

Apport et limites des statines en post SCA

Eric Bruckert

Consulting/presentation: AstraZeneca, Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Aegerion, Viartis, Organon, Lilly, Ionis pharmaceuticals, Akcea, Servier, Novartis

Patient suivi depuis l'âge de 24 ans pour HF

Diagnostic à 24 ans suite au triple pontage de son père

LDL initial 2,31 g/l, mutation du LDLr (mutation dite Libanaise). Lp(a) 0,80 g/l. Pas d'autre facteur de risque

Très sportif (triathlon)

Début par simvastatine puis atorvastatine 10 avec augmentation progressive à 80 mg. Observance variable puis arrêt en raison de douleur et sensation de baisse de performance au sport. Remplacement par rosuvastatine 10 puis 20 mg avec plaintes similaires.

Enfin association de rosuvastatine 5mg et ezetimibe. LDL-c moyen de 1.67 g/l avec arrêt lors des compétitions, LDL minimum 1,41 g/l.

Syndrome coronaire aigu à l'âge de 57 ans

Traitement hypolipidémiant post SCA

Diététique déjà suivie par le patient

Atorvastatine 80 mg et ezetimibe 10 mg (malgré histoire de mauvaise tolérance): LDL de départ élevé et non à l'objectif sous statine avant le SCA

A 1 mois pas de plainte (mais pas de reprise du sport)

Bilan lipidique LDL-c 1,07 g/l

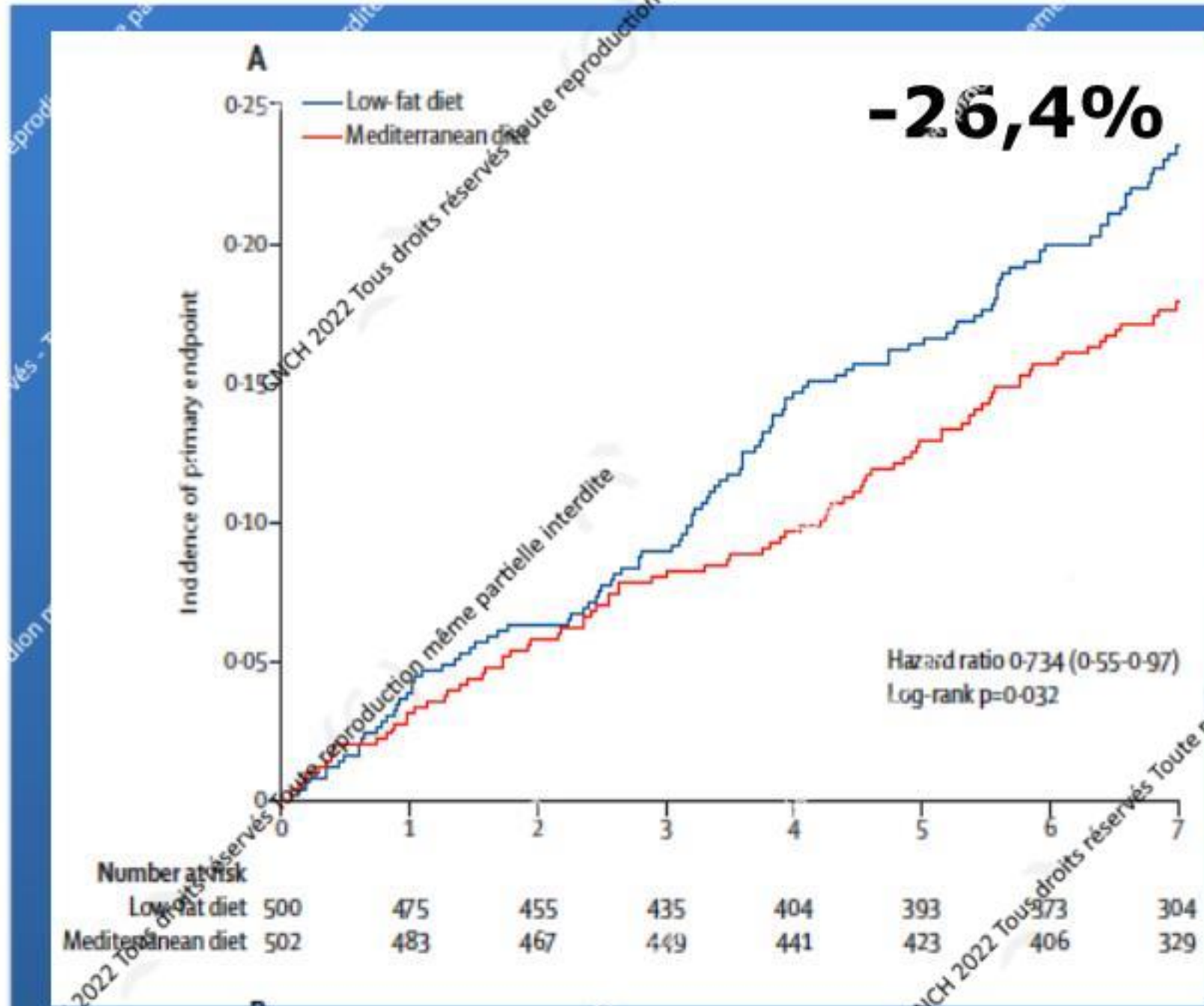
Baisse de plus de 50 % mais pas d'atteinte des objectifs

