44; 3. Gerstein HC, et al. *Lancet* 2019; 394(10193):121-130; 4. Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2247-57; 5. Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1228-39; 6. Hernandez AF, et al. *The Lancet* 2018; 392(10157):1519-29; 7. Husain M, et al. *N Engl J Med*. 2019 381(9):841-851.

Nouvelle ligne directrice consécutive à l'essai SPRINT

- Chez les patients à risque élevé, âgés de 50 ans et plus, et ayant une PS \geq 130 mmHg, il faudrait envisager un traitement intensif afin de ramener la PS à des valeurs \leq 120 mmHg.
- Le traitement intensif devrait reposer sur des mesures oscillométriques, en série de la PA en clinique (MPAC-OS).
- Il est recommandé de sélectionner les patients en vue du traitement intensif et il faudrait faire preuve de prudence dans certains groupes de patients à risque élevé.

Étude Sprint : paramètre primaire et décès de toutes causes

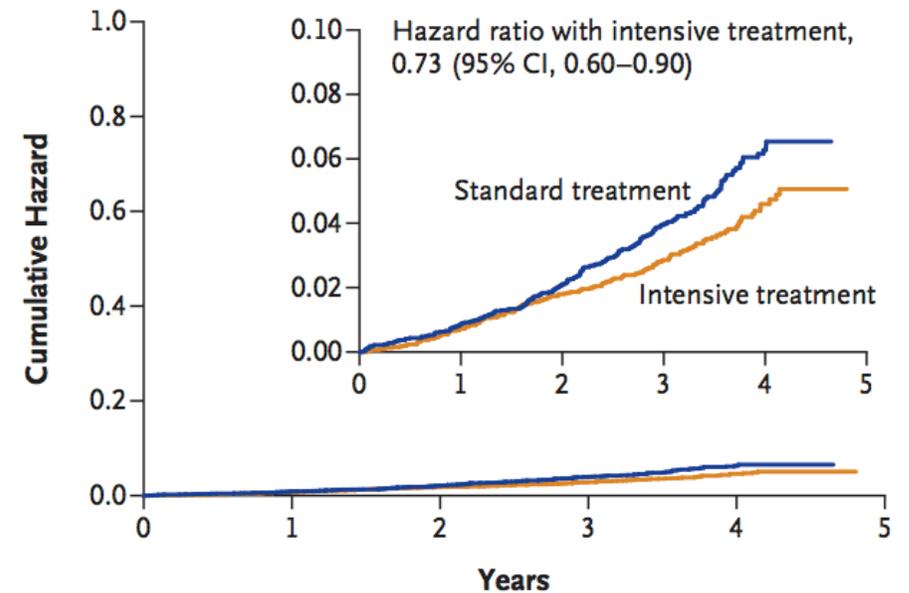
A Primary Outcome



No. at Risk

Standard treatment	4683	4437	4228	2829	721
Intensive treatment	4678	4436	4256	2900	779

B Death from Any Cause



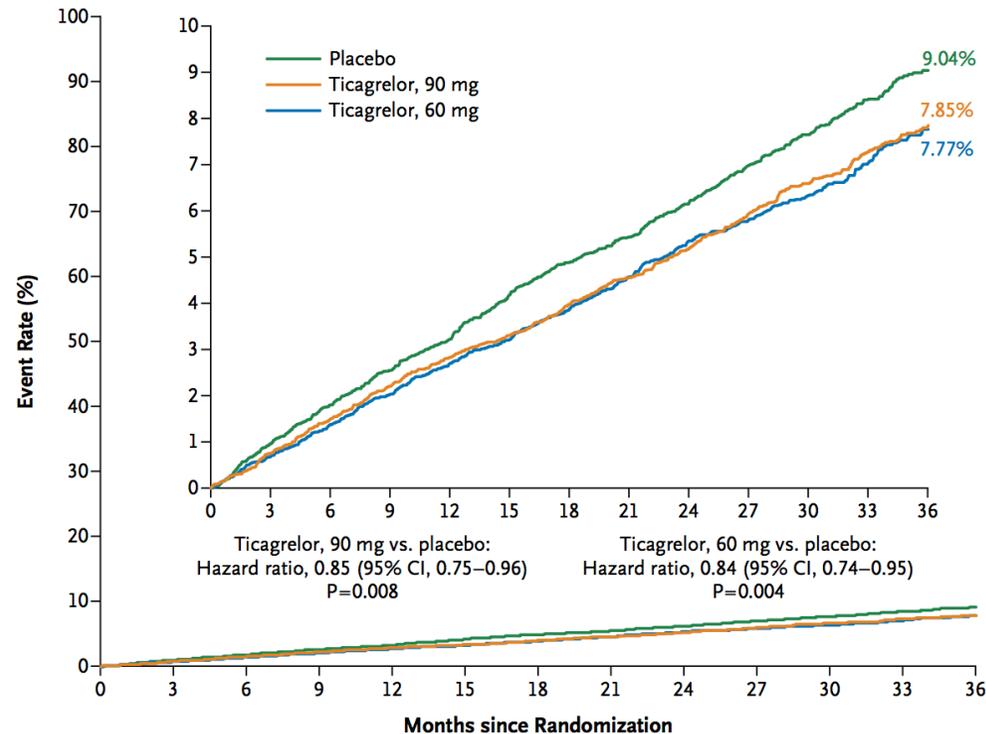
No. at Risk

Standard treatment	4683	4528	4383	2998	789
Intensive treatment	4678	4516	4390	3016	807

The primary composite outcome was myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes.

