

Optimiser la prise en charge lipidique en post SCA

LDL-c: jusqu'où peut on descendre sans risque ?

François SCHIELE,
Université de Bourgogne-Franche-Comté
CHU de Besançon, service de Cardiologie

Investigateur (institution): Amgen, Bayer, Sanofi-Aventis, Servier, Novonordisk, Lilly.

Speaker (personnel): Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, Astra Zeneca, Amgen, Mylan, Amgen

Consultant (personnel): Amgen, Sanofi, Bayer, Servier, Astra Zeneca, Lilly, Novonordisk

Cas clinique: femme 65 ans

Femme, âgée de 65 ans, IMC 31 kg/m²

- Pas d'antécédent cardiovasculaire, pas de tabac,
- Diabète T2 depuis 7 ans, PAS 130 mmHg.
- Traitement chronique: Metformine 2000 mg/j, Sitagliptine 100 mg/j
- Pravastatine 40 mg/j, Ramipril 10 mg/j

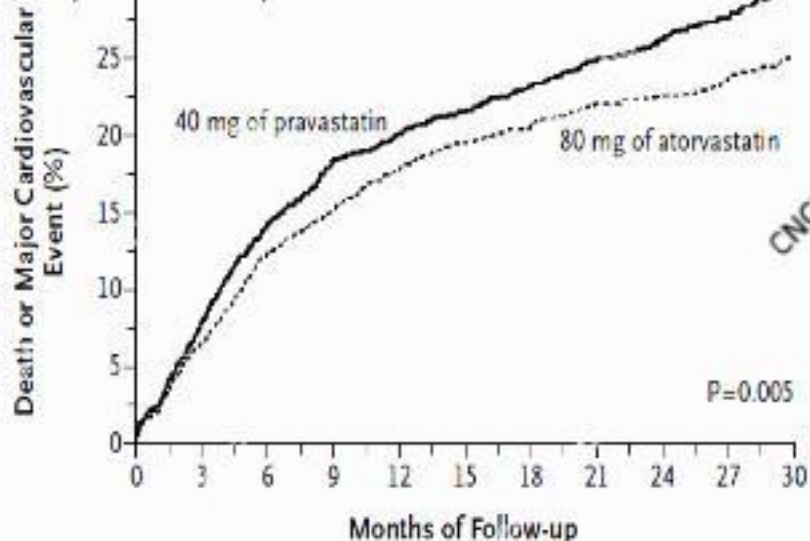
Admise SIC en urgence pour NSTEMI:

- Douleur thoracique angineuse spontanée 25 min, hospitalisation H6
- ECG : anomalies diffuses de la repolarisation
- Troponine hs: > 50 fois la norme
- FEVG modérément altérée = 0.40, BNP 780 µg/L

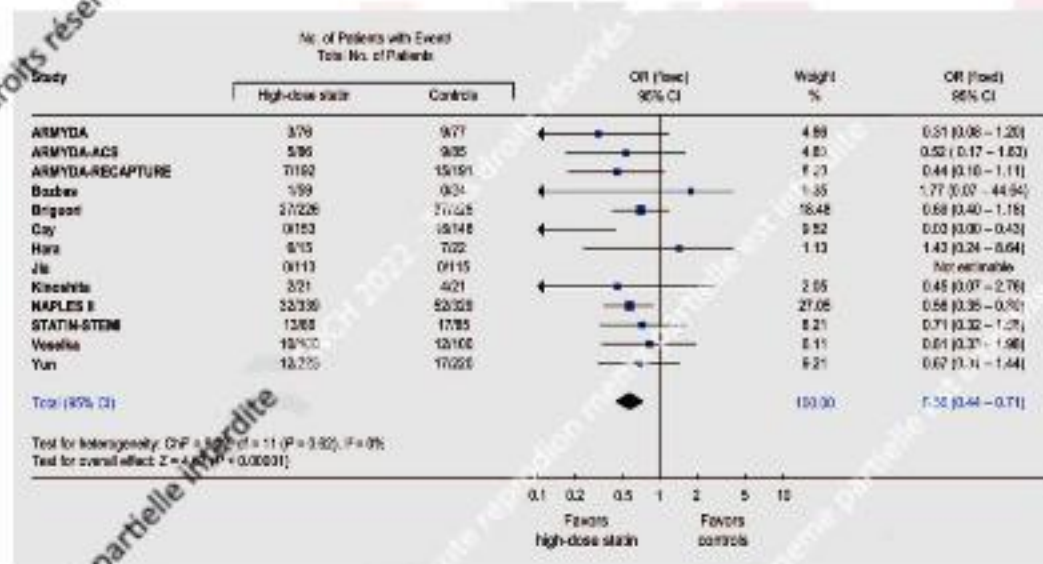
Passer à forte intensité de statine le plus tôt possible