Transaminases et CPK normales

Le patient sous diététique depuis des années du fait du contexte familial

Figure 2: Kaplan-Meier estimates of the incidence of the composite primary endpoints of MI, revascularisation, ischaemic stroke, documented PAD, and CV death events

CORDIOPREV
Lancet 2022



Bénéfice des statines bien documenté après ACS et/ou en prévention secondaire

Etude 4S puis étude avec LDL-c normal; Meta-analyses en prévention secondaire versus placebo. La baisse de 23% du LDL-c pendant 5 ans permet d'éviter 45 accidents CV majeurs pour 1000 patients traités (Baigent C Lancet 2005)

Forte dose/statine puissante et ou diminution du LDL-c plus importante: meilleur bénéfice (Jin S et al Clin Ther 2021, Yu S et al. Lipids Health Dis 2021)

Statine rapidement prise et même avant l'angioplastie bénéfice majoré (Borova JA et al. Eur J Clin Pharmacol 2022, Vale N et al. Cochrane 2014)

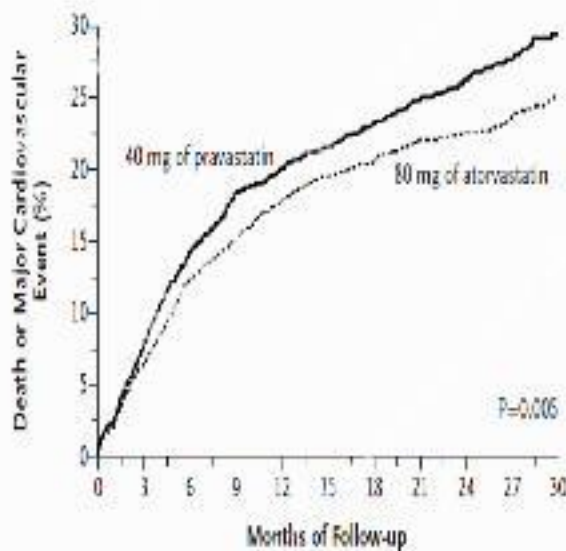
Optimiser la prise en charge lipidique post SCA

Statines forte intensité

PROVE-IT:

High- vs low-intensity statins
(10 days post-ACS)

LDL-C during study: **62** vs 95 mg/dL
RRR=16%



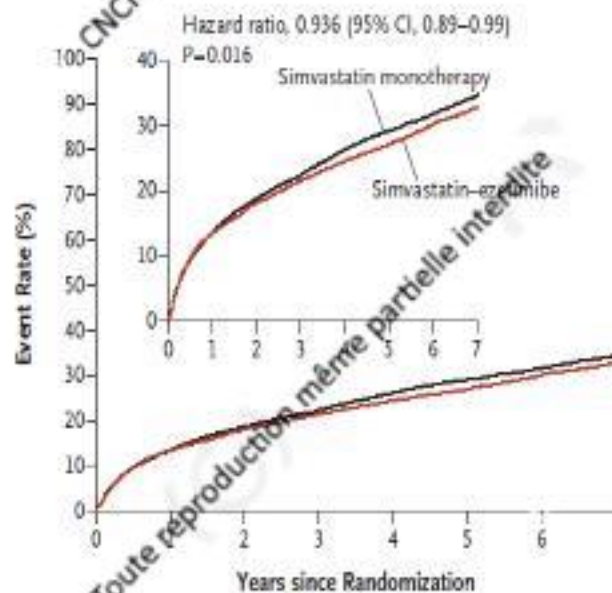
Cannon *NEJM*. 2004;350(15):1495–504

Statines + ézétimibe

IMPROVE-IT:

Statin moderate intensity vs +ezetimi
(10 days post-ACS)

LDL-C during study: **54** vs 69 mg/dL
RRR=6%



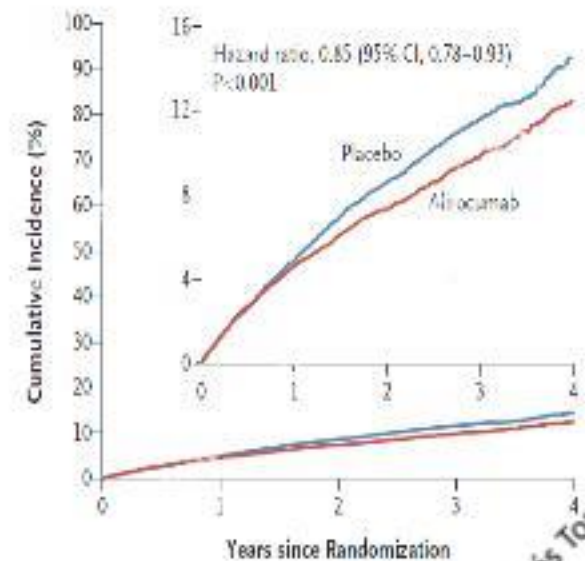
Cannon *NEJM*. 2015;372:2387–97;