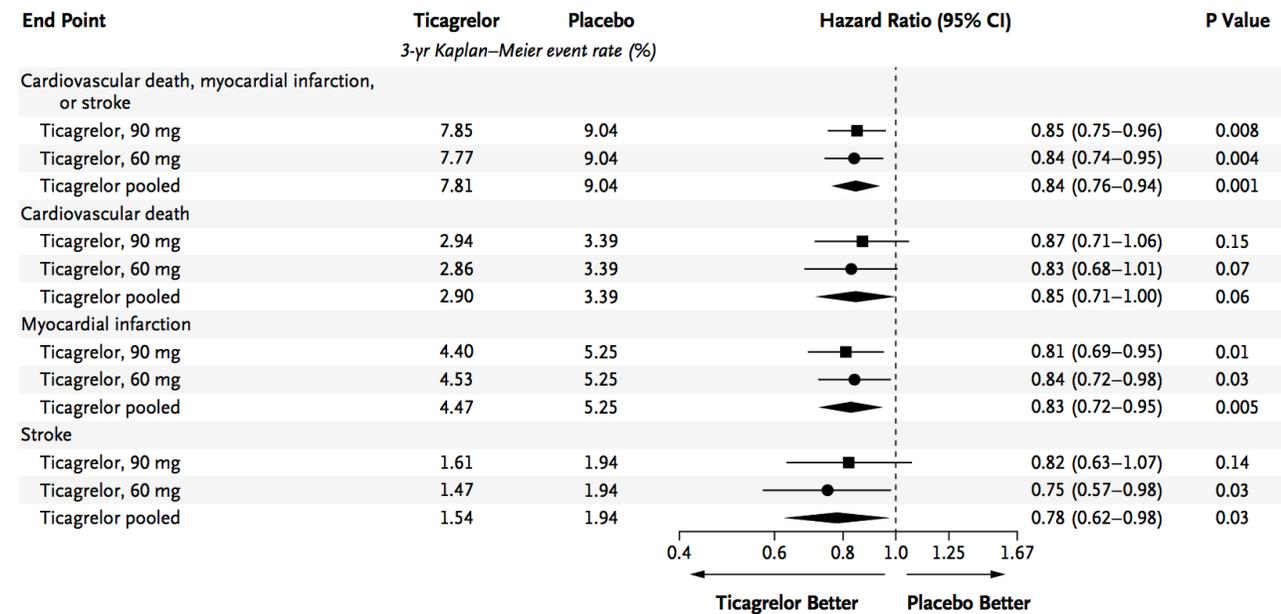
Étude PEGASUS-TIMI 54

Kaplan–Meier Rates of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, and Stroke through 3 Years, According to Study Group.

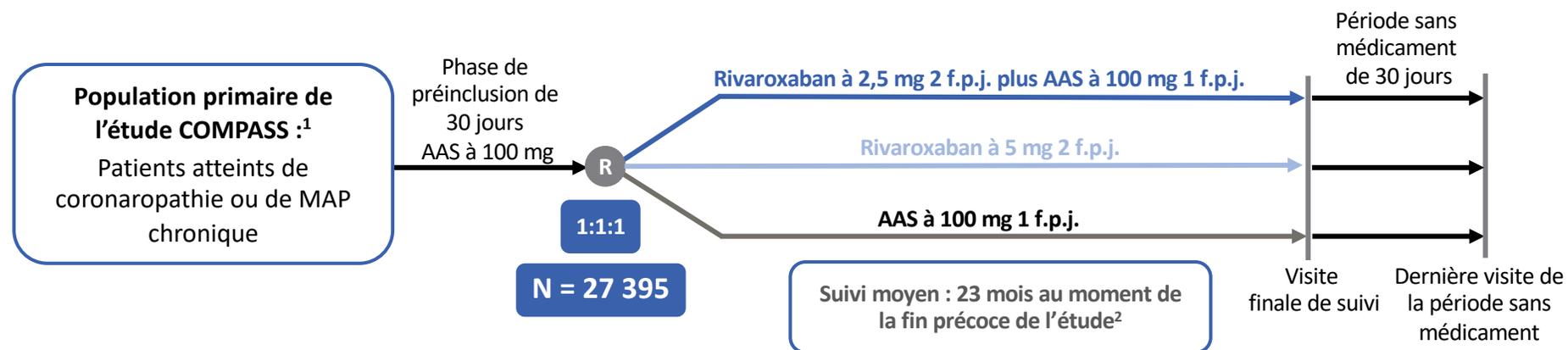


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	7067	6979	6892	6823	6761	6681	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028
Ticagrelor, 90 mg	7050	6973	6899	6827	6769	6719	6550	6272	5921	5243	4401	3368	2038
Ticagrelor, 60 mg	7045	6969	6905	6842	6784	6733	6557	6270	5904	5222	4424	3392	2055

