

Jeudis de formation continue en médecine interne générale

—

Dyslipidémie, que faire ?

Dr Tinh-Hai Collet, CDC

Consultation spécialisée des lipides

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme

CHUV

Sion, 7 juin 2018

Bilan lipidique – Comment le mesurer ?

Ultracentrifugation des lipoprotéines

Gold standard, longue (48-72h), coûteuse, rarement faite en CH

Formule de Friedewald (LDL calculé)

LDL-cholestérol = Cholestérol total – HDL – $TG / 2.2$ [mmol/l]

Dernier terme = taux approx. de VLDL (majorité de TG)

- Ne tient pas compte des chylomicrons (majorité de TG) → à jeun
- Pas applicable si $TG > 4.5$ mmol/l [> 400 mg/dl]

| | | |
|-----------------------|--------------|-------|
| Cholestérol | < 5.0 mmol/l | * 7.0 |
| HDL-Cholestérol | > 1.0 mmol/l | 1.4 |
| Cholestérol/HDL Chol. | < 5.0 | 5.0 |
| LDL Calculé | < 3.0 mmol/l | [B] |
| Triglycérides | < 2.0 mmol/l | * 5.7 |

LDL direct = LDL mesuré

- Permet de mesurer le taux de LDL-cholestérol **même si $TG > 4.5$**
- Historiquement très imprécis, *assays* difficiles à comparer
- 3^e gén. (Roche LDLC3) meilleure, pas d'interférence jusqu'à $TG 22.6$

Bilan lipidique – Quand le mesurer ?

Classiquement, le bilan lipidique devait être mesuré à jeun

En fait, le bilan lipidique est moins dépendant du jeûne

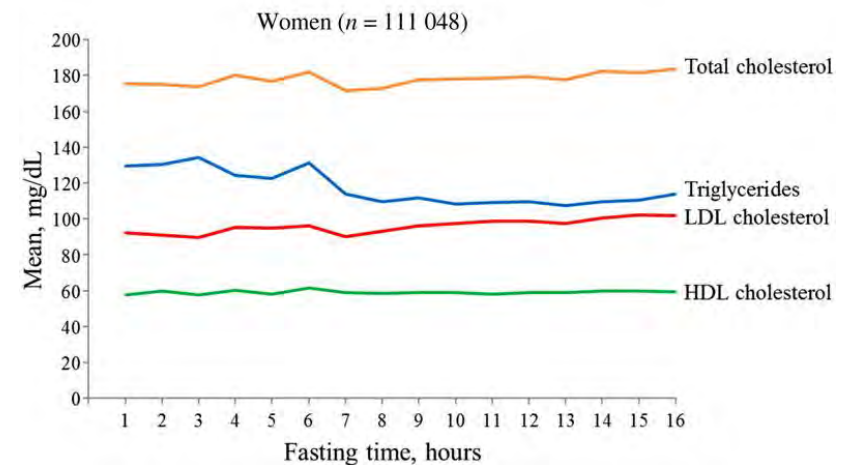
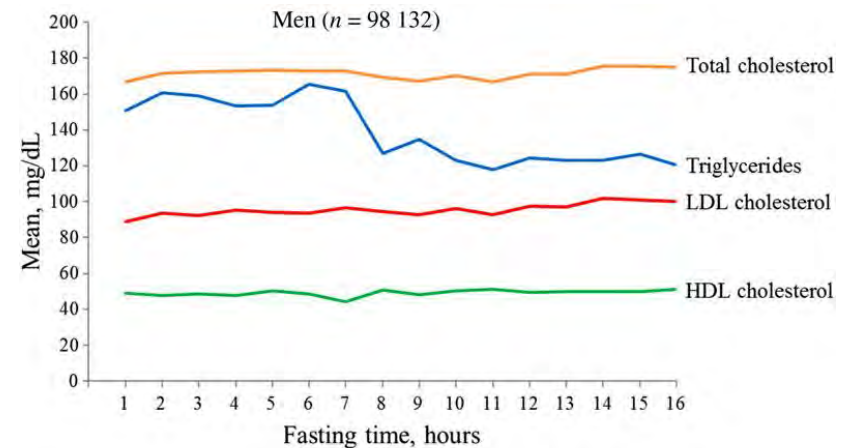
- TG ↑ sur 6h postprandiales
- Autres fractions stables

Proposition pragmatique

- Bilan lipidique à toute heure
- Répéter à jeun si TG > 5 mmol/l, suivi pour hyperTG, pancréatite...
- Avis spécialisé si TG > 10 mmol/l ou antécédent de pancréatites

Situations à discuter : ± à jeun ?

- Repas très riche
- Avant l'introduction ou suivi d'un médic. affectant les lipides
- Toujours possible de faire les 2



Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie
2. Evaluer le risque cardiovasculaire
3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
 - Conditions ou maladies favorisant l'hyperlipidémie
- Familiale
 - Monogénique (autosomique dominant ou récessif)
 - Polygénique (transmission sur un mode complexe)
- Commune
 - La plus prévalente
 - Interaction complexe facteurs génétiques – environnement

2. Evaluer le risque cardiovasculaire

3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
 - Hypercholestérolémies 2° (LDL ↑)
 - Hypothyroïdie
 - Choléstase (en particulier CBP)
 - Syndrome néphrotique (+ TG ↑)
 - Grossesse (↑ modérée)
 - Anorexie, malnutrition
 - Médicaments: thiazides, inh. calcineurine (tacrolimus...)
- Familiale
- Commune

2. Evaluer le risque cardiovasculaire

3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
 - Hypercholestérolémies 2° (LDL ↑)
 - Hypertriglycéridémies 2° (TG ↑)
 - Grossesse (surtout 3^e trimestre, influence œstrogénique)
 - Alimentation riche, abus OH (lipogénèse, ↑ FFA et VLDL)
 - Obésité (graisse viscérale)
 - Diabète / insulino-résistance non traitée (↓ LPL)
 - IRC, syndrome néphrotique
 - Myélome multiple, maladies auto-immunes
 - Hypercorticisme, acromégalie (prolactinome?)
 - Médicaments...
- Familiale
- Commune

2. Evaluer le risque cardiovasculaire

3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
 - Hypercholestérolémies 2° (LDL ↑)
 - Hypertriglycéridémies 2° (TG ↑)
 - ...
- Médicaments
 - Héparine ± fractionnée
 - Bétabloquants : aténolol, métoprolol, propranolol
 - Thiazides (un peu furosémide)
 - Œstrogènes (mais progestérone ↓ TG)
 - Corticoïdes (hautes doses), anabolisants
 - Tamoxifène, (raloxifène)
 - Résines acides biliaires
 - Psychotropes, neuroleptiques (++)
 - Carbamazépine
 - Inhibiteur de protéase (HIV), rétinoïdes (acné)
 - Immunosuppresseurs: inhibiteurs mTOR, cyclosporine