Statines + aliocumab

ODYSSEY OUTCOMES:

High-intensity statin vs +aliocumab
(1–12 months post-ACS)

LDL-C during study: **48** vs 96 mg/dL
RRR=15%

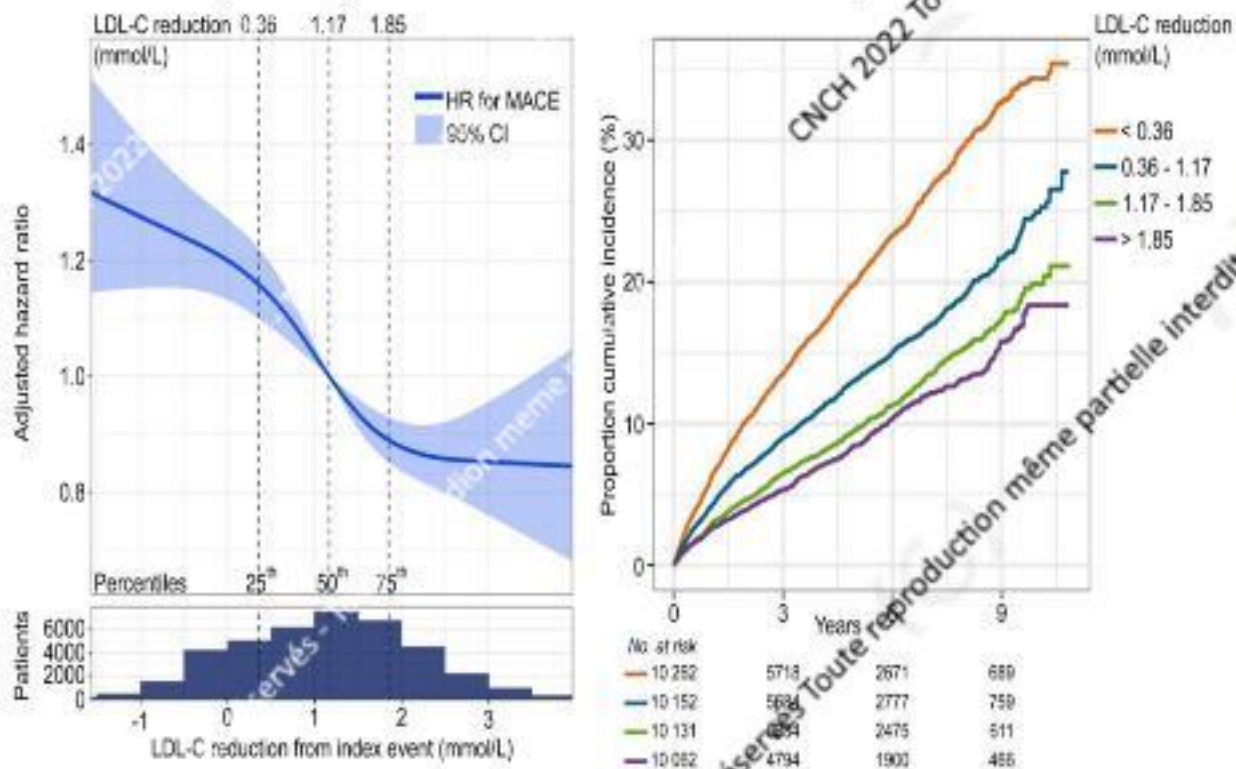


Schwartz *NEJM*. 2018;379:2097–107

Importance de la baisse rapide et intense du LDL en post SCA

Suivi de la baisse de LDL-C de 6-10 semaines jusqu'à 10 ans post-IDM (2006-2016) et corrélation avec le risque de MACE

Adjusted hazard ratio and incidence rates for major adverse cardiovascular events by change in LDL-C 6-10 weeks after myocardial infarction



HR for 1.85 vs 0.36 mmol/L LDL-C reduction: **0.77 (95% CI 0.70 - 0.84)**

Les patients avec la plus grande baisse de LDL-C (>1,85mM = 0,7g/L de baisse) avaient un **risque de MACE 23% moins élevé** que les patients ayant la plus faible baisse de LDL-C (<0,36mM=0,15g/L)

Selon les recommandations 2021, En post SCA pas de difficulté pour évaluer le risque