Hazard Ratios and Rates of the Primary End Point and Individual Components for Each Dose of Ticagrelor and for the Two Doses Pooled



COMPASS : plan de l'essai



Critères d'évaluation primaires de l'analyse des sous-groupes²

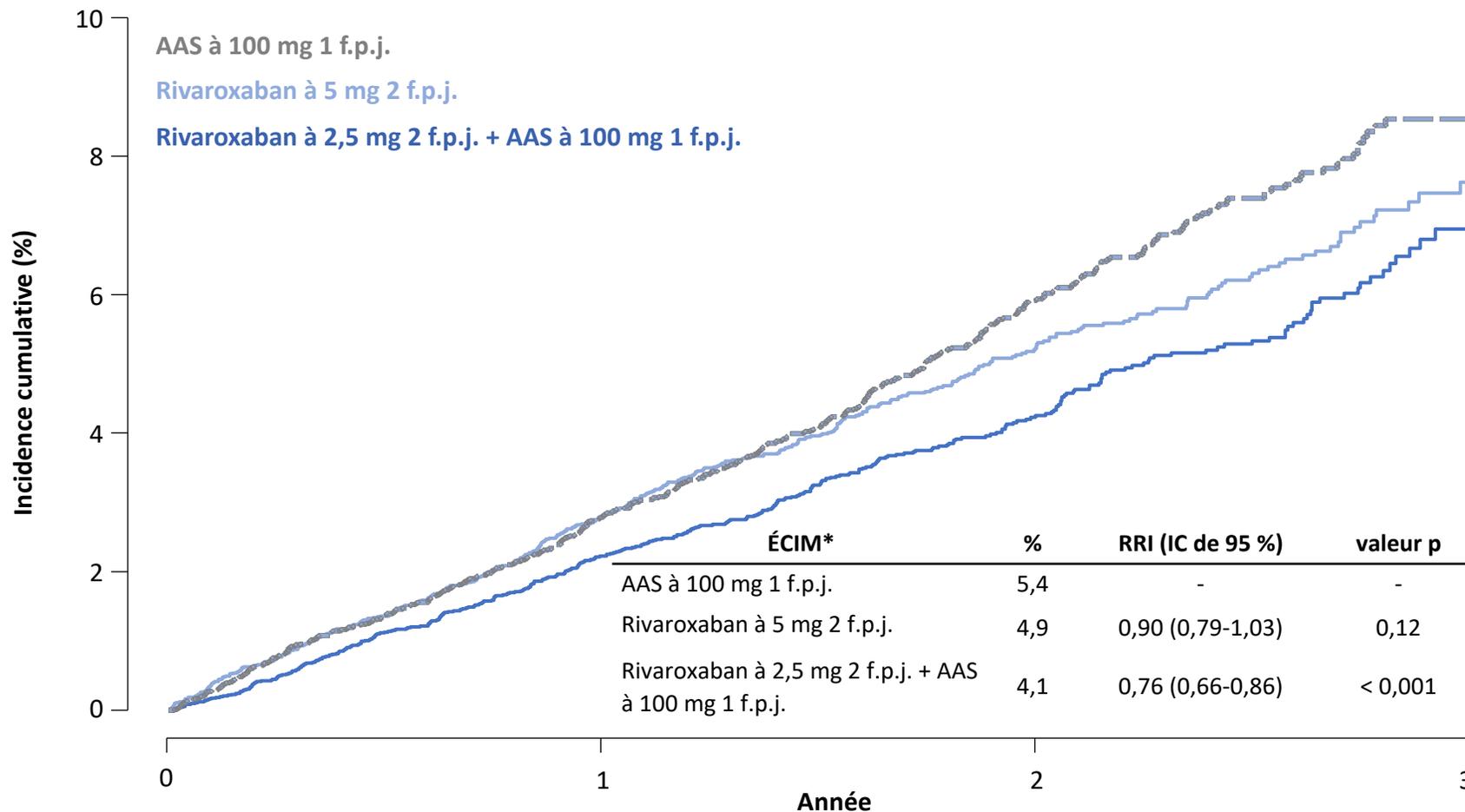
- ◆ Efficacité : Événement composite comprenant le décès d'origine CV, l'IM ou l'AVC (ÉCIM)
- ◆ Innocuité : Hémorragies majeures (critères de l'ISTH modifiés)

Critères d'évaluation secondaires de l'analyse des sous-groupes²

- ◆ Mortalité toutes causes confondues
- ◆ ÉIMM
- ◆ Événements vasculaires majeurs (décès d'origine CV, IM, AVC et ÉIMM*)

* Comprend les amputations.

