



FORUM EUROPÉEN CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

Hypertriglycémie et Risque cardiovasculaire: perspectives thérapeutiques

Pr Sybil CHARRIERE

Hospices Civils de Lyon

Faculté de médecine Lyon EST

Unité INSERM CarMen U1060

www.forumeuropeen.com



En rapport avec cette présentation : Amarin, Akcea, Ionis

Sans rapport : Amgen, Astra-Zeneca, Biomarin, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Novo-Nordisk.



TRIGLYCERIDES et RISQUE CARDIOVASCULAIRE

**Données
épidémiologiques**

Données génétiques

Essais cliniques

**Triglycérides et risque
cardiovasculaire**



TRIGLYCERIDES et RISQUE CARDIOVASCULAIRE

**Données
épidémiologiques**

Données génétiques

Essais cliniques

**Triglycérides et risque
cardiovasculaire**

**Place des fibrates
en 2024 ?**

**Le retour des Omega 3
EPA**

**Avenir ?
Inhibiteurs
APOC3 /ANGPTL3**



Place des fibrates en 2024 ?



Essais de prévention cardiovasculaire avec les fibrates (1)

Etude Prevention I ou II	Critère principal Cohorte entière
HHS (gemfibrozil) I	- 34 % (<0.02)
BIP (bezafibrate) II	- 7 % (0.26)
VA-HIT (gemfibrozil) II	- 22 % (0.006)
FIELD (fenofibrate) I/II *	- 11 % (0.16)
ACCORD (fenofibrate) I/II * + statines	- 8 % (0.32)

Adapté de P Libby. ESC Congress 2021

* 100 % Diabétiques de type 2



Essais de prévention cardiovasculaire avec les fibrates (1)

Etude Prevention I ou II	Critère principal Cohorte entière	Sous groupes critères lipidiques	Critère primaire en sous groupe Analyse Post Hoc
HHS (gemfibrozil) I	- 34 % (<0.02)	TG > 204 mg/dl LDLc/HDLc ratio > 5	- 72 % (0.005)
BIP (bezafibrate) II	- 7 % (0.26)	TG > 200 mg/dl	- 39.5 % (0.02)
VA-HIT (gemfibrozil) II	- 22 % (0.006)	TG > 150 mg/dl	- 27 % (0.01)
FIELD (fenofibrate) I/II *	- 11 % (0.16)	TG > 204 mg/dl HDLc < 40 mg/dl (ho) ou < 50 mg/dl (fe)	- 27 % (0.005)
ACCORD (fenofibrate) I/II * + statines	- 8 % (0.32)	TG > 204 mg/dl HDLc < 34 mg/dl	- 31 % (< 0.05)

Adapté de P Libby. ESC Congress 2021

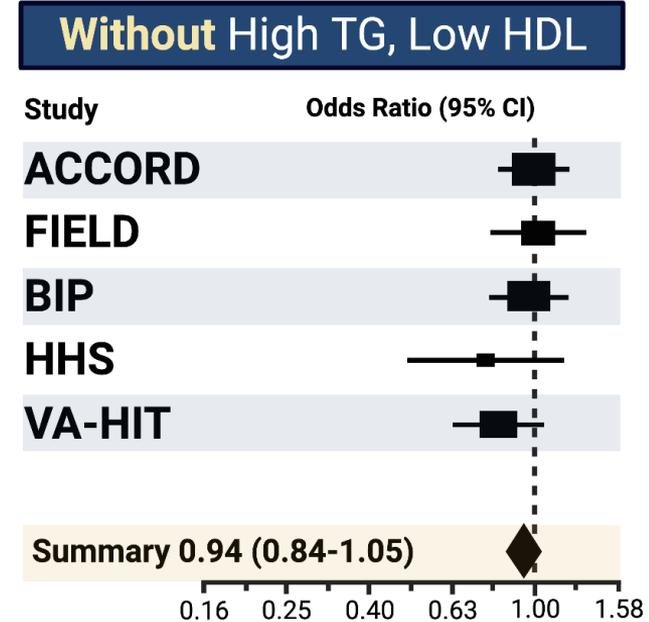
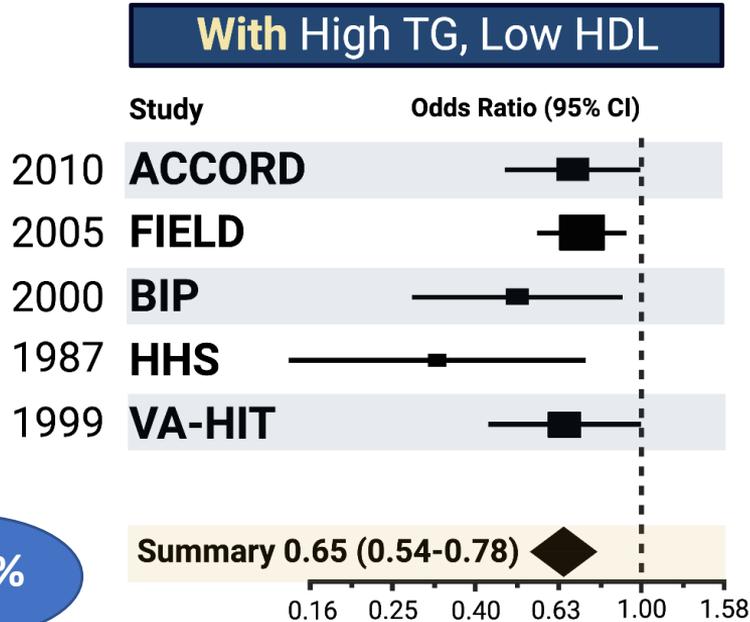
* 100 % Diabétiques de type 2