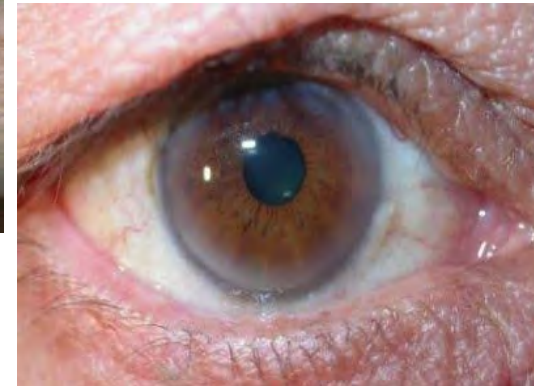
Approche diagnostique et thérapeutique – HF?

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
- Familiale
- Commune

Suspecter une hypercholestérolémie familiale (HF) si

- Bilan lipidique élevé
 - Enfants: LDL > 95^e percentile
 - Adultes: TC \geq 7.5 mmol/l, LDL \geq 4.9 mmol/l, TG \geq 5.0 mmol/l
- Maladie cardiovasculaire précoce (H < 55 ans, F < 60 ans)
- Anamnèse familiale de MCV précoce / de dyslipidémie
- Xanthome tendineux / cutanés
- Arc cornéen précoce (< 45 ans)



HF – Score du *Dutch Lipid Clinic Network*

Table 1. Dutch Lipid Clinic Network criteria for the diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (hFH).^{33,34}

| Criteria | | Score |
|----------------------|---|-------------|
| Family history | First-degree adult relative with <ul style="list-style-type: none"> • Premature coronary and/or vascular disease (male < 55 years; female < 60 years) • LDL-C > 95th percentile for age and gender • Tendon xanthomata and/or arcus cornealis | 1 1 2 |
| | First-degree relative < 18 years with LDL-C > 95th percentile for age and gender | 2 |
| Clinical history | Patient with premature IHD (ages as above) | 2 |
| | Patient with other premature vascular and/or cerebrovascular disease (ages as above) | 1 |
| Physical examination | Tendon xanthomata | 6 |
| | Arcus cornealis prior to age 45 | 4 |
| Laboratory analysis | LDL-C (mmol/L) | |
| | • ≥8.5 | 8 |
| | • 6.5–8.4 | 5 |
| | • 5.0–6.4 | 3 |
| | • 4.0–4.9 | 1 |
| DNA analysis | Genetic test results confirming functional mutation in <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> gene | 8 |

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; IHD = ischemic heart disease; *LDLR* = low-density lipoprotein receptor; *APOB* = apolipoprotein B-100; *PCSK9* = proprotein convertase subtilisin/kexin9

Probabilité de trouver une HF selon critères cliniques

Interprétation

> 8 points HF vraisemblable

6-8 points HF probable

3-5 points HF possible

< 3 points pas de HF

Calculateur sur:
www.gsla.ch

Rôle des tests génétiques ?

Coût important

- Un seul gène: 700.- (WES 400.- → qualité? recherche vs diagnostic?)
- Panel génétique: 2800.- (coûts réels env. 1000.-)
- Pas couvert par les assurances maladies

Conséquences des tests génétiques

- Pour le patient
 - traitement individualisé
 - *labelling*, anxiété
- Pour les membres de famille
 - *cascade screening*
 - conseil génétique
- Asséculoologiques
 - impact de l'espérance de vie plus courte
- Qualité de vie (QoL)
 - conservée sur ttt diète + médicamenteux
 - diminuée lors de LDL-aphérèse

Coût-efficace?

- Cascade screening of 1st degree relatives: 3423 €/life-year gained (2004, Espagne)
- Cascade screening: DNA + LDL-cholestérol dans familles sans mutation connue pour FH 'définie' et 'probable' 3666 £/QALY (2011, UK)

Hypertriglycémie familiale + pancréatites

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
- Familiale
 - Hypercholestérolémie familiale
 - Hyperlipidémie familiale combinée (LPL)
 - Hypertriglycémie familiale

Plus rarement

- Dysbétalipoprotéïnémie (ApoE2)
- Chylomicronémie familiale

Complications

- Pancréatite aiguë
- Risque CV plus élevé (?)

- Commune

2. Evaluer le risque cardiovasculaire

3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche diagnostique et thérapeutique – DD

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

- Secondaire
 - Hypercholestérolémies 2° (LDL-chol ↑)
 - Hypertriglycéridémies 2° (TG ↑)
 - HDL-cholestérol diminué
- Familiale
 - Hypercholestérolémie familiale
 - Hypertriglycéridémie familiale
 - Hyperlipidémie familiale combinée
- Commune
 - Hypercholestérolémie polygénique commune (le plus fréquent)

2. Evaluer le risque cardiovasculaire

3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche thérapeutique – Evaluer le risque CV

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie

2. Evaluer le risque cardiovasculaire

- Prévention primaire → Score de risque CV selon PROCAM CH (www.gsla.ch)
 - Risque faible (< 10%) → Style de vie
 - Risque intermédiaire (10-20%) → LDL cible ≤ 3.0 mmol/l
 - Risque élevé (> 20%) → LDL cible ≤ 2.6 mmol/l
- Prévention secondaire, athérosclérose avérée (AAA, AOMI), diabète ou forme familiale → estimation pas nécessaire, considéré à **risque élevé**
- Risque élevé de récurrence CV / maladies « progressives »
 - Risque très élevé → LDL cible ≤ 1.8 mmol/l, ou
→ 50% de réduction du LDL
- Pas de net consensus entre les guidelines des risques **élevés vs très élevés**
 - Formes familiales, toute athérosclérose, maladies « progressives »...
 - Diabète : jeunes, type 1, prévention 1° vs 2°, atteinte des organes cibles ?
 - IRC (eGFR < 30 ml/min)