L'inhibition de deux voies au moyen de la dose recommandée du rivaroxaban pour les affections vasculaires (2,5 mg 2 f.p.j.) + AAS a réduit les décès d'origine CV, les AVC et les IM



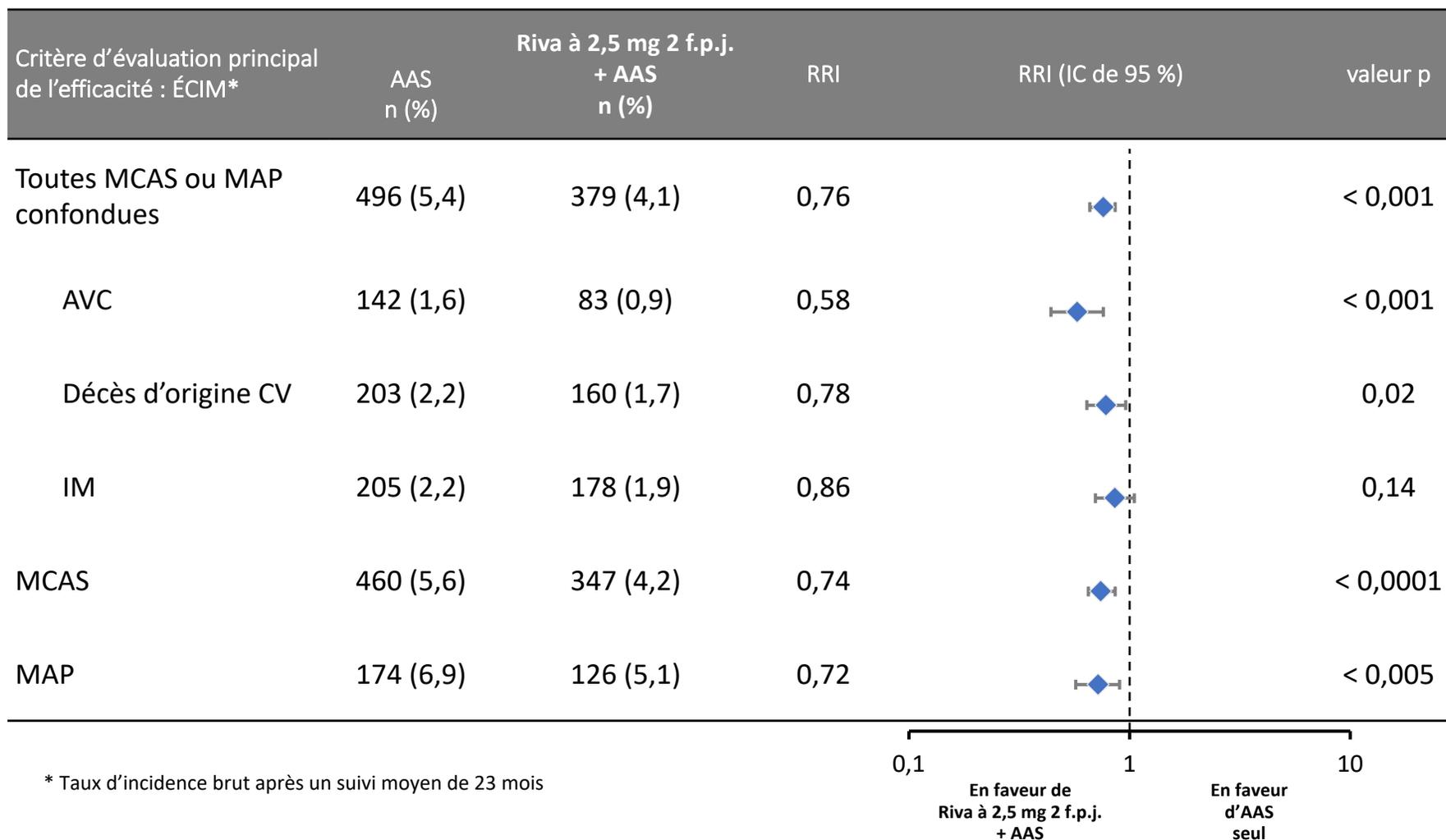
Nombre à risque

	0	1	2	3
AAS à 100 mg 1 f.p.j.	9 126	7 808	3 860	669
Riva à 5 mg 2 f.p.j.	9 117	7 824	3 862	670
Riva à 2,5 mg 2 f.p.j. + AAS à 100 mg 1 f.p.j.	9 152	7 904	3 912	658