PROVE-IT: Statine intensité forte versus modérée (<10 jours post SCA)
LDL-C : 62 vs 95 mg/dL RRR=16%

Critère principal: décès toutes causes, IdM, AVC, rehospitalisation pour AI ou revascularisation urgente



Meta-analyse de 13 études randomisées: high-dose statin (n=1692) vs no statin/low-dose statin (n=1649)
HR: 0.56 [0.44; 0.71]



Circulation. 2011;123:1622-1632.

Et on réalise la stratégie invasive

Décision coronarographie <12 heures,

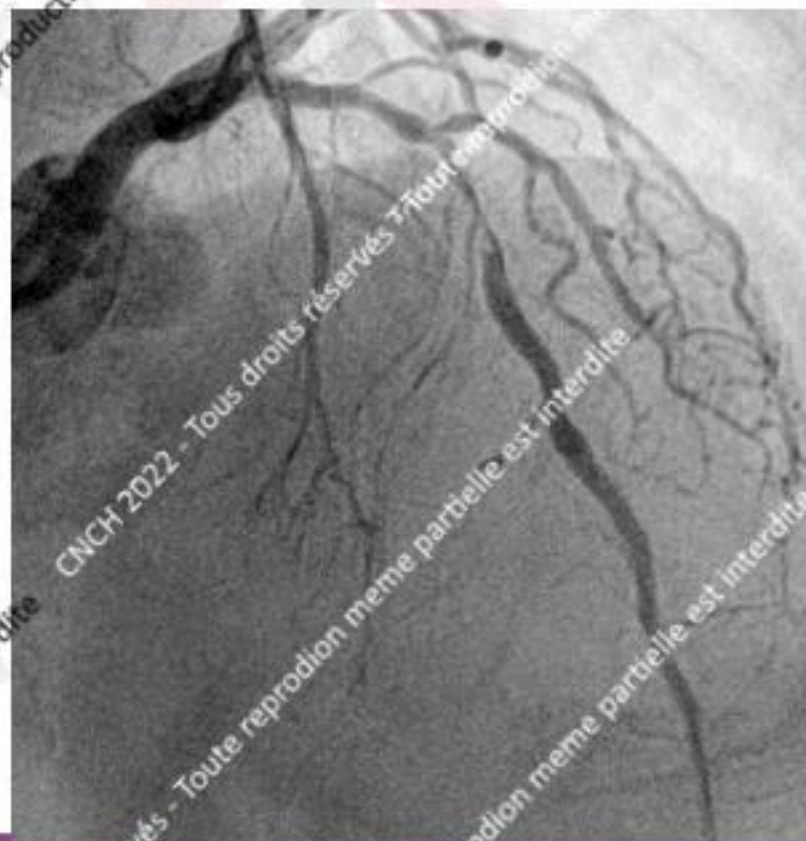
Sous Aspirine + Ticagrelor

- Sténose « culprit » = marginale 1;
- Sténose 70% IVA2 (FFR 0.75),
- CD athéromateuse.

Angioplastie 2 vaisseaux

Stent marginale et IVA

Succès procédure, pas de complication



La patiente a reçu Atorvastatine 80 mg à J0

Résultats de la biologie d'admission à J1:

LDL-C = 92mg/dL, HDL = 35mg/dL; TG 1.55mg/dL

Glycémie = 1,35 g/l, HbA1c= 6.8%

DFG = 45 ml/min/1,73 m²

1. Repasser à Pravastatine 40 mg et compléter mesures « life style »
2. Laisser Atorva 80mg (et adapter selon LDL-c dans 4-6 semaines)
3. Laisser Atorva 80mg + ezetimibe immédiat
4. Laisser Atorva 80mg + iPCSK9 immédiat

Atorvastatine 80 mg mono ou avec ezetimibe en aigu ?

Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

Mach *ESC Guidelines for Heart J* (2019) 00, 178

- Estimer le LDL-c « basal »: pravastatine 40 réduit le LDL-c de 35%.
- **LDL-c d'admission est à 92mg/dL, le LDL-c basal (sans traitement) est de 138 mg/dL.**
- Atorvastatine 80mg permet une baisse de 55% du LDL-c, on aura un LDL-c de 62 mg/dL,
- Mais pas l'objectif recommandé ne sera pas atteint
- **Ajouter ezetimibe permet une baisse supplémentaire de 20% => 50 mg/dL !**

Sécurité et efficacité cliniques de la baisse rapide et intense du LDL-c lors d'un SCA

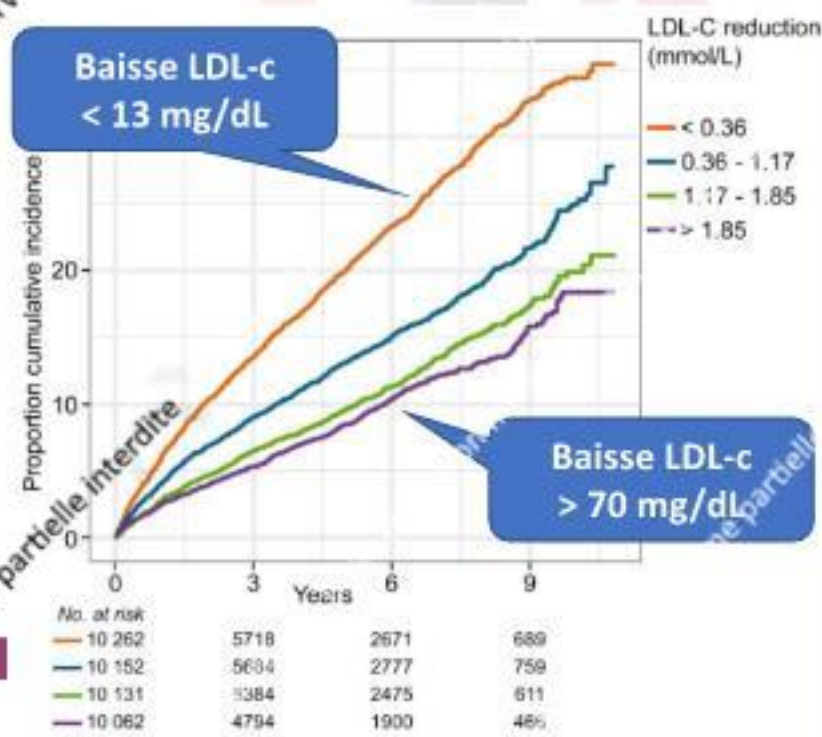
40 607 patients post infarctus, SWEDHEART : Effet de la baisse précoce du LDL-c.
Baisse de LDL-C >70mg/dL (4^{ème} quartile) vs 13mg/dL (1^{er} quartile):

- **MACE HR = 0.77** (0.70–0.84);
- **All-cause mortality HR = 0.71** (0.63–0.80);
- **CV mortality HR = 0.68** (0.57–0.8)

En pratique, baisse > 70 mg/dL:

- **si basal >140mg/dL**, 70mg correspond à - 50%. Donc statines forte intensité monothérapie

- **si basal ≤ 140 mg/dL**, 70mg correspond à -65%. Donc statines forte intensité + ezétimibe d'emblée

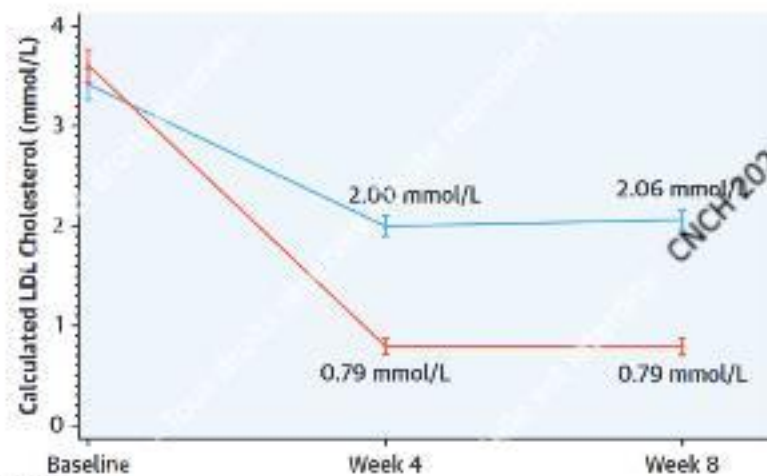


Atorvastatine 80 mg mono ou avec iPCSK9 en aigu ?