Essais de prévention cardiovasculaire avec les fibrates (2)

META-ANALYSE

coronary heart disease events



- 35 %

Sacks FM et al, NEJM 2010;7:692-3



Un nouveau fibraté le PEMAFIBRATE : étude PROMINENT

10497 patients

pemafibrate vs placebo

Diabétiques de type 2

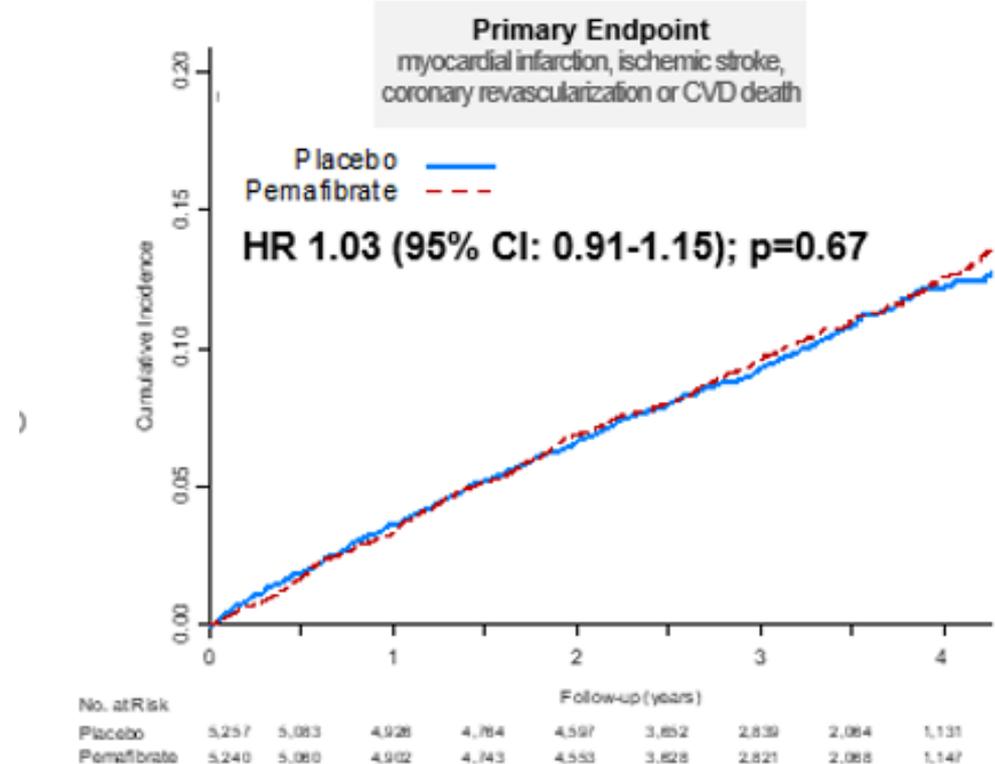
TG 200-499 mg/dl et HDL-C \leq 40 mg/dl

- Prévention secondaire
- ou âge \geq 50 ans (H) or \geq 55 ans (F)

Sous Statine

- Dose modérée ou élevée
- Ou autre traitement avec LDL $<$ 0.7 g/l
- Ou intolérants avec LDL $<$ 1 g/l

TG : - 26% pemafibrate vs placebo

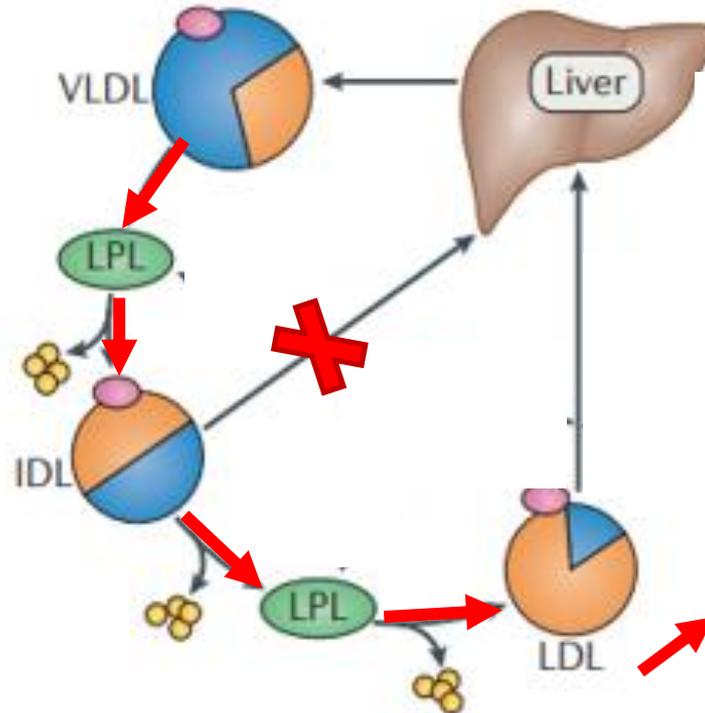


Das Pradhan et al. N Engl J Med 2022;387:1923-34.