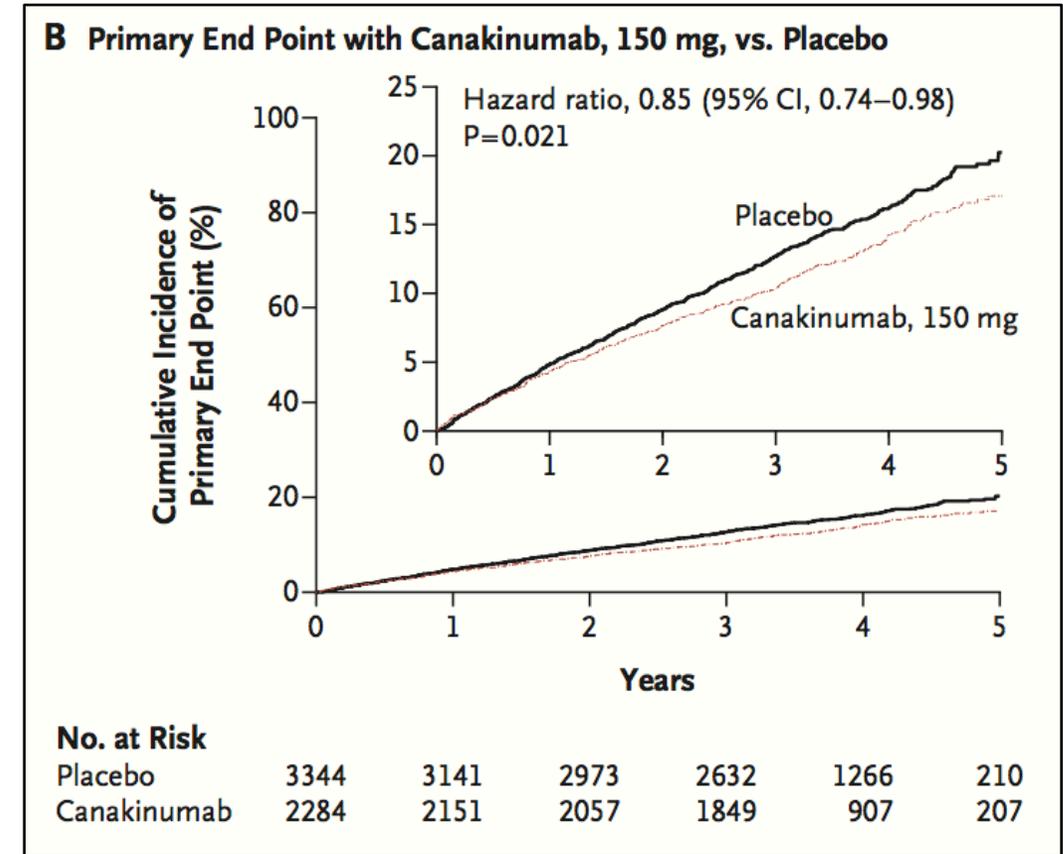
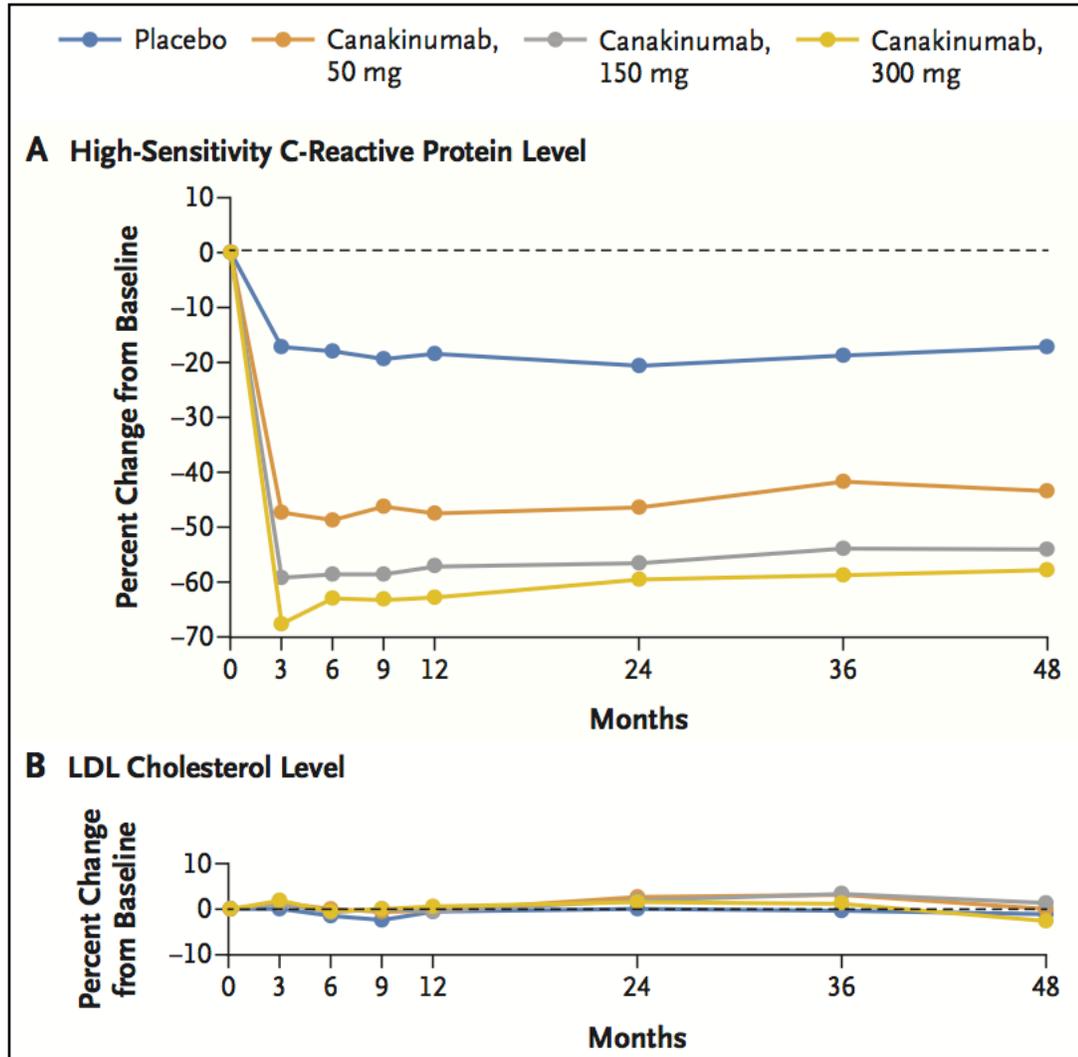
* Taux après un suivi moyen de 23 mois