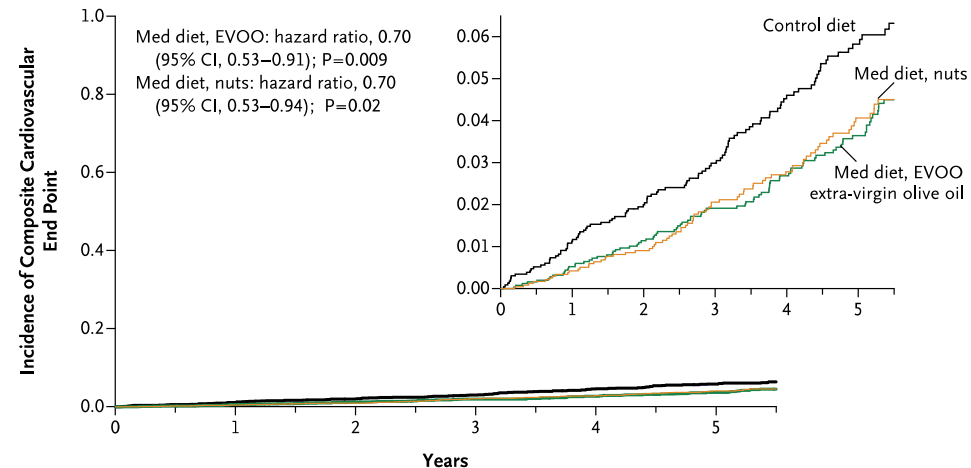
3. Traiter l'hyperlipidémie

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie
2. Evaluer le risque cardiovasculaire
3. Traiter l'hyperlipidémie
 - Style de vie
 - Alimentation



Régime méditerranéen (huile d'olives ou noix)



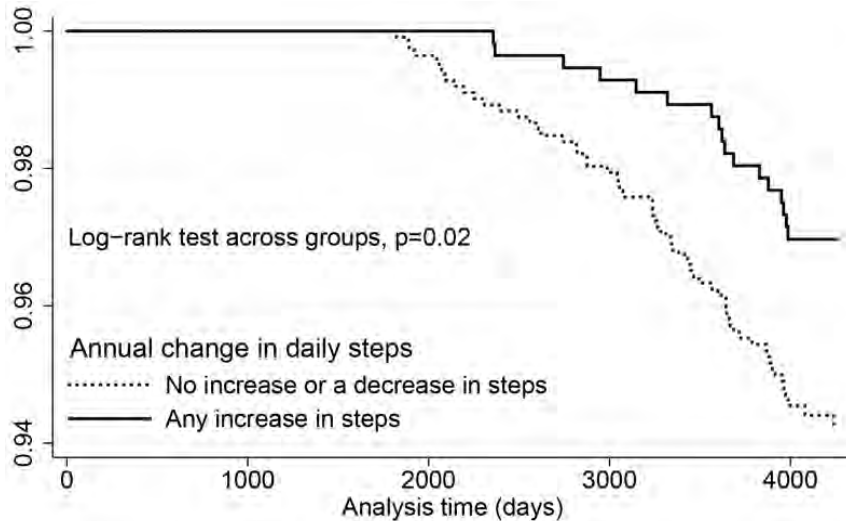
En prévention 1°: ↓RR 30%
(sous-groupes HTA, dyslip., BMI ≥ 30)

Aussi chez perso 70-90 ans (HALE)

En prévention 2°: ↓RR 30-50%

Approche diagnostique et thérapeutique

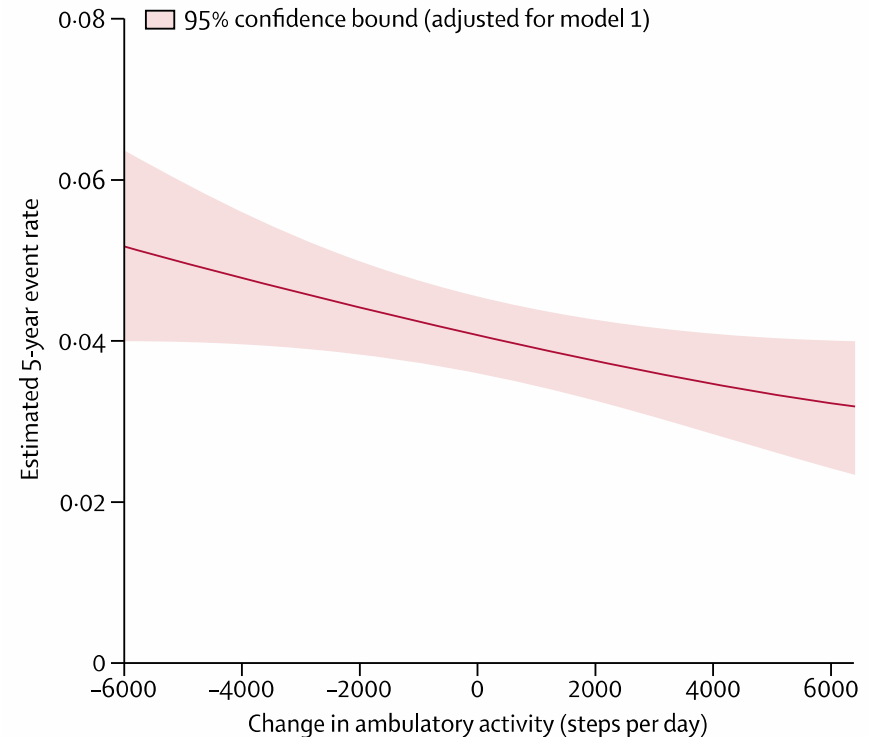
1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie
2. Evaluer le risque cardiovasculaire
3. Traiter l'hyperlipidémie
 - Style de vie
 - Activité physique



Même une réduction modeste ($\downarrow 6\%$) de la mortalité totale pour +1000 pas/jour

Observationnel, pas de causalité inverse

Intolérance au glucose et maladie/FR CV:
 $\downarrow 8\%$ événements CV pour +2000 pas/jour



Cas clinique – D'abord modifier le style de vie

Homme 72 ans, adressé par son néphrologue

- Insuffisance rénale chronique stade IV (ClCréat 28 ml/min)
- Consommation d'alcool (whisky 1 bout./j)
- Risque de pancréatite ?

→ Diagnostic probable d'hyperlipidémie familiale combinée

Effets du traitement ?