Un nouveau fibraté le PEMA FIBRATE : étude PROMINENT

Agoniste PPAR α sélectif



D'après Reiner. NATURE REVIEWS,
CARDIOLOGY VOLUME JULY 2017



Le retour des Omega 3 ?



EPA fortes doses et RCV dans l'HTG sous statines: REDUCE IT (1)

8179 patients

- > 45 ans en prevention II
- Ou > 50 ans DT + ≥ 1 FRCV

Sous statines

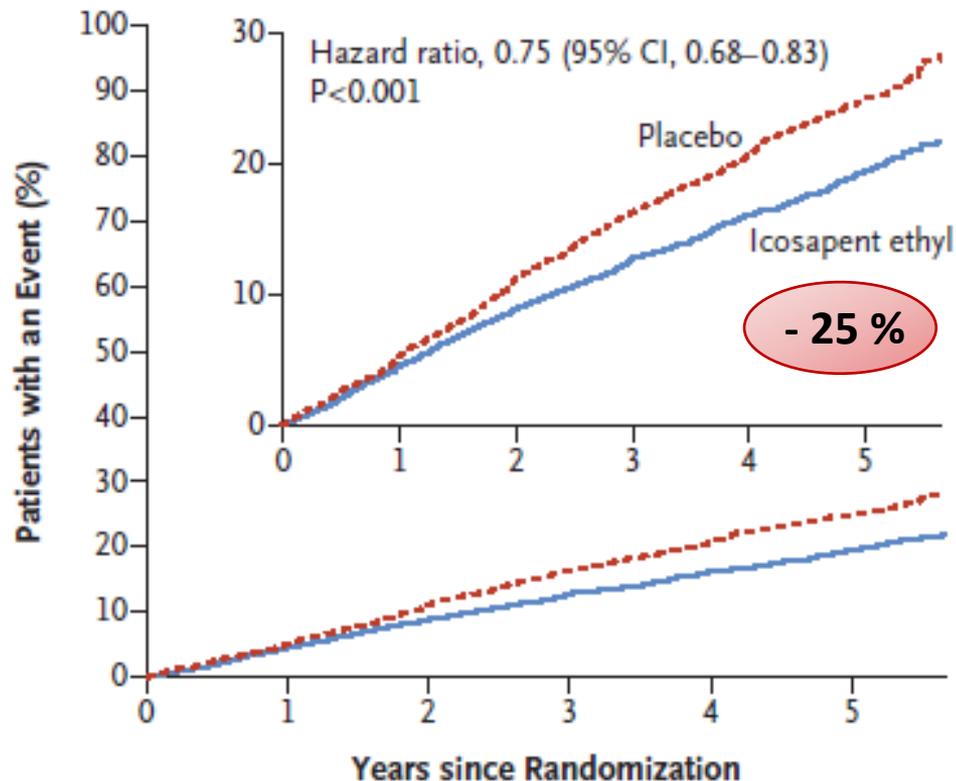
- TG 135 à 449 mg/dl
- LDLc 41 à 100 mg/dl

4 g d'EPA (icosapent éthyl) vs placebo

58 % de diabétique type 2

TG : - 20 %

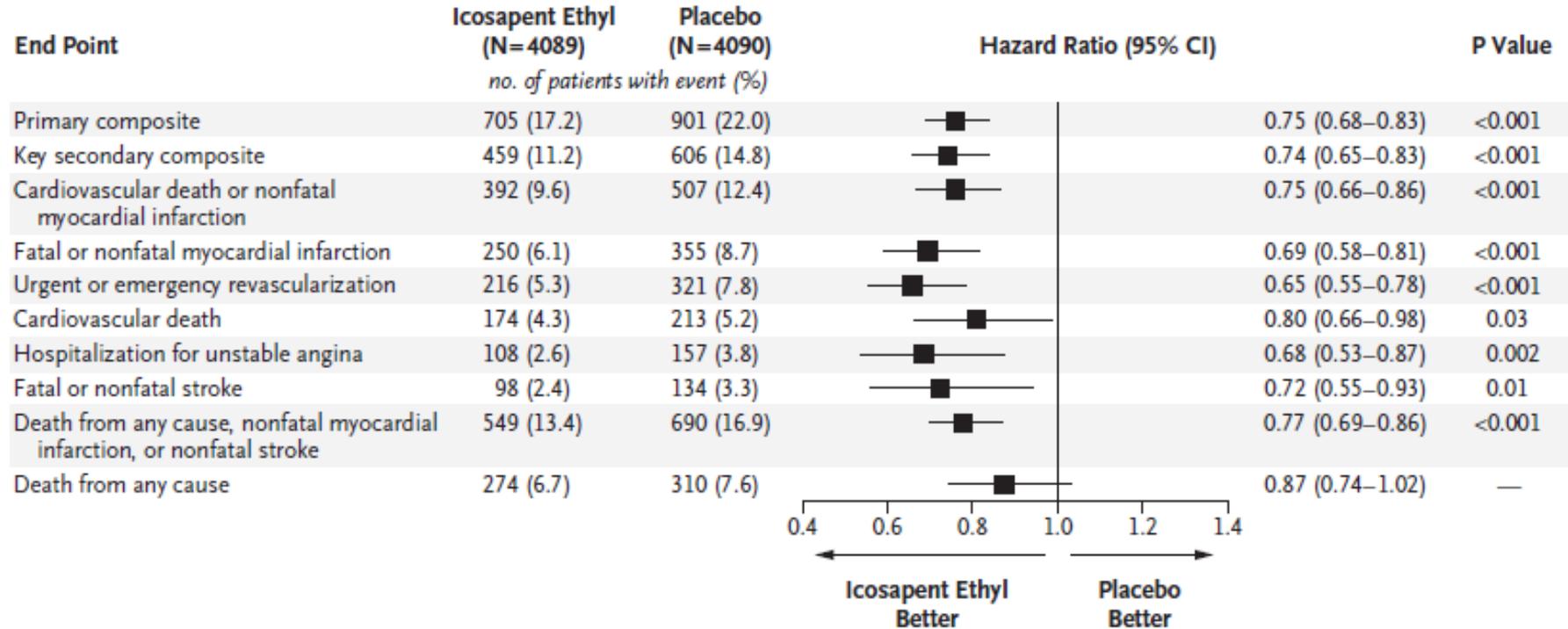
MACE + revascularisation + angor instable