Il faut obtenir le plus rapidement possible l'objectif

- **Diététique toujours associée mais on n'attend pas ses résultats pour traiter et ou optimiser le traitement**
- **Statine puissante d'emblée à la dose maximum**
- **Ajout de l'Ezetimibe et si nécessaire discuter résines. Deux options une combinaison d'emblée surtout si une baisse de 50% est insuffisante pour atteindre l'objectif (LDL-C > 1.00 g/L)**
- **L'utilisation des fibrates réservé à des hyperTg sévères. L'EPA sera une option plus intéressante quand le remboursement sera obtenu**
- **AC antiPCSK9. Le périmètre de remboursement évolue!**
- **Une nouveauté la possibilité de traiter en cas d'intolérance aux statines**

Tolérance musculaire limite l'utilisation des fortes doses

Chez le patient la tolérance musculaire a limité le traitement optimal

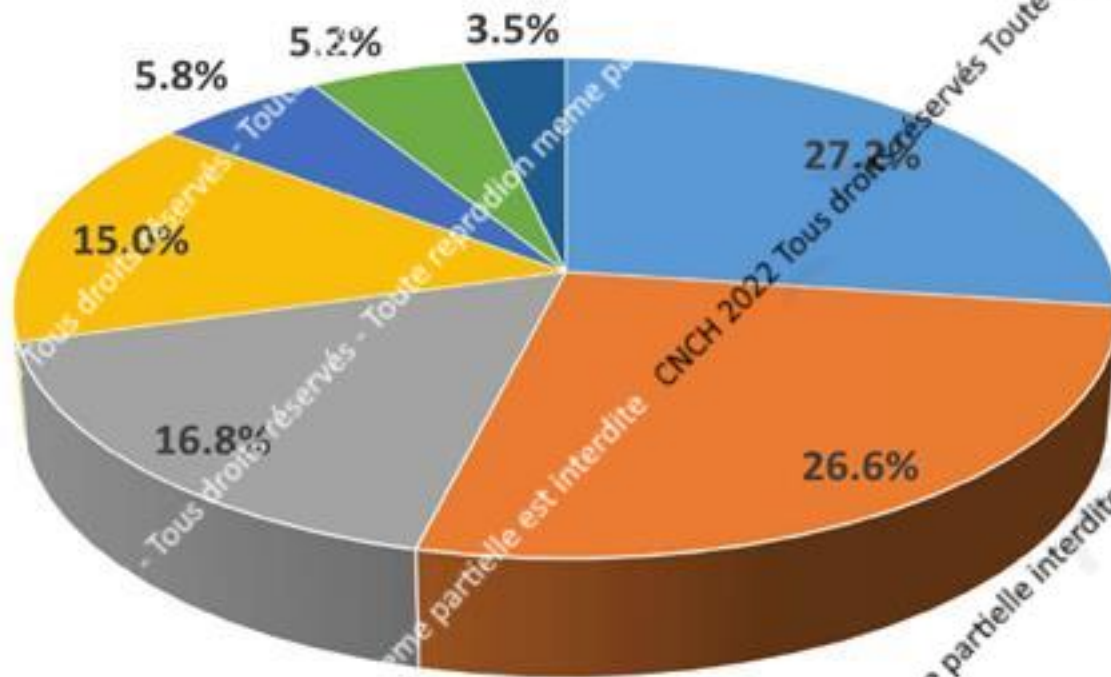
LDL moyen 1,67 avec période d'arrêt, Lp(a) élevée entraînant un temps d'exposition au LDL-c élevé prolongé

Pas d'élévation importante des CPK dans son histoire (taux max 400 UI après activité physique)

Bénéfice faible d'une association à la vit D. Echec du CoQ 10 testé à 1 mg/j

Echec de la colestyramine (constipation)