- Alcool ↓↓

| | 11/2016 | 11/2016 UFUG |
|----------------------------|----------------------|-----------------|
| | atorvastatine 20 mg/ | |
| Cholestérol total (mmol/l) | 27.8 | 27.4 |
| HDL-cholestérol (mmol/l) | 1.3 | 1.4 |
| LDL-cholestérol (mmol/l) | non calculable | 2.1 |
| Triglycérides (mmol/l) | 30.7 | 31.7 |
| Apolipoprotéine A1 (g/l) | | 1.67 |
| Apolipoprotéine B (g/l) | | non mesurable |
| Lp(a) (mg/l) | | < 25 |
| Glucose (mmol/l) | 6.1 | |
| Créatinine (μmol/l) | 204 | |
| ALAT (U/l) | 40 | |
| Gamma-GT (U/l) | 516 | |
| Lipase (U/l) | 68 | |

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie
2. Evaluer le risque cardiovasculaire
3. Traiter l'hyperlipidémie
 - Style de vie
 - Traiter les causes 2°
 - Diminuer le risque d'événement / récurrence cardiovasculaire
 - Prise en charge ++ des autres facteurs de risque CV
 - Environnement social, professionnel
 - Rythme de vie, sommeil
 - En cas d'hypercholestérolémie familiale
 - Conseil génétique
 - Coûts ?
 - Dépistage en cascade ?
- Traitement hypolipémiant

Approche diagnostique et thérapeutique

1. Déterminer la cause de l'hyperlipidémie
2. Evaluer le risque cardiovasculaire
3. Traiter l'hyperlipidémie

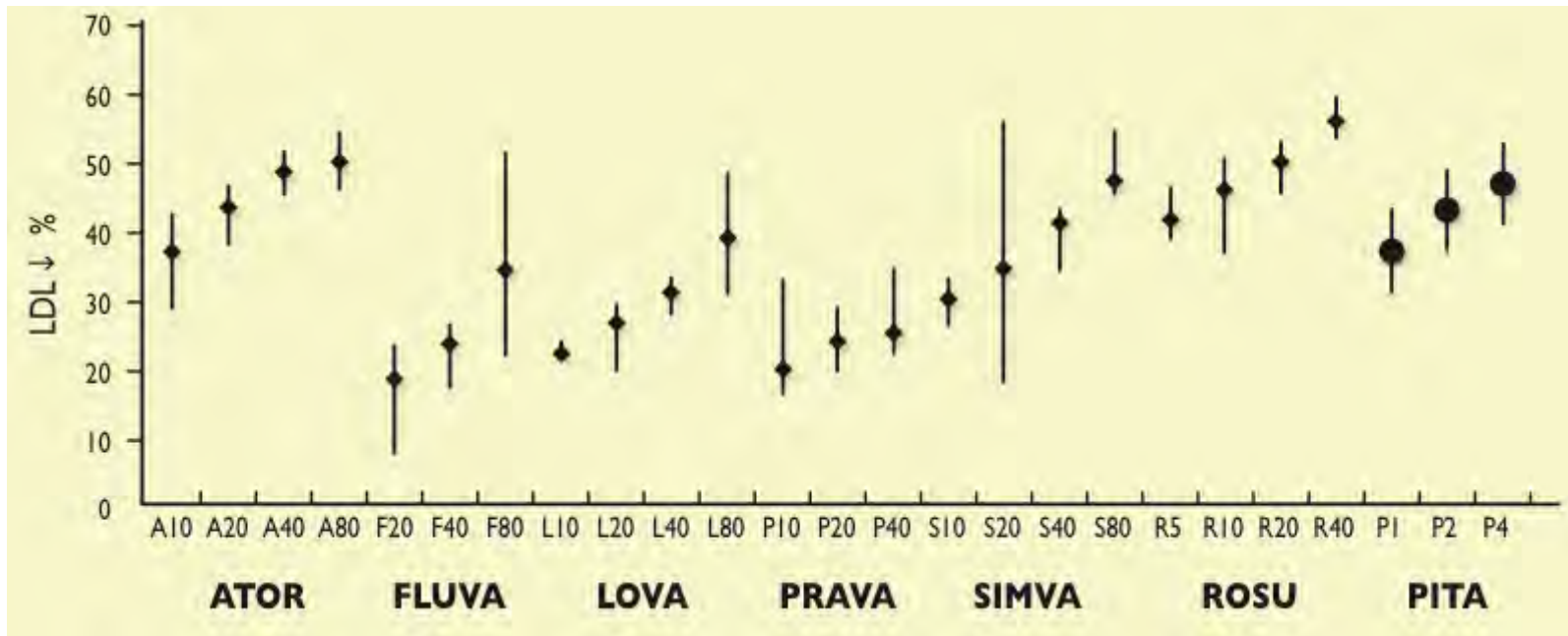
- ...
- Traitement hypolipémiant

| Etapes | ↓LDL (selon cible) | ↓TG (< 2 ou 5 mmol/l) | ↓ Lp(a) (< 50 mg/dl) |
|--------|---|--|----------------------|
| 1 | Statine | Style de vie++, ↓ OH | ? |
| 2 | Ezétimibe | Fibrates | Inhibiteur PCSK9 |
| 3 | Inhibiteur de PCSK9 | Statine | (Niacine, vit. B3) |
| | Combinaison possible, souvent nécessaire (HF) | Ev. statine + fénofibrate (CAVE rhabdomyolyse) | Pas étudié |

Autres médicaments

- Résines séquestrant les acides biliaires : cholestyramine
 - Effets 2° constipation, ↑ TG, interactions médic.
- Niacine + laropirant retiré
 - Événements CV idem, plus d'effets 2° GI, musculaires, flush, diabète
- Inhibiteurs du CETP (↑ HDL, ↓ LDL) : échec de la classe ttt

Statines – Efficacité selon la molécule et le dosage



| Starting LDL-C | | Reduction to reach LDL-C goal, % | | |
|----------------|---------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| mmol/L | ~mg/dL | <1.8 mmol/L (~70 mg/dL) | <2.6 mmol/L (~100 mg/dL) | <3 mmol/L (~115 mg/dL) |
| >6.2 | >240 | >70 | >60 | >55 |
| 5.2–6.2 | 200–240 | 65–70 | 50–60 | 40–55 |
| 4.4–5.2 | 170–200 | 60–65 | 40–50 | 30–45 |
| 3.9–4.4 | 150–170 | 55–60 | 35–40 | 25–30 |
| 3.4–3.9 | 130–150 | 45–55 | 25–35 | 10–25 |
| 2.9–3.4 | 110–130 | 35–45 | 10–25 | <10 |
| 2.3–2.9 | 90–110 | 22–35 | <10 | – |
| 1.8–2.3 | 70–90 | <22 | – | – |