Bhatt et al . N Engl J Med 2019;380:11-22.



EPA fortes doses et RCV dans l'HTG sous statines : REDUCE IT (2)



EI : légère augmentation des saignements et FA

Bhatt et al . N Engl J Med 2019;380:11-22.



EPA fortes doses et RCV dans l'HTG sous statines : REDUCE IT (3)

Baseline triglycerides					0.45
≥200 mg/dl	430/2481 (17.3)	559/2469 (22.6)	■		0.73 (0.64–0.83)
<200 mg/dl	275/1605 (17.1)	342/1620 (21.1)	■		0.79 (0.67–0.93)
Baseline triglycerides					0.83
≥150 mg/dl	640/3674 (17.4)	811/3660 (22.2)	■		0.75 (0.68–0.83)
<150 mg/dl	65/412 (15.8)	90/429 (21.0)	■		0.79 (0.57–1.09)
Baseline triglycerides ≥200 mg/dl and HDL cholesterol ≤35 mg/dl					0.04
Yes	149/823 (18.1)	214/794 (27.0)	■		0.62 (0.51–0.77)
No	554/3258 (17.0)	687/3293 (20.9)	■		0.79 (0.71–0.88)
Baseline statin intensity					0.12
High	232/1290 (18.0)	310/1226 (25.3)	■		0.69 (0.58–0.82)
Moderate	424/2533 (16.7)	543/2575 (21.1)	■		0.76 (0.67–0.86)
Low	48/254 (18.9)	45/267 (16.9)	■		1.12 (0.74–1.69)
Baseline LDL cholesterol (derived) in thirds					0.62
≤67 mg/dl	244/1481 (16.5)	302/1386 (21.8)	■		0.72 (0.61–0.85)
>67 to ≤84 mg/dl	248/1347 (18.4)	307/1364 (22.5)	■		0.81 (0.68–0.96)
>84 mg/dl	213/1258 (16.9)	292/1339 (21.8)	■		0.74 (0.62–0.89)

Effet indépendant des paramètres lipidiques de base dont les TG / LDLc

Bhatt et al . N Engl J Med 2019;380:11-22.



OMEGA EPA/DHA et RCV

Trial name	n	Treatment	Primary outcome	Treatment Effect HR 95% CI
ORIGIN	12536	0.9 g EPA-DHA	CV Death	0.98 (0.87-1.10)
ASCEND	15480	1 g EPA-DHA	MI, stroke/TIA, CVD	0.97 (0.87-1.08)
VITAL	25871	1 g EPA-DHA	CVD, MI stroke	0.92 (0.80-1.06)
STRENGTH	13086	4 g EPA-DHA	CVD, MI stroke, revasc, UA H	0.99 (0.90-1.09)
JELIS	18645	1.8 g EPA	coronary events	0.81 (0.69–0.95)
REDUCE IT	8179	4 g EPA	CVD, MI stroke, revasc, UA H	0.75 (0.68-0.83)
RESPECT EPA	2506	1.8 g EPA	CVD, MI stroke, revasc, UA H	0.78 (0.62-1.00)

VAZKEPA® (Icosapent ethyl) : Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL).