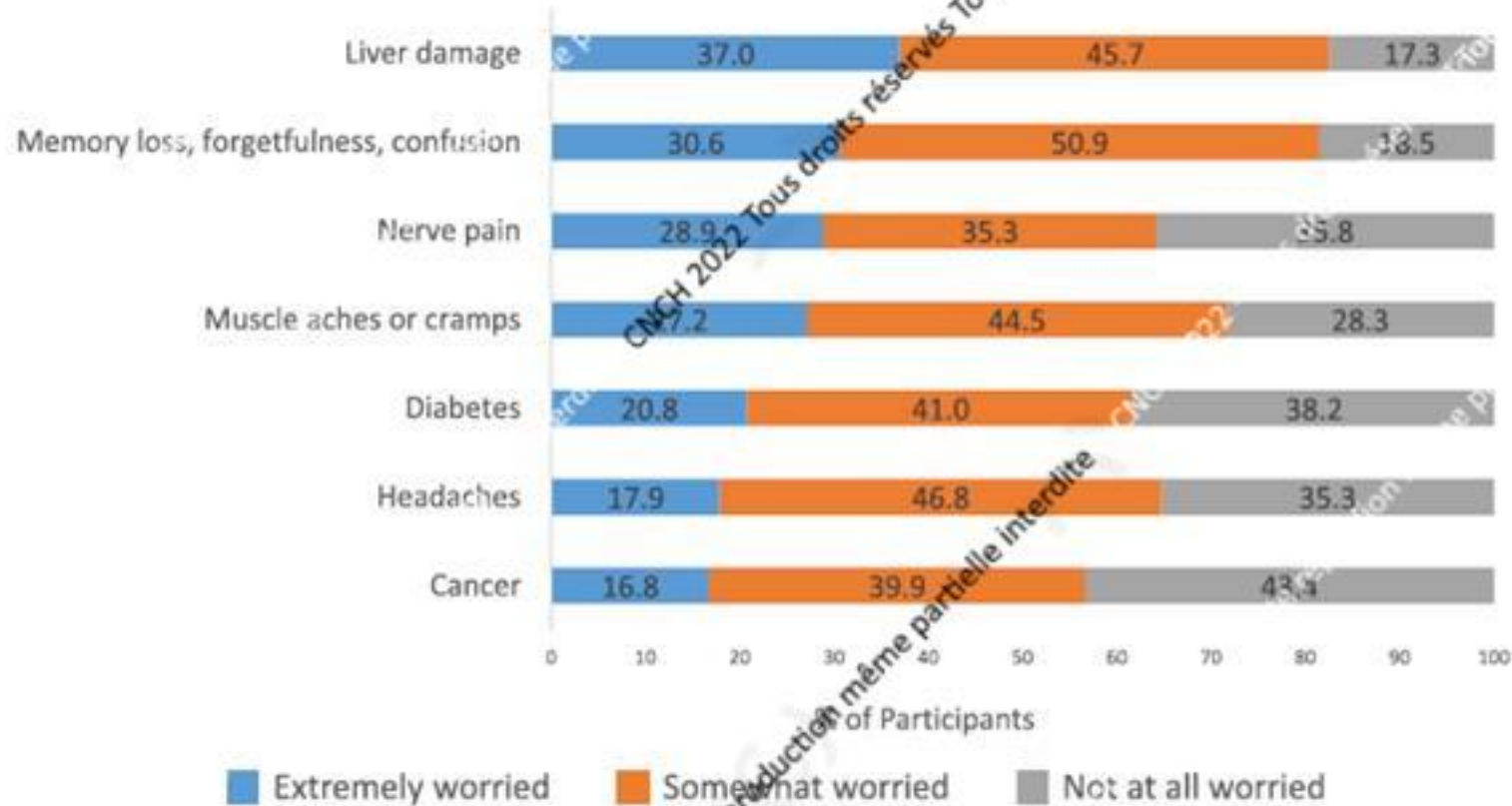
Etude sur les 20% de patients qui n'ont pas commencé leur traitement par statine



- Worry about side effects
- Want to try diet/exercise first
- Prefer natural remedies/supplements
- Want more testing
- Cholesterol not that high
- Doctors prescribe too many meds
- Other

- Non prise du traitement dans les 60 jours
- USA: LA et San Francisco
- Cadeau de 25 dollars
- Deux types de recrutement mail des patient et publicité sur internet
- Pourcentage de réponse initial Mail: 21,8%; parmi les éligibles 89% de réponse; internet 140 éligibles et 112 réponses au questionnaire
- N = 173

Etude sur les 20% de patients qui n'ont pas commencé leur traitement par statine: la crainte des effets secondaires



Mécanismes de la toxicité musculaire des statines

- Pharmacocinétiques et interactions médicamenteuses (protéine de transport OATP1B1)
- Dysfonction mitochondriale
- Lié à l'inhibition de l'HMGCoA reductase et le défaut de prénylation (carence en CoQ 10)
- Seuil de la douleur
- Effet du sport intensif
- Génétique du muscle et myopathie sous jacente
- Mécanisme autoimmun
- Carence en vitamine D