EVOPACS: réduction précoce du LDL-C: faisabilité sécurité et efficacité biologique de l'évolocumab en phase aiguë de SCA

Critère primaire: % change du LDL-C baseline à 8 semaines

Critère secondaire: effets adverses



No. of Patients
Placebo 148 144 149

	Evolocumab (n = 155)	Placebo (n = 152)*	p Value
Any adverse event	78 (50.3)	77 (50.7)	0.72
Serious adverse event	12 (7.7)	11 (7.2)	0.84
Adverse event resulting in study drug discontinuation	2 (1.3)	3 (2.0)	0.65
Events of special interest			
ALT increase >3× ULN	2 (1.3)	2 (1.3)	0.97
Symptomatic overdose	0 (0.0)	0 (0.0)	
General allergic reaction	1 (0.6)	0 (0.0)	1.00
Local injection site reaction	5 (3.2)	3 (2.0)	0.48
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	
Neurocognitive event	1 (0.6)	0 (0.0)	1.00
Musculoskeletal pain	9 (5.8)	4 (2.6)	0.16
Nasopharyngitis	4 (2.6)	3 (2.0)	0.71
Diarrhea	6 (3.9)	3 (2.0)	0.30
Other	63 (40.6)	64 (42.1)	0.91
Positively adjudicated events			
All-cause death	2 (1.3)	0 (0.0)	0.50
Cardiovascular death	2 (1.3)	0 (0.0)	0.50
Myocardial infarction	4 (2.6)†	1 (0.7)	0.17
Coronary revascularization	33 (21.3)	39 (25.7)	0.39
Target lesion revascularization	0 (0.0)	1 (0.7)	0.50
Planned staged procedure	32 (20.6)	38 (25.0)	0.39
Other revascularization	2 (1.3)	0 (0.0)	0.50
Cerebrovascular event (stroke/TIA)	1 (0.6)	0 (0.0)	1.00
Hospitalization for recurrent ACS	0 (0.0)	1 (0.7)	0.50
Hospitalization for heart failure	0 (0.0)	0 (0.0)	

Sous Atorvastatine 80 et Ezétimibe, appel de la patiente après 3 semaines: douleurs musculaires.

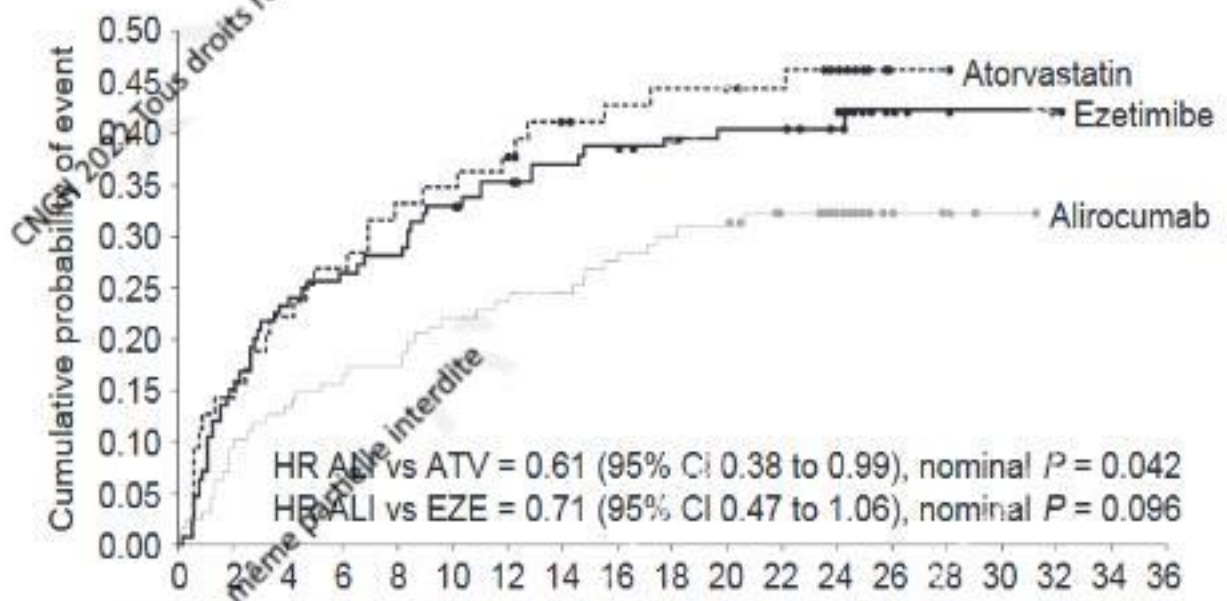
1. Lui expliquer l'effet NOCEBO et laisser ATV 80 + Ezétimibe
2. Effet de la statine: Stratégie « De-challenge, Re-challenge »
3. Effet de l'ezetimibe: statines monothérapie
4. Effet du LDL-c trop bas: diminuer l'intensité du LLT