Eikelboom JW et coll. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Paramètre d'évaluation primaire

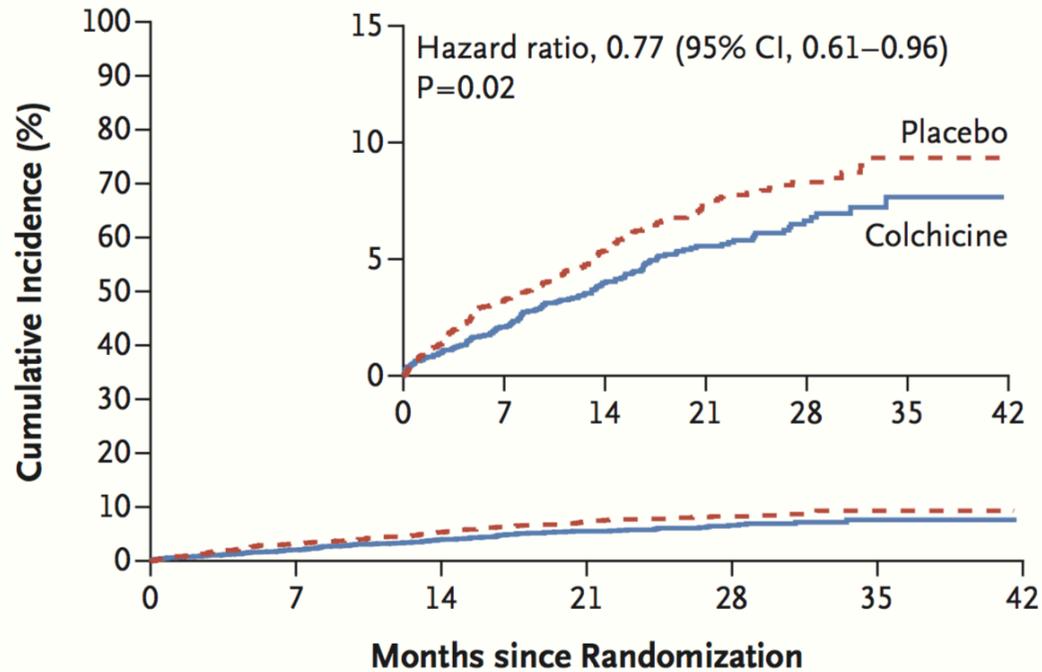


Étude Cantos



Étude Colcot

Cumulative Incidence of Cardiovascular Events (Intention-to-Treat Population)



No. at Risk

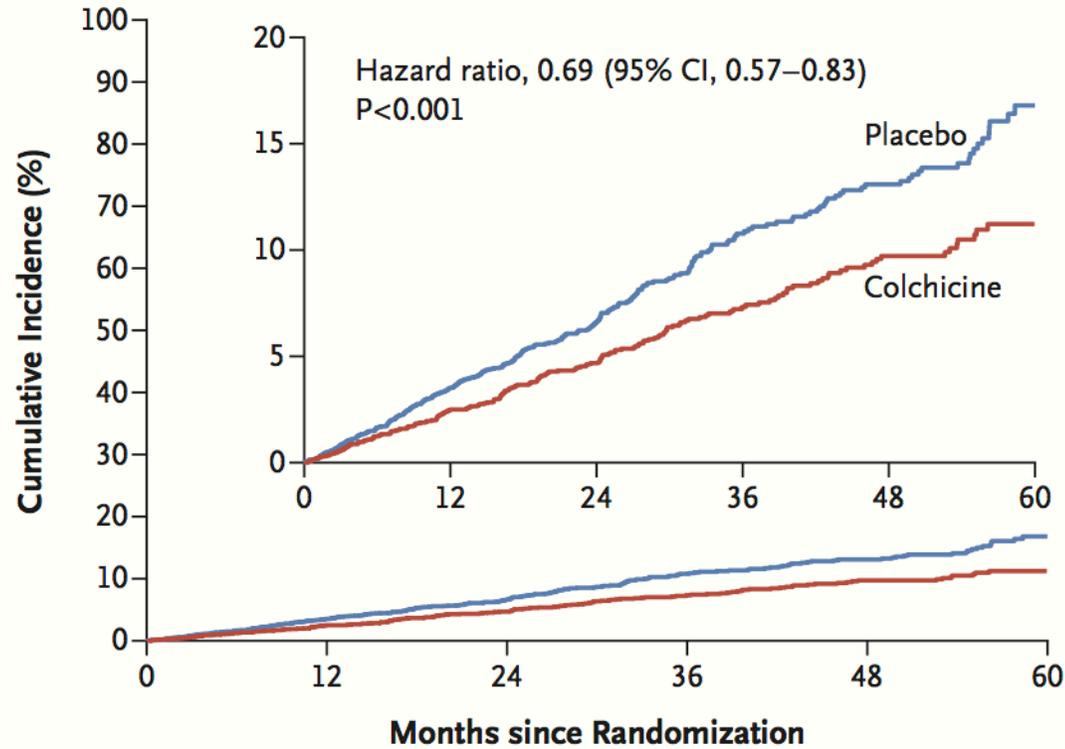
	0	7	14	21	28	35	42
Placebo	2379	2261	1854	1224	622	144	0
Colchicine	2366	2284	1868	1230	628	153	0