Un inconvénient plus récemment identifié

Etude observationnelle de 488 patients post SCA

Lp(a) au départ et un mois après le début des statines

Augmentation de la Lp(a) de 19,3%

Augmentation chez 307 patients avec une médiane de 4,1 mg/dl

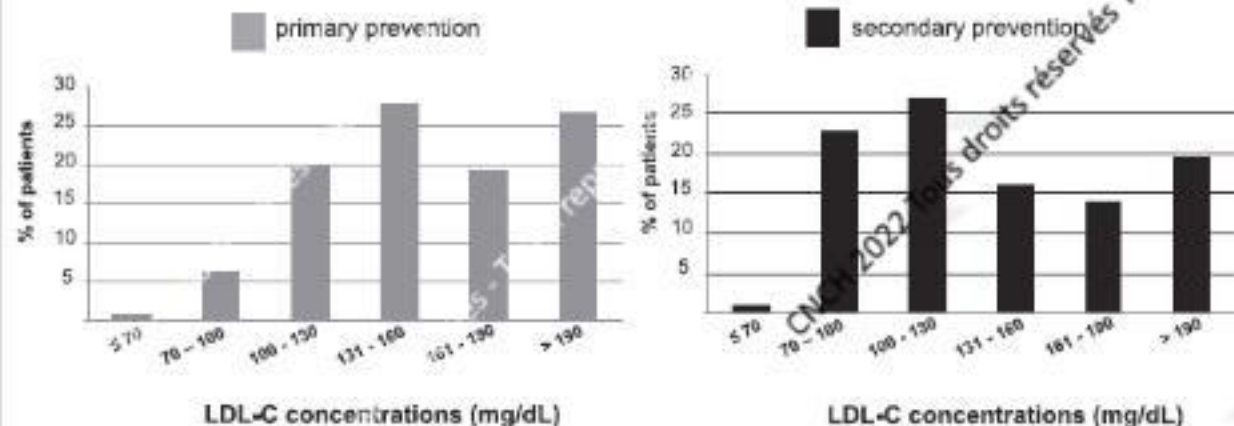
L'augmentation était associée à un sur-risque de MACE ($p=0.044$)

Dans le quartile d'augmentation le plus élevé (augmentation de 10,2 mg/dl, RR de MACE 2.29 (95CI 1.36 – 3.34, $p=0.002$)

Un grand nombre de patients n'atteignent pas la cible de LDL-C avec les ressources thérapeutiques actuelles

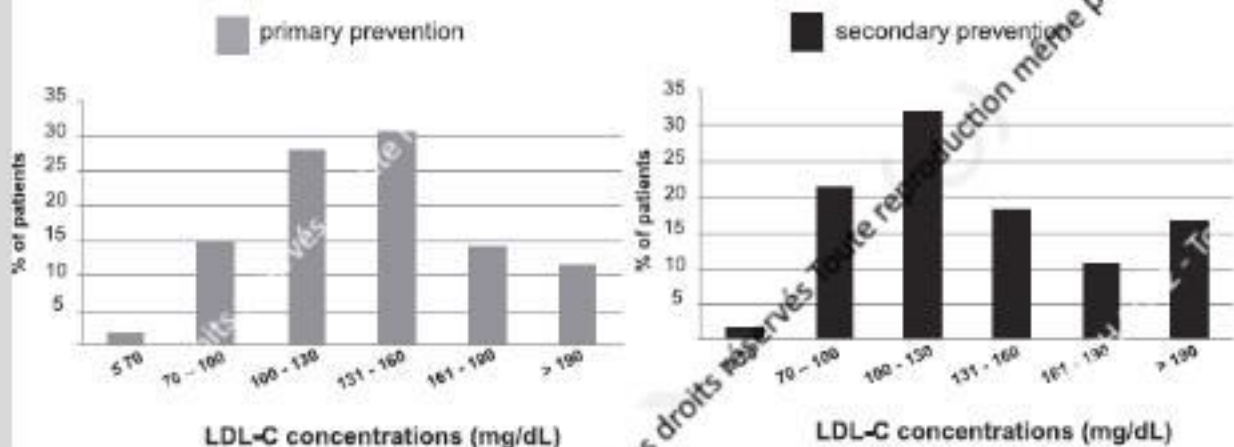
Registre français : taux moyen de LDL chez des patients atteints d'HeFH

A Patients registered after 2005



Au global (prévention 1re et 2e) seulement **10,4%** (n=64/616) des patients avec un taux de LDL-C < 100mg/dl

B Patients treated with maximal lipid lowering therapy



Au global (prévention 1re et 2e) seulement **18,8%** des patients sous traitement maximal (n = 34/181) avec un taux de LDL-C < 100mg/dl

*statines avec puissance de réduction ≥ 45% et au moins 1 autre traitement hypolipémiant







CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute reproduction même partielle interdite



Article

Control of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Secondary Prevention of Coronary Artery Disease in Real-Life Practice: The DAUSSET Study in French Cardiologists

Jean Ferrières ^{1,*} , François Roubille ² , Michel Farnier ³ , Patrick Jourdain ⁴ , Denis Angoulvant ⁵ , Franck Boccard ⁶  and Nicolas Danchin ⁷

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute reproduction même partielle interdite