Statines – Effets musculaires, une définition variable

Revue des symptômes musculaires associés aux statines (SAMS en anglais)

| Entité | Myalgies | Myopathie modérée | Myopathie sévère | Myosite | Rhabdomyolyse |
|-------------------------------------|--|--|---|--|---|
| Symptôme(s) associé(s) | Symptômes variables: douleurs musculaires, crampes, raideur | | | Symptômes: douleurs généralisées, typiquement proximales, crampes, raideur, faiblesse, fatigue | Symptômes musculaires similaires ± symptômes liés à l'atteinte rénale |
| Biomarqueur(s) et leur suivi | CK normale | CK élevée: 1 à 4 × LSN Suivi des CK | CK élevée: 4 à 10 × LSN Suivi des CK | CK élevée: > 10 × LSN Compléter par un bilan rénal | CK très élevée: > 40 × LSN et ↓ de la fonction rénale ± myoglobinurie/-émie |
| Commentaires | | Souvent liée à une activité physique augmentée, travail de force Eventuel bilan thyroïdien pour le diagnostic différentiel, autres causes | Souvent liée à une activité physique augmentée, travail de force Stop statine (au moins transitoirement) | Appelée «myopathie» par d'autres classifications, l'EAS propose cette appellation pour en distinguer la sévérité Incidence estimée à 1:10000 Parfois maladie musculaire sous-jacente, biopsie pas obligatoire pour ce diagnostic Arrêt définitif de la statine utilisée | Incidence estimée < 1:10000 Hospitalisation urgente |

Statines – Autres effets indésirables

Diabète

- Incidence 0.5-1% = 50-100 nouveaux cas/10'000 pour 5 ans
- Surtout chez des personnes avec facteurs de risque
- Balance risque-bénéfice pour les statines, même en prévention 1°
- Mécanisme inconnu: via la baisse du LDL?

AVC hémorragiques

- Incidence 0.05-0.1% = 5-10 cas/10'000 pour 5 ans
- Risque considéré comme contrebalancé par le bénéfice sur les AVC ischémiques, même en prévention 1°

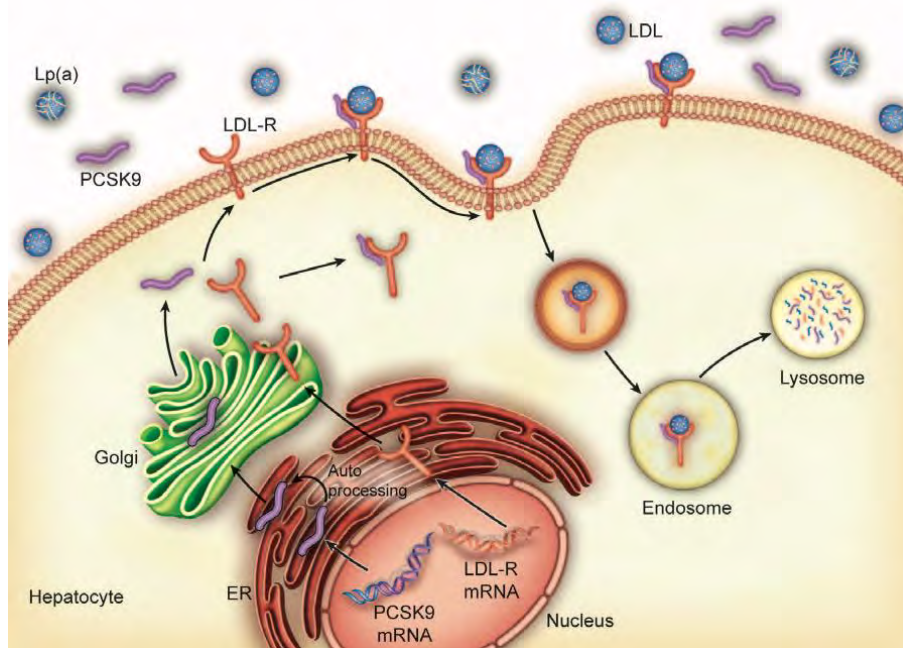
Protéinurie – Faible importance clinique

Effets 2° non confirmés dans des études contrôlées

- Cataracte
- Cancer
- Neuropathie périphérique
- Insomnie, fatigue
- Tendinopathies, série de cas
- Neurocognitifs (controversé), mais effet + prouvé contre démence vasculaire et AVC

Inhibiteurs de PCSK9 – Historique

- 2003: Famille de *proprotein convertase subtilisin/kexin* (maturation prot.) dont PCSK9
- 2003: Mutations **gain de fonction** chez des patients avec HF dominante
→ élimine LDL-récepteur des hépatocytes → **augm LDL-cholestérol**
- 2006: Mutations **perte de fonction** → augm recyclage des LDL-récepteur
→ **dim LDL-cholestérol** → **protection contre CHD**, espérance de vie normale
- 2012: Premier anticorps monoclonal ciblant PCSK9
- 2016: Arrivée de l'evolocumab (Repatha), alirocumab (Praluent), ~~bococizumab (Pfizer)~~
- 2017: RCT avec les événements CV (FOURIER) et possibles effets 2° (EBBINGHAUS)



- PCSK9 circulant se lie aux LDL-récepteurs
→ endocytose → dégradation lysosomale
- Sans PCSK9, LDL-récepteurs recyclés
- Expression de LDL-récepteur et PCSK9
régulée par SREBP-2: taux intra-
hépatocytaire de cholestérol diminué
sous statine → augm l'expression des
LDL-récepteurs et PCSK9
- Principe du blocage séquentiel :
statine + inhibiteur de PCSK9

Inhibiteurs de PCSK9 – Utilisation

Effets

- ↓ LDL 45-65%
- Améliore aussi ApoB (↓ 47%), Lp(a) (↓ 30%), HDL (↑ 7%), TG (↓ 13%)
- Parfois rougeur cutanée (2%)
- Pas de myalgies, ni augm CK
- IRC (30-60 ml/min): efficacité et sécurité alirocumab idem ; eGFR < 30 exclus
- Foie: pas testé chez insuffisants hépatiques, mais pas d'élévation des tests

Utilisation

- Stylo à usage unique
- Evolocumab (Repatha®): 140 mg x 2 sem → dose unique
(420 mg x 2 sem) → si HF sévère, réponse ↓
- Alirocumab (Praluent®): 75 mg x 2 sem (2 doses possibles)
150 mg x 2 sem → titrer selon la réponse

Coûts

- Ex factori 580.-/mois env. 7000.-/an (UK 4500 GBP, US 14'000 \$)
- Demande à l'assurance (certaines spécialités FMH)

Cas clinique – Un check-up médical anodin?