RECOMMANDATIONS **ESC/EAS**

Statine
Ezetimibe
Anti-PCSK9

1/ Atteindre la LDLc cible de LDLc adaptée au niveau de RCV

2/ **Hypertriglyceridemia**

Diet and Exercise

Low CV Risk and Primary Prevention
TG > 2 g/l

Class IIb, Level B

Consider **Fibrates**

Class IIb, Level C

High CV Risk or Secondary Prevention
TG 1.35 à 4.99 g/l

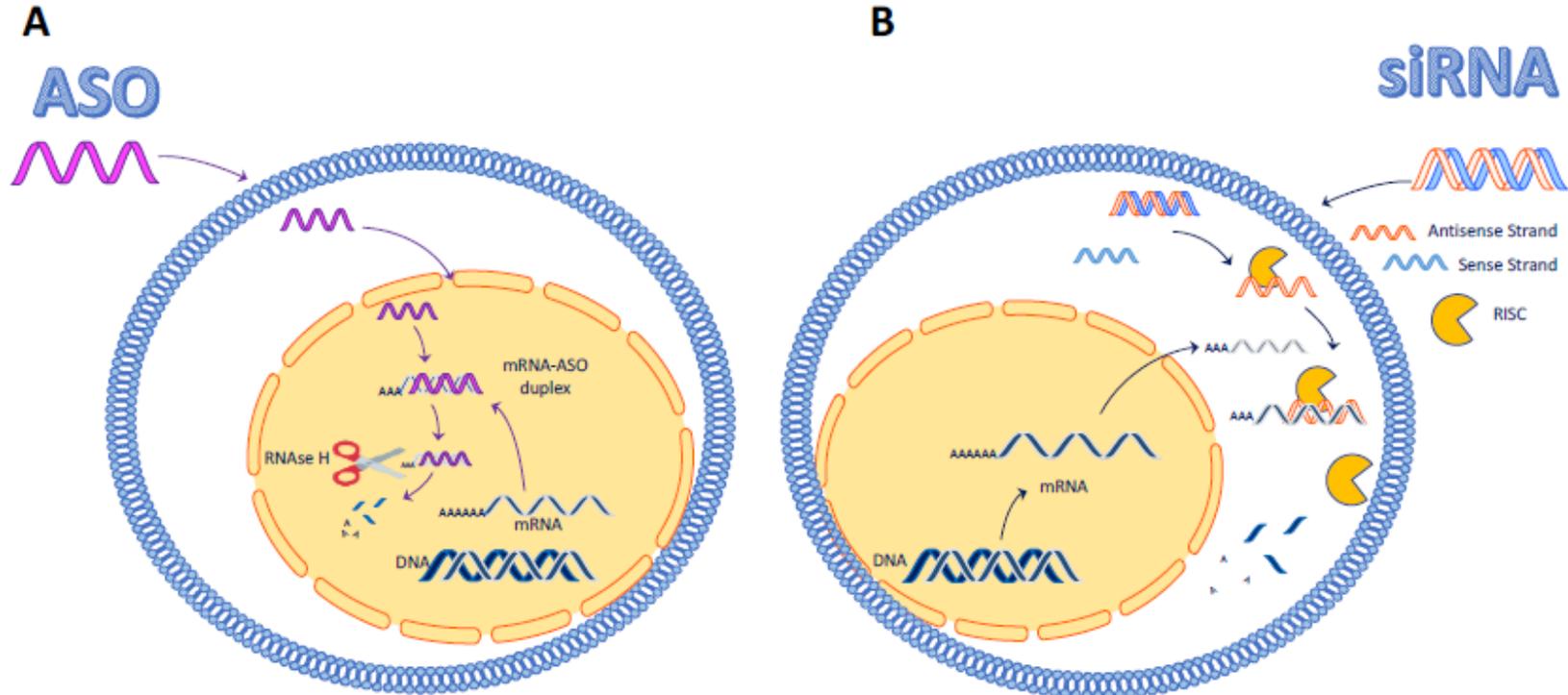
Class IIa, Level B

Recommend **Icosapent ethyl**

Nouvelles molécules



Antisense Oligonucleotides (ASO) vs Small Interfering RNA (siRNA)



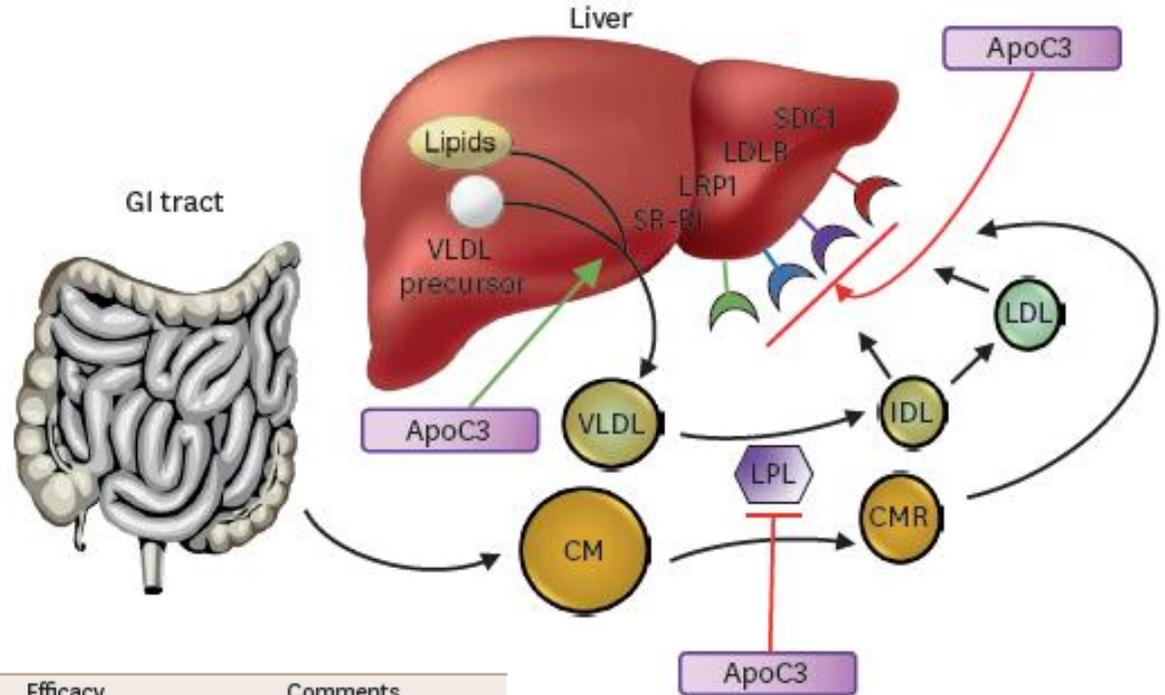
Gareri et al. J. Clin. Med. **2022**, 11, 3884.