Table 4. Patient care after index cardiac event and LDL-C goal

	Number of Patients Evaluated	Analysis Population (n = 912)
Follow-up by the investigator before index cardiac event, n (%)	911	609 (66.8)
Duration of follow-up, years, mean (SD)	302	8.1 (7.0)
Referral to participating cardiologist for the first time, n (%)		
Hospital or clinic	912	222 (24.3)
Directly after cardiac event	912	360 (39.5)
Attending physician	912	329 (36.1)
Other	912	35 (3.8)
Cardiac rehabilitation program, n (%)	900	407 (45.2)
In hospital	407	87 (21.4)
In rehabilitation center	407	327 (80.3)
In hearth and health club	407	1 (0.2)
Compliance with healthy lifestyle, n (%)	911	646 (70.9)
Compliance with treatment, n (%)	898	840 (93.5)
Target LDL-C, mg/dL, n (%)		
50–70	912	6 (0.7)
70	912	774 (84.9)
70–100	912	55 (6.0)
100	912	77 (8.4)
Target LDL-C communicated to patient, n (%)	908	799 (88.0)
Target LDL-C communicated to attending physician, n (%)	895	721 (80.6)
Satisfaction of cardiologist for treatment response, n (%)		
Very satisfied	890	381 (42.8)
Satisfied	890	265 (29.8)
Moderately satisfied	890	160 (18.0)
Not at all satisfied	890	84 (9.4)
Reasons for moderate satisfaction/dissatisfaction, n (%) ^a		
Objective not reached	244	244 (100)
Treatment inefficacy	244	131 (53.7)
Treatment intolerance	244	57 (23.4)
Poor treatment compliance	244	30 (12.3)
Treatment refusal	244	4 (2.5)
Rare dyslipidemia	244	1 (0.4)
Other reason	244	48 (19.7)

Données de vie réelle en France Etude DAUSSET

Table 5. Primary endpoints: achievement of target LDL-C <70 mg/dL and changes in lipid-lowering treatment.

	Number of Patients Evaluated	Analysis Population (n = 912)
LDL-C target achieved (<70 mg/dL), n (%)	695	290 (41.7)
Patients with lipid-lowering treatment, n (%) ^a	912	894 (98.0)
Therapy intensification	894	726 (81.2)
Decrease in therapy	891	241 (27.0)
Lipid-lowering treatment maintained	894	117 (13.1)
Patients with no lipid-lowering treatment, n (%)	912	18 (2.0)

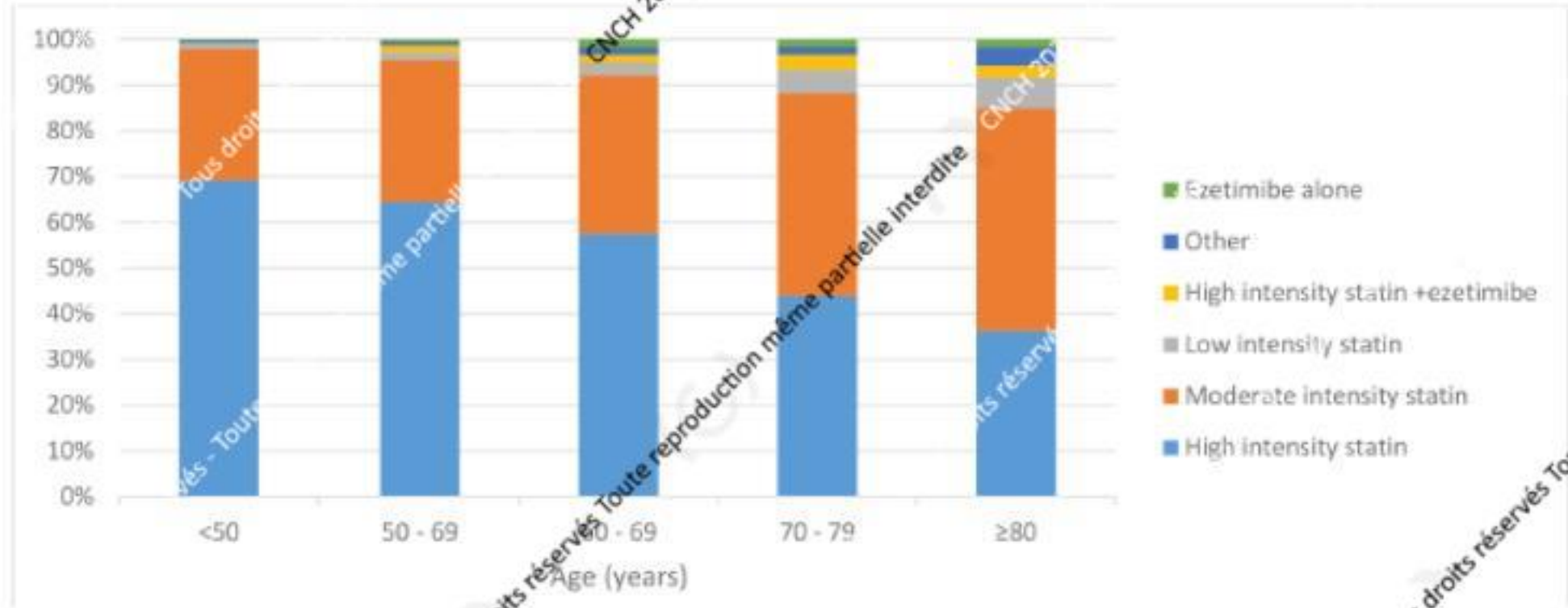
^a Patients could be counted both in "therapy intensification" class and in "decrease in therapy" class; patients in the "lipid-lowering treatment maintained" class were counted only once.