Patiente de 28 ans

- Check-up chez son nouveau médecin traitant
- Alerte de laboratoire au cabinet
- Labo contrôlé : cholestérol total > 10.3 mmol/l, reste N

Quelques jours plus tard → tél aux lipides

- 2^e labo : cholestérol total 17.0, HDL 2.61, triglycérides 1.23, LDL 14.6 mmol/l
- Anamnèse limitée
 - Angor + irradiation dans MS
 - Dyspnée d'effort depuis quelques mois
- Anamnèse familiale
 - Père : AVC parésie de l'hémicorps à 50 ans, infarctus fatal à 52 ans, fumeur++
 - Mère : dyslipidémie (cholestérol total 6-7 mmol/l)

Bilan cardiologique

- ECG sp
- Ergométrie incomplète en fréq., cliniquement nég., électriquement pos. pour une ischémie myocardique
- Coronarographie : maladie coronarienne tritronculaire
→ 3 PAC + stent CD, puis réadaptation cardiovasculaire

Cas clinique – Hypercholestérolémie familiale + cardiopathie isch.

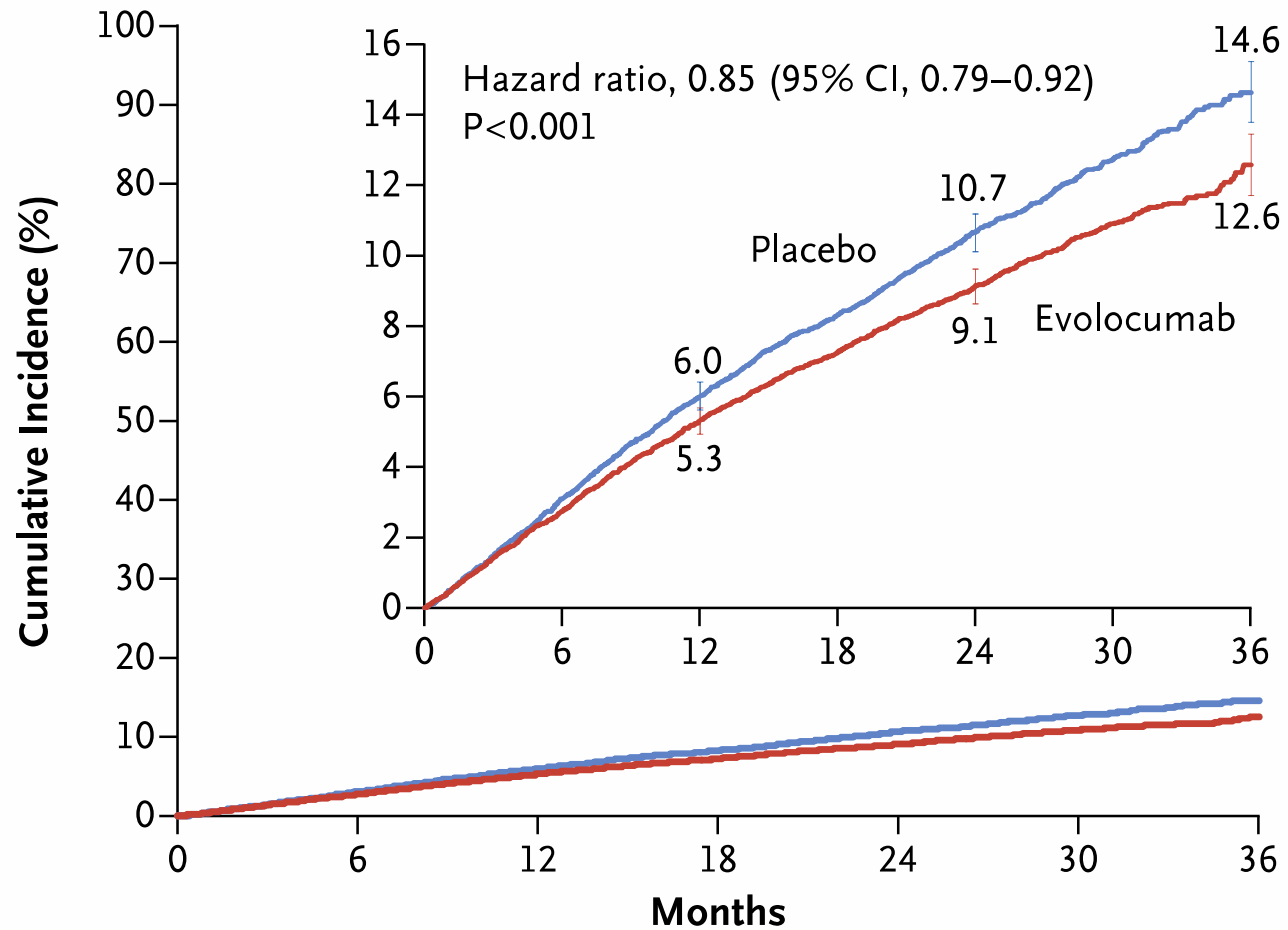
Hypercholestérolémie familiale

Maladie coronarienne tritronculaire (3 PAC + stent CD) à 28 ans

- Evolution sous traitement ?

| | 01/2017 | 02/2017 |
|--------------------------|---------|---------|
| | - | |
| | | |
| | | |
| Chol. total (mmol/l) | > 10.3 | 17.0 |
| HDL-cholestérol (mmol/l) | 1.37 | 2.61 |
| LDL-cholestérol (mmol/l) | n/a | 14.6 |
| Triglycérides (mmol/l) | 1.07 | 1.23 |
| Apolipoprotéine A1 (g/l) | 1.13 | |
| Apolipoprotéine B (g/l) | 3.80 | |
| Lp(a) (mg/l, réf. < 300) | | |
| Hémoglobine glyquée (%) | 4.7 | |
| TSH (mU/l) | 2.60 | |
| Créatinine (μmol/l) | 47 | |