L'APOLIPOPROTEINE C3

APOC3

effet hypertriglycéridémiant



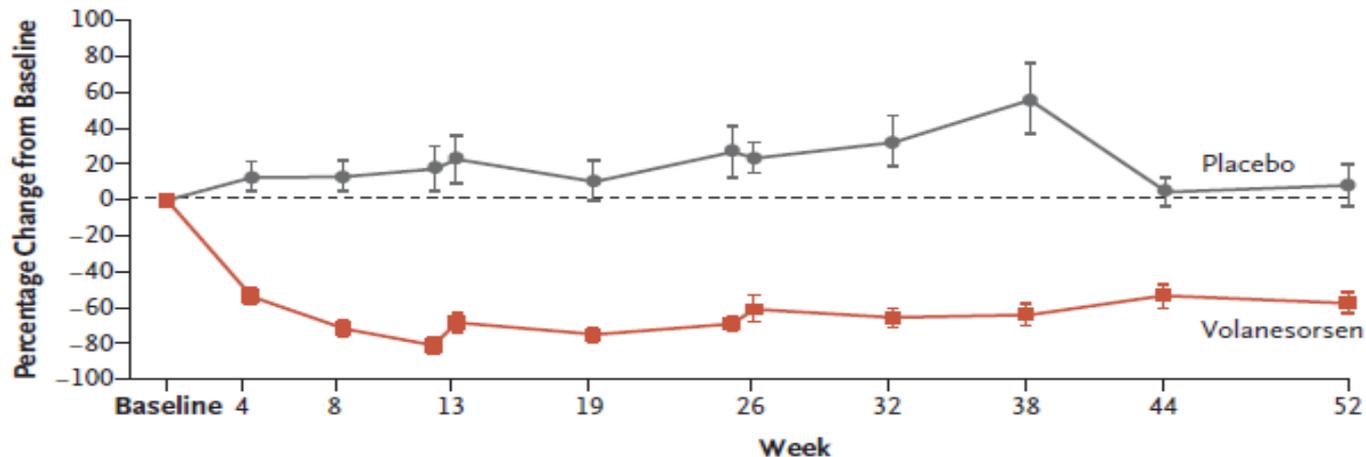
Agent	Mode of action	Dose	Efficacy	Comments
Volanesorsen	ASO	300 mg SC Q1W	↓ TG 50%-90%	Approved for FCS (Europe)
Olezarsen	ASO	10-50 mg SC Q12W	↓ TG 50%-90%	GalNAc linked
ARO-APOC3	RNAi	50 mg SC Q12W	↓ TG 50%-90%	GalNAc linked Phase 3 studies

ASO, antisense oligonucleotide; SC, subcutaneous; QnW, given every n weeks; TG, triglycerides; FCS, familial chylomicronaemia syndrome; GalNAc, N-Acetylgalactosamine; RNAi, RNA interference.

Tomlinson. J Lipid Atheroscler. 2024; 13(1):2-20

ASO anti APOC3 : volanesorsen (WAYLIVRA®) dans HTG majeure

B Change in Triglyceride Levels over Time



Patients adultes FCS
Confirmé génétiquement ,
avec ATCD documenté de
pancréatite aiguë