Major Clinical End Points (Intention-to-Treat Population)

End Point	Colchicine (N=2366)	Placebo (N=2379)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>number (percent)</i>			
Primary composite end point	131 (5.5)	170 (7.1)	0.77 (0.61–0.96)	0.02†
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	20 (0.8)	24 (1.0)	0.84 (0.46–1.52)	
Resuscitated cardiac arrest	5 (0.2)	6 (0.3)	0.83 (0.25–2.73)	
Myocardial infarction	89 (3.8)	98 (4.1)	0.91 (0.68–1.21)	
Stroke	5 (0.2)	19 (0.8)	0.26 (0.10–0.70)	
Urgent hospitalization for angina leading to revascularization	25 (1.1)	50 (2.1)	0.50 (0.31–0.81)	
Secondary composite end point‡	111 (4.7)	130 (5.5)	0.85 (0.66–1.10)	
Death	43 (1.8)	44 (1.8)	0.98 (0.64–1.49)	
Deep venous thrombosis or pulmonary embolus	10 (0.4)	7 (0.3)	1.43 (0.54–3.75)	
Atrial fibrillation	36 (1.5)	40 (1.7)	0.93 (0.59–1.46)	

Étude LoDoCo2

A Primary End Point*

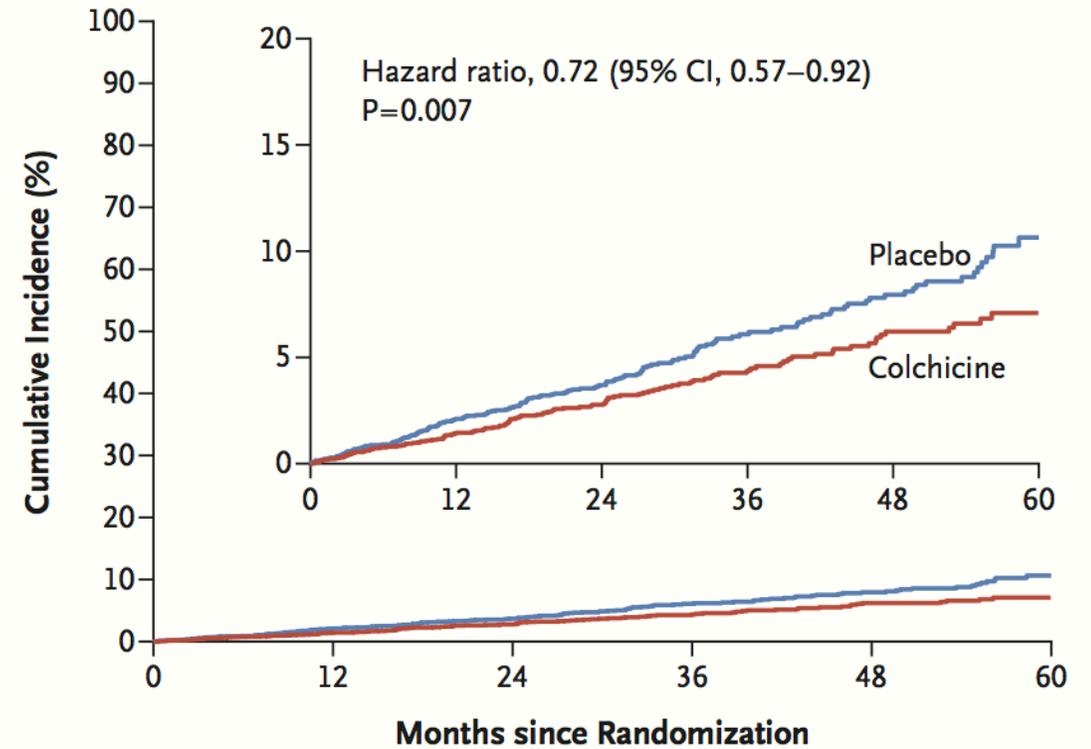


No. at Risk

	0	12	24	36	48	60
Placebo	2760	2655	1703	821	590	161
Colchicine	2762	2685	1761	890	629	166