28^{ÈME} CONGRÈS CNCH
 PRÉSENTIEL & DIGITAL
 CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

Intolérance musculaire: due aux statines et non au LDL-c bas

Méta analyse de > 4 millions de patients
 SAMS= 9.1%; 4.9% (RDZ) et 17% (observation)

Odyssey-Alternative: Etude double aveugle chez les patients intolérants aux statines: La reintroduction de statine est tolérée dans 55% des cas, de l'ezetimibe dans 60% et d'un iPCSK9 dans 70%



Enfin retour à Pravastatine 40 + Ezetimibe + life style Ce traitement est bien toléré, le LDL-c est à 76 mg/dL

1. Laisser comme tel Pravastatine 40 mg, ezétimibe et « life style »
2. Suspecter une mauvaise adhérence car le LDL- c devrait être plus bas
3. Introduire trithérapie avec iPCSK9

CNCH 2022 Tous droits réservés



Sous Pravastatine 40 + Ezetimibe + life style et iPCSK9. Bilan lipidique sous tri-thérapie

CT= 95mg/dL
HDL= 53 mg/dL
LDL-c= 24 mg/dL
TG= 89 mg/dL.

La patiente et son MG sont préoccupés par ce niveau très bas de LDL-c

1. On laisse, on rassure la patiente
2. Arrêt ezetimibe
3. Arrêt PCSK9i

Paramètre	Unité	Antériorité
CRP*	mg/L	29/01/2021
Acide urique *	mg/dL	29/01/2021
Cholestérol total*	g/L	14/12/2021
HDL cholestérol*	g/L	14/12/2021
LDL cholestérol*	g/L	14/12/2021
Triglycérides*	g/L	14/12/2021

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute reproduction même partielle interdite

LDL-c « trop bas » naturellement ? nouveau-né = 30 mg/dl

TABLE 1. Plasma concentrations (mean \pm SD) of apoE, cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, and LDL cholesterol

	Normal Neonates			Adults (n = 49)
	Total (n = 95)	Male (n = 41)	Female (n = 55)	
ApoE (μ g/ml)	58.1 \pm 26.5	57.4 \pm 27.3	58.7 \pm 26.2	35.8 \pm 10.4
Chol (mg/dl)	72.1 \pm 21.3	69.4 \pm 20.7	74.1 \pm 21.7	185.1 \pm 33.0
Trig (mg/dl)	37.8 \pm 16.9	40.7 \pm 22.4	35.7 \pm 10.6	97.6 \pm 36.1
HDL (mg/dl)	39.7 \pm 12.4	36.5 \pm 10.1	42.1 \pm 13.6	54.7 \pm 11.2
LDL (mg/dl)	24.8 \pm 13.6	24.8 \pm 14.9	24.9 \pm 12.8	110.4 \pm 29.7

Blum *Journal of Lipid Research* Volume 26, 1985

Lipids levels

Cord blood

Total cholesterol (mg/dl)	72 \pm 16
HDL-cholesterol (mg/dl)	34 \pm 9
Triglycerides (mg/dl)	43 \pm 19
LDL-cholesterol (mg/dl)	29 \pm 13
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	77 \pm 13
Apolipoprotein B (mg/dl)	28 \pm 9

Mothers

Total cholesterol (mg/dl)	297 \pm 52
HDL-cholesterol (mg/dl)	83 \pm 18
Triglycerides (mg/dl)	258 \pm 82
LDL-cholesterol (mg/dl)	162 \pm 47
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	225 \pm 39
Apolipoprotein B (mg/dl)	151 \pm 35