66 patients randomisés
volanesorsen vs placebo –
injection SC
hebdomadaires

Réduction du risque de pancréatite aiguë

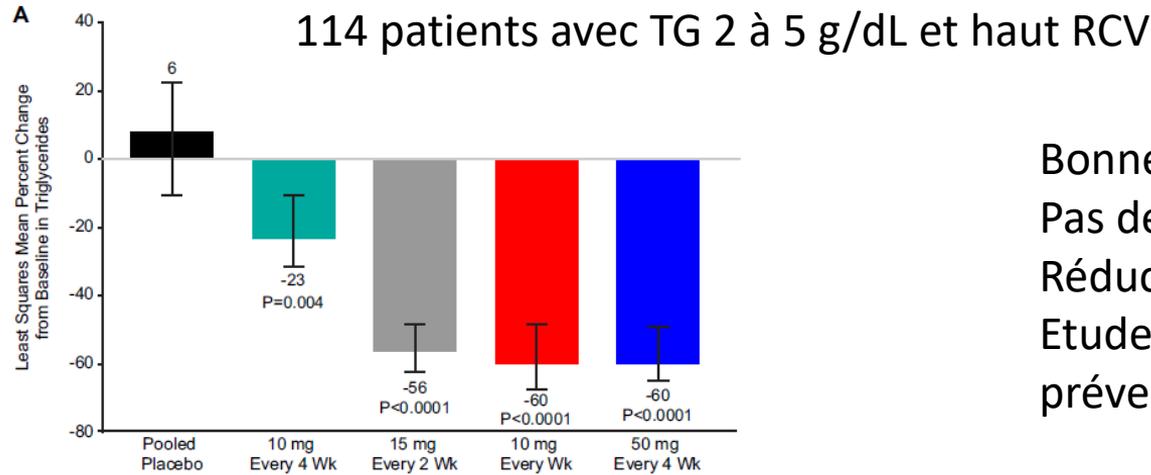
Tolérance médiocre :

- Locale
- Générale sd grippaux
- Thrombopénie

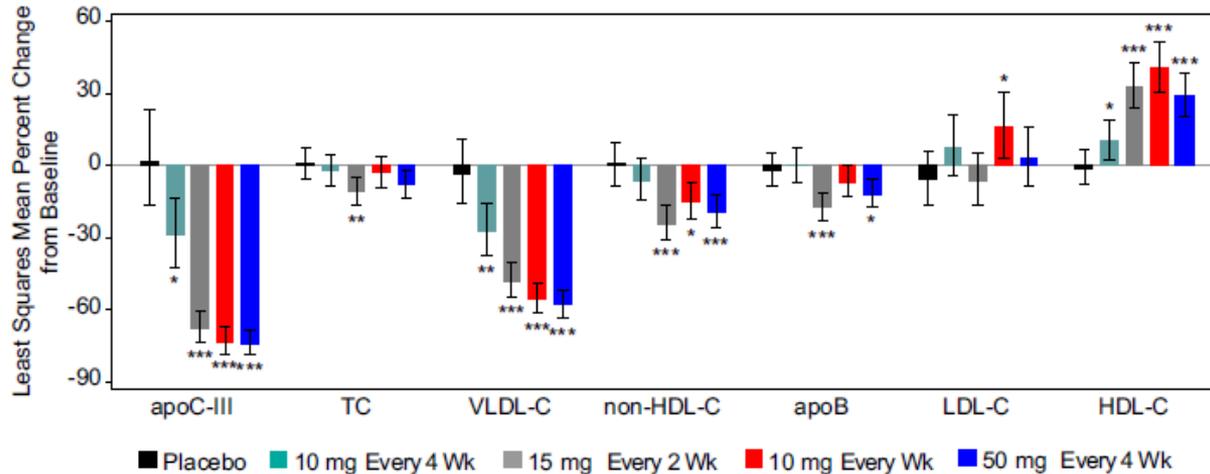
Remboursement dans HTG majeure génétique (FCS) avec PA / RCP