Patient characteristics, treatment patterns, and adherence to lipid-lowering therapies following an acute coronary syndrome

Eric Bruckert¹, Gaëlle Desamericq², Artak Khachatryan³, Patrick Ngo⁴, Gaëlle Gusto⁵ and Francesc Sorio-Vilela⁶*

Proportion of patients with different LLT according to age

(A)

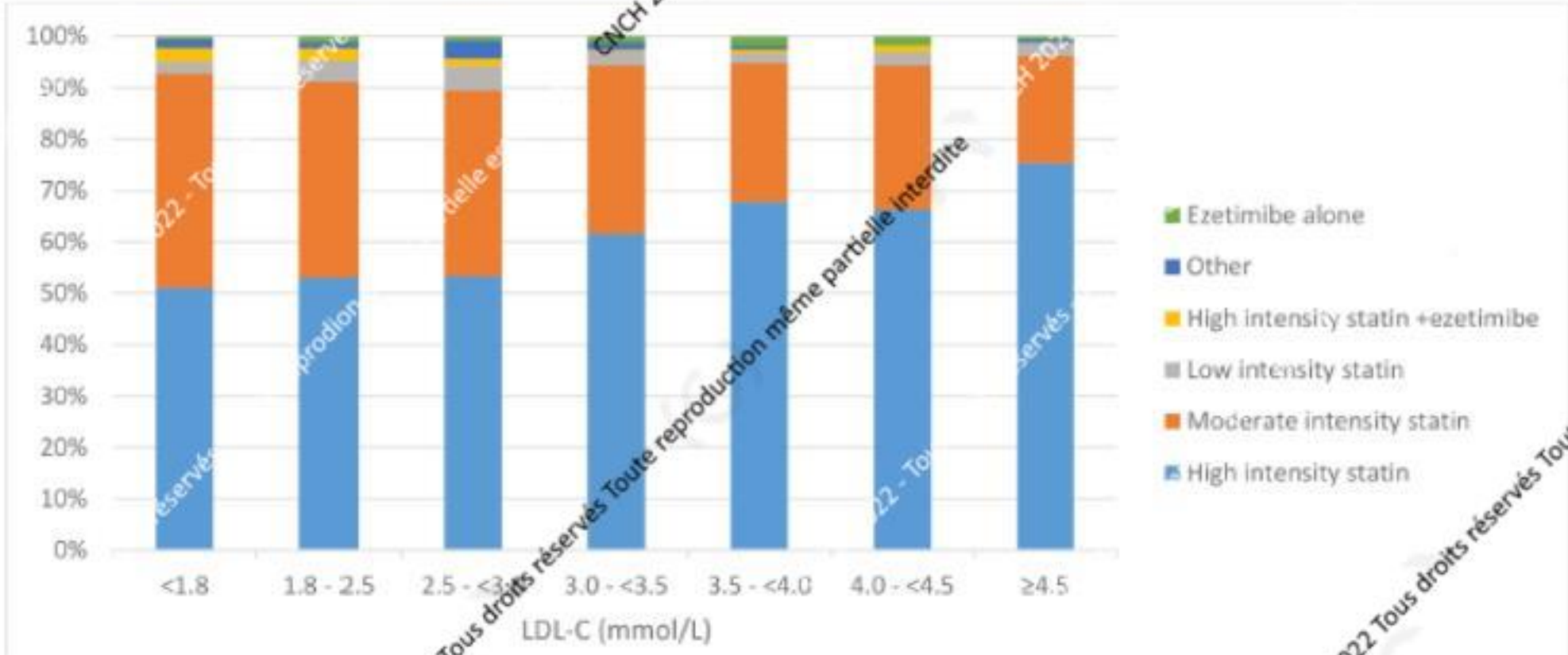


Patient characteristics, treatment patterns, and adherence to lipid-lowering therapies following an acute coronary syndrome

Eric Bruckert¹, Gaëlle Desamericq², Artak Khachatryan³, Patrick Ngo⁴, Gaëlle Gusto⁵ and Francesc Sorio-Vilela^{6,*}

Proportion of patients with different LLT according to baseline LDL-c

(B)



Conclusion

En prévention secondaire le rapport bénéfice risque des statines est bien documenté

**La tolérance réelle ou perçue est un obstacle chez certains patients pour un traitement optimal
D'autres inconvénients sont possibles même si ils n'empêchent pas un bénéfice global (augmentation de la Lp(a), diabète par exemple)**

Les études dite de vraie vie montrent qu'une majorité de patient n'atteint pas les objectifs