*cumulative incidence of the primary composite end point of cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic stroke, or ischemia-driven coronary revascularization,

B Key Secondary End Point#



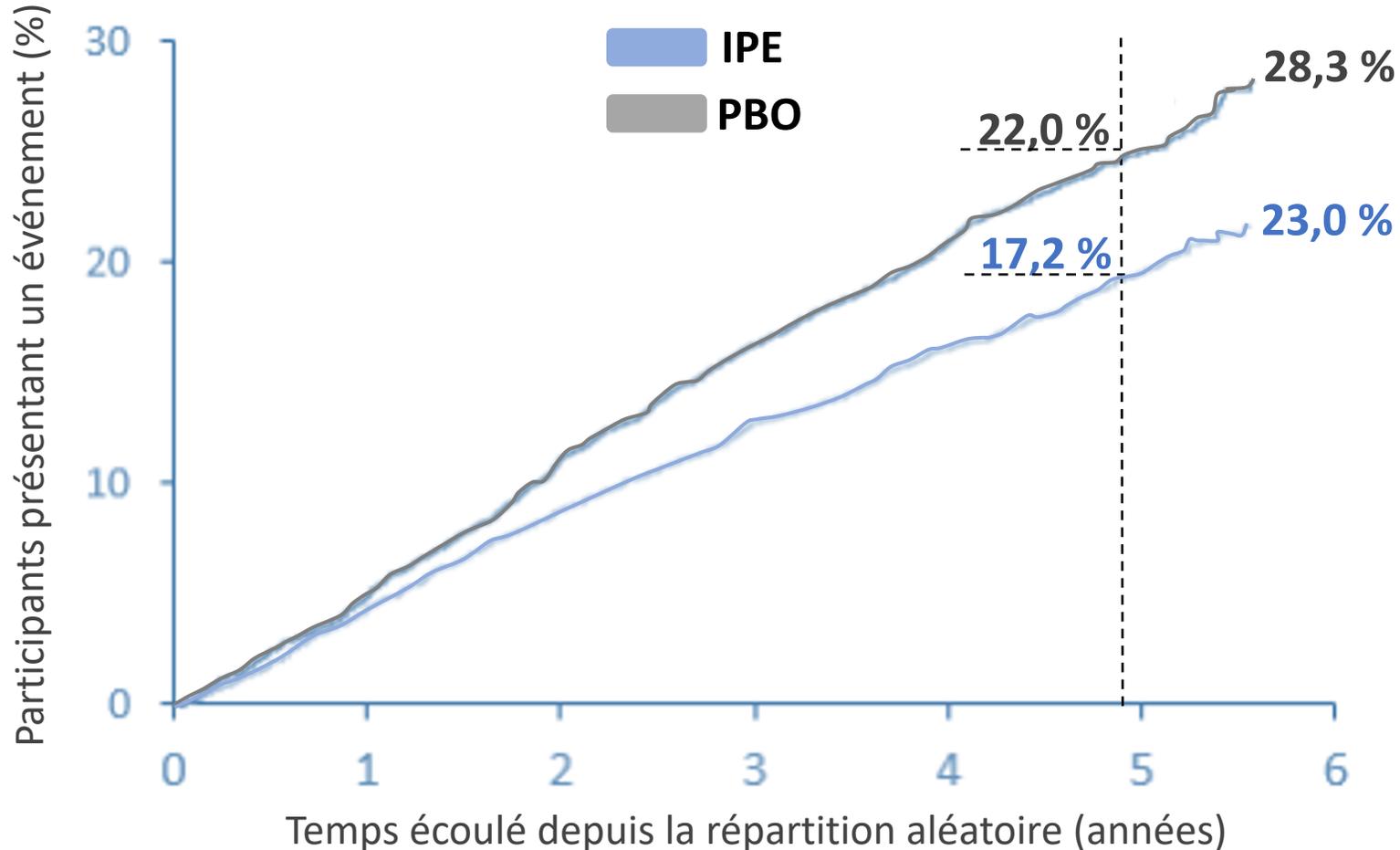
No. at Risk

	0	12	24	36	48	60
Placebo	2760	2694	1760	863	625	174
Colchicine	2762	2714	1787	913	651	176

#cumulative incidence of the secondary composite end point of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke.

REDUCE-IT : critère d'évaluation principal

Incidence cumulative des événements CV



Critère d'évaluation principal
EICM à 5 points^a
(suivi médian : 4,9 ans)

25 %
RRR
NNT = 21

RR = 0,75
(IC à 95 % : 0,68 à 0,83)
RRA : 4,8 %
p = 0,00000001

^a EICM à 5 points : décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronarienne, hospitalisations due à une angine instable.

CV, cardiovasculaire; IC, intervalle de confiance; NNT, nombre de sujets à traiter; RR, rapport de risque; RRA, réduction du risque absolu; RRR, réduction du risque relatif.

Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

Prévention cardiovasculaire: risque persistant