ASO anti APOC3 : 2^{ème} génération Gal-Nac olezarsen

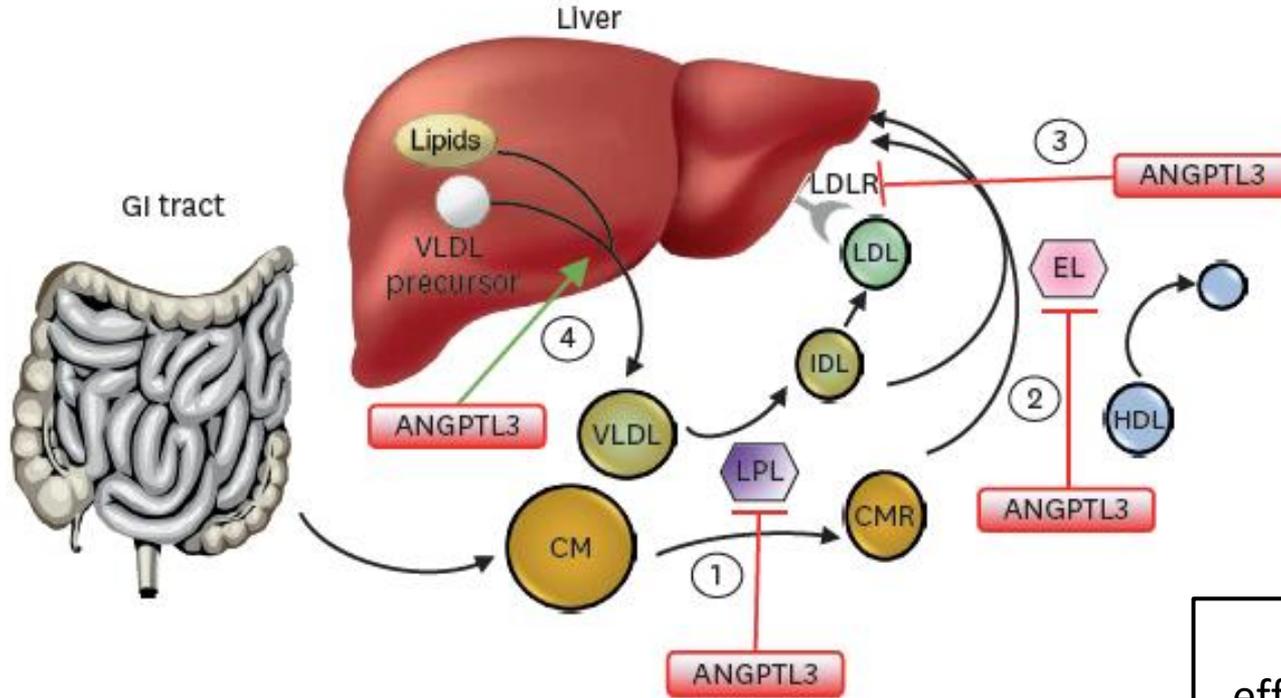


Bonne tolérance locale et générale
Pas de thrombopénie
Réduction des PA dans FCS
Etude phase 3 en cours dans HTG et
prévention CV



Tardif. European Heart Journal 2002:
43, 1401–1412

ANGPTL3



ANGPTL3
effet hypertriglycéridémiant
+ hypercholestérolémiant

Tomlinson. J Lipid Atheroscler. 2024;
13(1):2-20



FORUM EUROPÉEN CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

Programme de développement dans hypercholestérolémie et HTG

Agent	Mode of action	Dose	Efficacy	Comments
Evinacumab EVKEEZA®	Monoclonal antibody	15 mg/kg IV Q4W	↓ LDL-C up to 56% ↓ TG up to 88%	Approved for HoFH
Vupanorsen	ASO	80–160 mg SC Q4W 60–160 mg SC Q2W	↓ LDL-C up to 33% ↓ TG up to 63%	Development discontinued ↗ transa et stéatose hépatique
ARO-ANG3	RNAi	50–300 mg SC Q12W or less	↓ LDL-C up to 54% ↓ TG up to 65%	Phase 2 studies ongoing

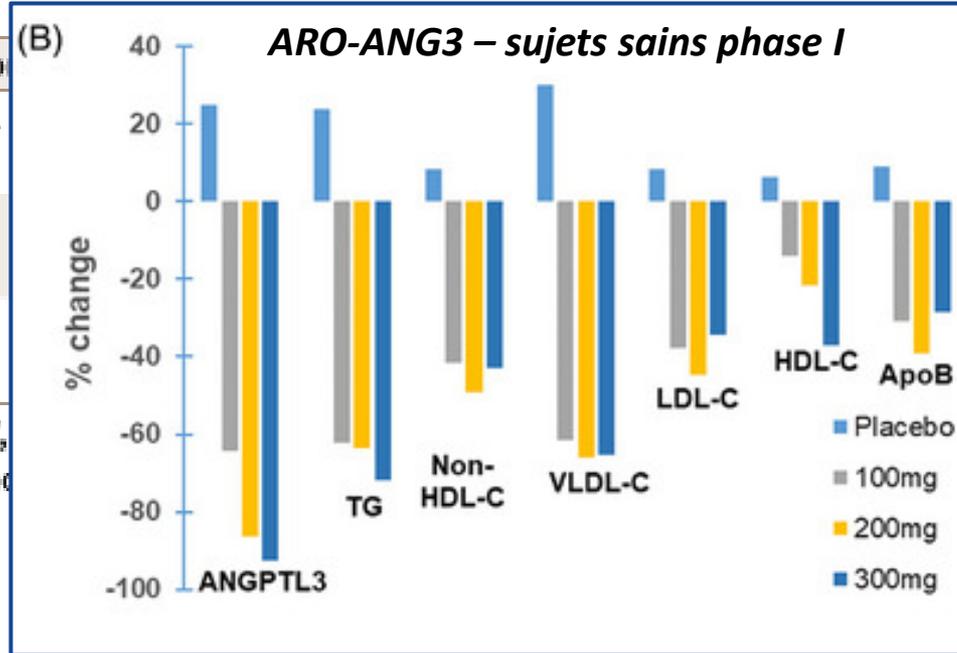
QnW, given every n weeks; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; HoFH, homozygous familial hypercholesterolaemia; ASO, antisense oligonucleotide; SC, subcutaneous; RNAi, RNA interference.

INHIBITEURS D'ANGPTL3

Programme de développement dans hypercholestérolémie et HTG

Agent	Mode of action
Evinacumab EVKEEZA®	Monoclonal antibody
Vupanorsen	ASO
ARO-ANG3	RNAi

QnW, given every n weeks; IV, homozygous familial hypercholesterolemia; RNAi, RNA interference.



Comments
Approved for HoFH
Development discontinued due to liver steatosis and steatosis hepatic
Phase 2 studies ongoing
triglycerides; HoFH, heterozygous; RNAi, RNA

Pas d'EI hépatiques pour l'instant

Tomlinson. J Lipid Atheroscler. 2024; 13(1):2-20

Watts GF, Clin Transl Med. 2023 Nov;13(11):e1484.



CONCLUSION

- Place limitée de fibrates dans la prévention du RCV associée à l'HTG
- Privilégier l'EPA purifiée fortes doses si disponible
- Dans l'attente des études de prévention cardiovasculaires avec les nouveau traitement en développement (anti APOC3 / ANGPTL3)



Merci pour votre attention !