Descamps *Atherosclerosis* 172 (2004) 267-298

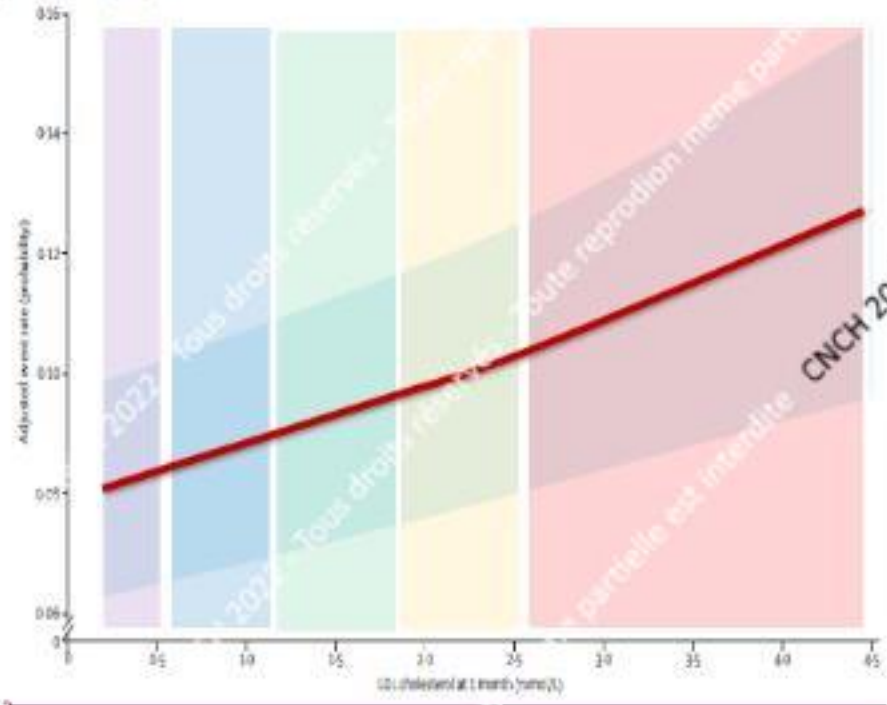
95 nouveaux nés vs leur mère:

Cholestérol Total: **72 mg/dl vs 185 mg/dl**,
Triglycérides: **37.8 mg/dl vs 97.6 mg/dl**,
LDL-c: 25 mg/dl vs 110 mg/dl

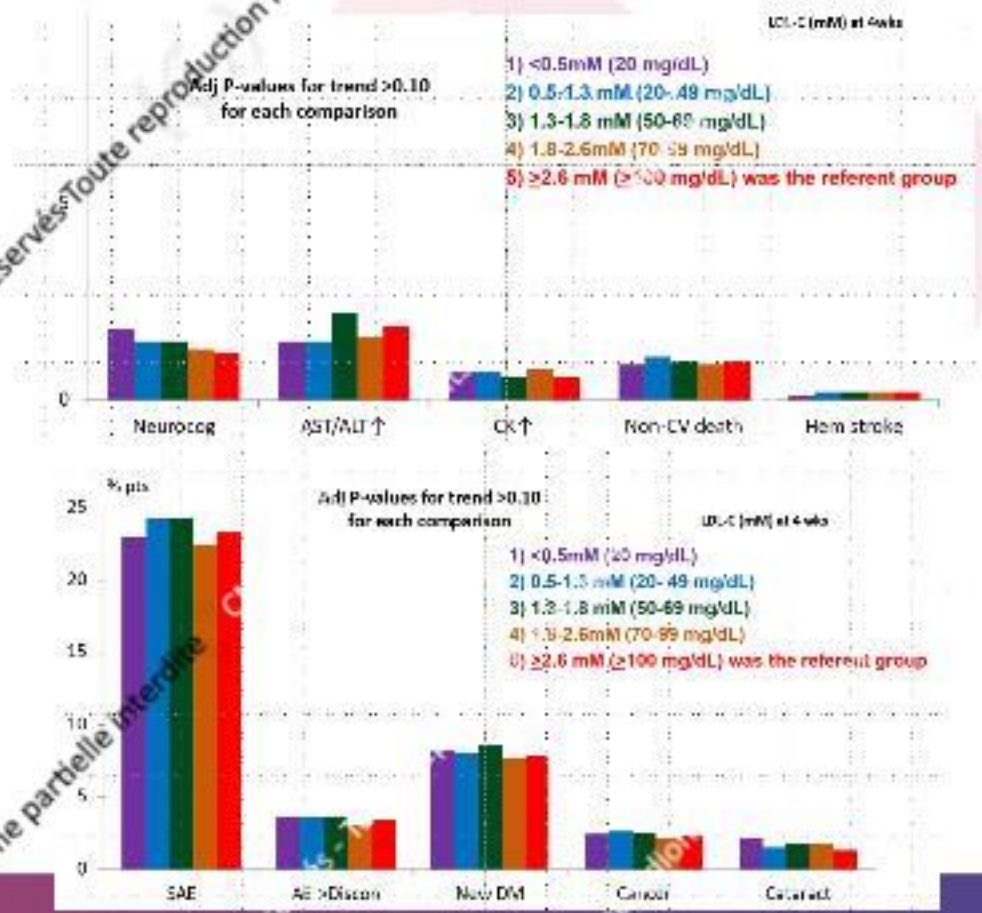
525 nouveaux-nés et leur mère : études des polymorphismes sur les gènes de l'apolipoprotéine E (APOE*E2, *E3, *E4), apolipoprotéine C-III (APOC3*C3238G) lipoprotéine lipase (LPL*S447X).