Etude FOURIER – Outcome 1°

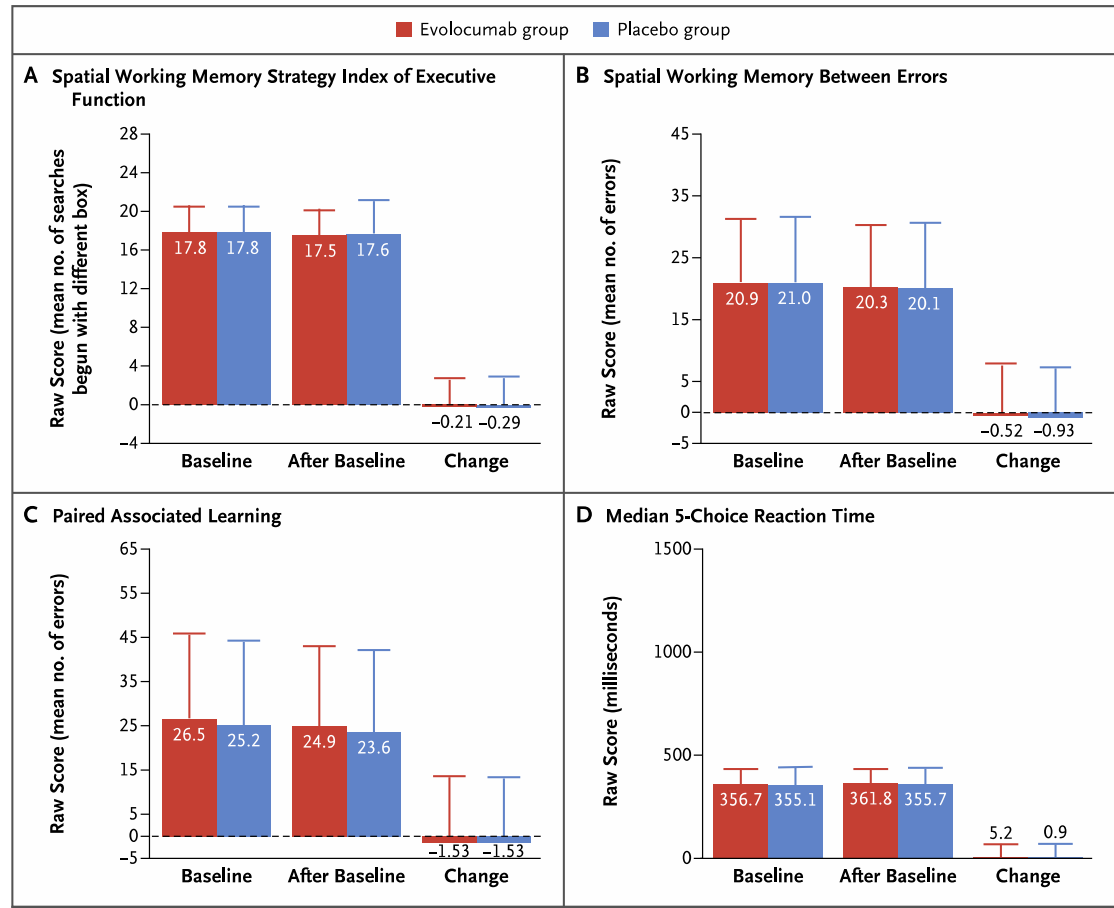


No. at Risk

| | | | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo | 13,780 | 13,278 | 12,825 | 11,871 | 7610 | 3690 | 686 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,351 | 12,939 | 12,070 | 7771 | 3746 | 689 |

Etude EBBINGHAUS – Pas de différence entre les groupes

Tests neurocognitifs CANTAB



➤ Possible différence selon LDL à la fin < 0.65 mmol/l, mais probable outlier

Patient survey (23 questions) + Investigator-report of cognitive AEs: similaires

Inefficacité et effets secondaires des inhibiteurs de PCSK9

Quand les inhibiteurs de PCSK9 ne fonctionnent pas?

- Shapiro, 2017 Suspicion de résistance? → vérifier compliance, mesurer PCSK9
- TAUSSIG study La "résistance" pourrait être liée aux mutations HF sous-jacentes

Risque de diabète avec un LDL-cholestérol si bas ?

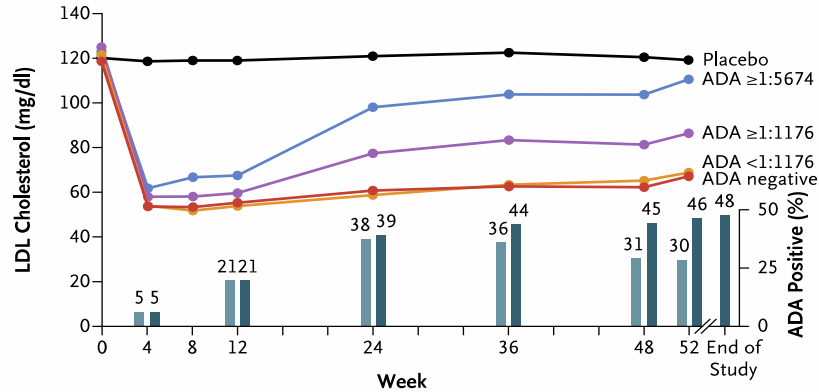
- FOURIER Diabetes Pas plus de diabète avec évolocumab, mais étude *underpowered*
- Sattar, 2017 Pas ↑ diabète, ni ↑ HbA1c, ni glycémie à jeun avec évolocumab
- De Carvahlo, 2017 Méta-régression d'effets des inhibiteurs PCSK9
 ↑ légère de glycémie et HbA1c avec PCSK9i court-terme

Echec des études SPIRE (bococizumab)

- 48% des patients ont développé des anticorps anti-médicaments (ADA) à 1 an
- Très souvent des anticorps neutralisants le médicament
- Perte d'efficacité en quelques mois + 12% réactions cutanées

Inhibiteurs de PCSK9 – Retrait du bococizumab (Ig humanisé)

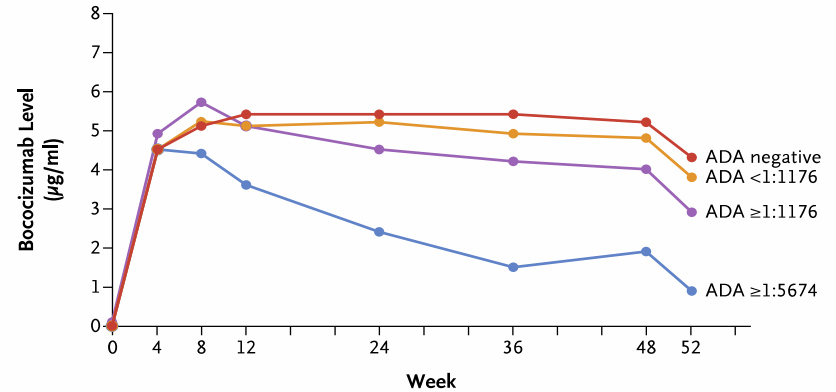
A LDL Cholesterol Level, According to Antidrug Antibody (ADA) Titer