LDL-c « trop bas » avec iPCSK9 ?

Substudy from FOURIER: log linear relationship between LDL-c level and clinical events among ASCVD patients, **without signal for side effect**



Giugliano *Lancet* Aout 2017



La patiente est rassurée, nouveau contrôle (12 mois)

CT est passé de 95 à 85 mg/dL
 HDL est passé de 53 à 51 mg/dL
LDL-c est passé de 24 à 6 mg/dL
 TG sont passés de 89 à 142 mg/dL

La patiente et son MG sont maintenant
TRES inquiets du niveau du LDL-c

1. Arrêt iPCSK9 et/ou ezetimibe
2. La mesure est fausse
3. Le LDL-c est inchangé
4. On rassure la patiente

BIOCHIMIE				
(sérum ou plasma)				
			Valeurs de référence	Antériorités
CRP*	0,6	mg/L	inf. à 5,0	29/01/2021 0,4
<small>Proteine C-réactive ultrasensible (ABOIT)</small>				
ACIDE URIQUE	71	mg/L	35 à 72	29/01/2021 58
<small>Enzymatique urique (ABOIT)</small>				
Selon les recommandations EULAR/ACR, l'objectif d'un traitement hypo-uricémiant est < 6,0 mg/L (< 360 µmol/L).				
CHOLESTEROL TOTAL*	0,85	g/L	inf. à 2,40	14/12/2021 0,95
<small>Enzymatique cholestérol oxydase (ABOIT)</small>				
	2,20	mmol/L	inf. à 6,22	
HDL CHOLESTEROL*	0,51	g/L	sup. à 0,40	14/12/2021 0,53
<small>Enzymatique cholestérol oxydase (avec détergent uricé et acétylcholine) (ABOIT)</small>				
	1,32	mmol/L	sup. à 1,08	
Interprétation : Un taux de HDL > ou égal à 0,60 g/L (1,5 mmol/L) est un facteur protecteur cardiovasculaire qui permet de réduire un risque au score de niveau de risque.				
LDL CHOLESTEROL*	0,05	g/L		14/12/2021 0,24
<small>Méthode néphelométrique / équation de Friedewald (si tg compl. entre 0,45 et 2,40 g/L)</small>				
	0,14	mmol/L		
Objectifs de LDL-Cholestérol en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (ESC 2019)				
Patients à risque faible LDL-c < à 1,16 g/L (3,00 mmol/L)				
Patients à risque modéré LDL-c < à 1,00 g/L (2,60 mmol/L)				
Patients à haut risque LDL-c < à 0,70 g/L (1,80 mmol/L)				
Patients à très haut risque LDL-c < à 0,55 g/L (1,40 mmol/L)				
Chez les patients à très haut risque, en parallèle la réduction du LDL-c doit être de plus de 50%. Certains patients à très haut risque ayant eu un deuxième accident vasculaire dans les 2 ans, peuvent avoir un objectif de LDL-c < à 0,39 g/L (1,00 mmol/L).				
TRIGLYCERIDES	1,42	g/L	inf. à 1,50	14/12/2021 0,89
<small>Enzymatique glycérol oxydase (ABOIT)</small>				
	1,60	mmol/L	inf. à 1,70	
Aspect lipémique	Légèrement opalescent			