No. at Risk

| | | | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 1856 | 1800 | 1767 | 1734 | 1730 | 1678 | 1583 | 1623 |
| ADA negative | 1068 | 1053 | 1027 | 977 | 979 | 957 | 891 | 921 |
| ADA $< 1:1176$ | 672 | 663 | 658 | 650 | 656 | 645 | 612 | 618 |
| ADA $\geq 1:1176$ | 333 | 327 | 328 | 321 | 322 | 313 | 293 | 297 |
| ADA $\geq 1:5674$ | 99 | 97 | 96 | 97 | 97 | 94 | 90 | 87 |

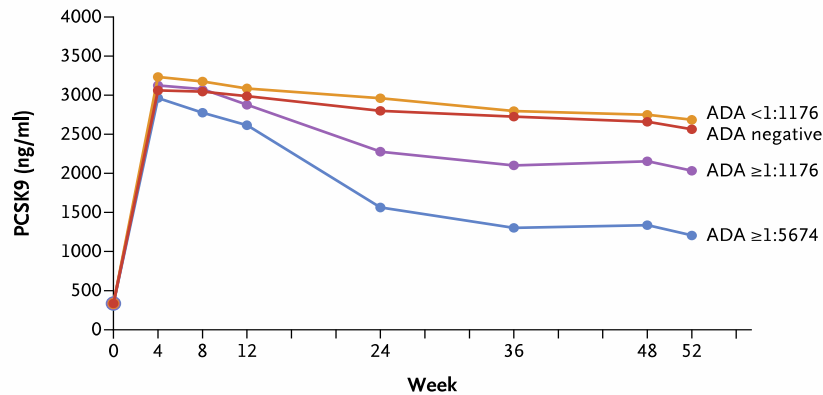
B Bococizumab Level, According to ADA Titer



No. at Risk

| | | | | | | | | |
|-------------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ADA negative | 1014 | 1025 | 999 | 955 | 950 | 941 | 877 | 908 |
| ADA $< 1:1176$ | 642 | 649 | 642 | 643 | 646 | 635 | 601 | 611 |
| ADA $\geq 1:1176$ | 320 | 322 | 320 | 319 | 321 | 311 | 292 | 291 |
| ADA $\geq 1:5674$ | 93 | 97 | 94 | 95 | 96 | 92 | 88 | 86 |

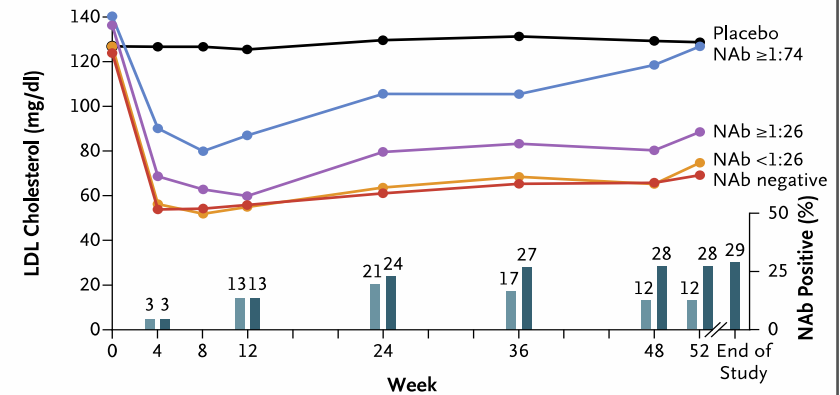
C PCSK9 Level, According to ADA Titer



No. at Risk

| | | | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| ADA negative | 1041 | 1023 | 1002 | 960 | 953 | 943 | 878 | 906 |
| ADA $< 1:1176$ | 659 | 650 | 643 | 643 | 646 | 636 | 602 | 611 |
| ADA $\geq 1:1176$ | 324 | 324 | 321 | 320 | 323 | 310 | 291 | 291 |
| ADA $\geq 1:5674$ | 94 | 97 | 94 | 96 | 98 | 92 | 88 | 86 |

D LDL Cholesterol Level, According to Neutralizing Antibody (NAb) Titer



No. at Risk

| | | | | | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo | 538 | 525 | 514 | 505 | 507 | 500 | 468 | 481 |
| NAb negative | 379 | 370 | 362 | 347 | 351 | 346 | 321 | 332 |
| NAb $< 1:26$ | 105 | 104 | 104 | 103 | 104 | 101 | 97 | 100 |
| NAb $\geq 1:26$ | 51 | 49 | 50 | 48 | 50 | 49 | 47 | 48 |
| NAb $\geq 1:74$ | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |

Aphérèse des lipoprotéines

Méthodes non-sélectives = *apheresis*

Méthodes sélectives = *lipoprotein apheresis* = '*LDL*' *apheresis*

- Colonnes liant et retirant chylomicrons, VLDL et Lp(a)
- Spécifiques à ApoB100
- Selon les techniques, aussi élimination des HDL

Recommandée pour les HF homozygotes ou *compound* hétérozygotes, év cas de HF hétérozygotes résistant au traitement, ou pour Lp(a) élevée

Concrètement, 1-2 séances par semaine, 1.5-2x volume sanguin total

Efficacité : 45-55% ↓ LDL-cholestérol en moyenne

Cible thérapeutique : ↓ LDL-cholestérol en aigu de 65-70%

Levure de riz rouge (**interdite en Suisse**)

Levure de riz rouge

- Fermentation du riz par la levure *Monascus purpureus*
- Décrite dans la pharmacopée chinoise depuis près de 3000 ans

Efficacité testée en RCT aux USA

- ↓ LDL 1.1 mmol/l avec prise 1800 mg 2x/j vs 0.3 mmol/l placebo
- Pas de changement du HDL, TG, tests hépatiques, CK, myalgies

Toxicité et taux très variables

- Contient de la monacoline K (lovastatine) mais aussi de la citrinine (**néphrotoxique !**)
- Variation de 1-60x la dose selon les médicaments testés

→ **Interdiction** en Suisse en février 2014 pour des raisons de toxicité



Conclusions – Complexité dans les dyslipidémies

Approche diagnostique

- Anamnèse familiale CV (+ historique des hypolipémiants)
- Examen clinique
- Labo: mesurer les lipoprotéines
- Exclure les causes 2°
- Suspecter les formes familiales
 - Tests génétiques, *cascade screening*

Traitement

- Style de vie d'abord
- Médic ↓ LDL : 1. statines, 2. ézétimibe, 3. inhibiteur de PCSK9
- Médic ↓ triglycérides : 4. fibrates
- Aphérèse des lipoprotéines : à discuter (HF homozygote)
- Médecine complémentaire : levure de riz rouge (interdite en CH)

Merci pour votre attention !

Questions ?
Tinh-Hai.Collet@chuv.ch