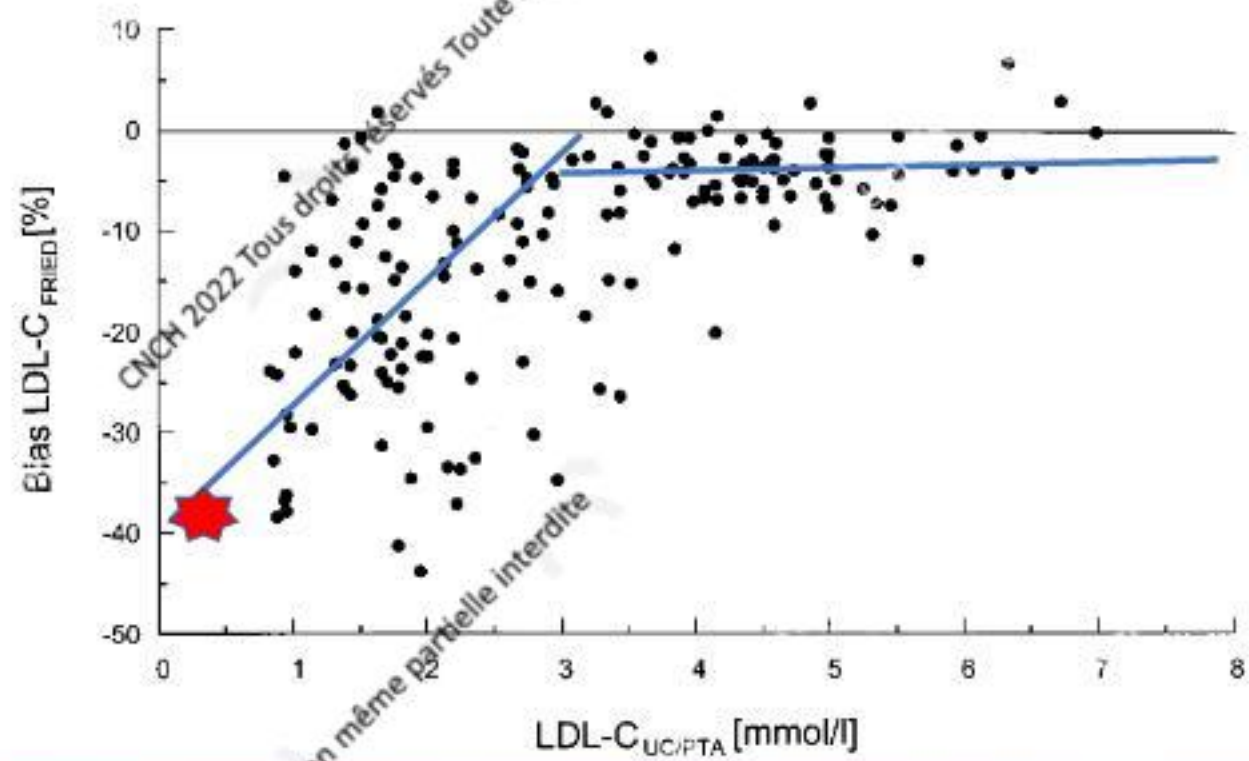
L'estimation de Friedwald est fausse en cas de LDL-c bas, même si les TG sont <150 mg/dL => mesure directe

Clinical Trial > Clin Chem Lab Med. 2001 May;39(5):426-31. doi: 10.1159/CCLM.2001.068.

The Friedewald formula underestimated cholesterol at low concentrations

H Schramagl¹, M Nauck, H Wieland, W März

...underestimated LDL cholesterol with a bias of -18.5%, -14.5%, -7.3%, and -3.8% at mean LDL cholesterol levels of 1.58, 2.4, 3.49, and 4.67 mmol/l, respectively



Le LDL-c est inchangé, sous estimé en 6/22, et encore plus en 12/21

En 01/21, le LDL-c estimé Friedwald est de **24 mg/dL**. En considérant une sous estimation de 35-40%, il était en réalité à **36 mg/dL**.

Correspond à l'effet de l'iPCSK9 (baisse de 55%), introduit alors que le LDL-c était de 76 mg/dL

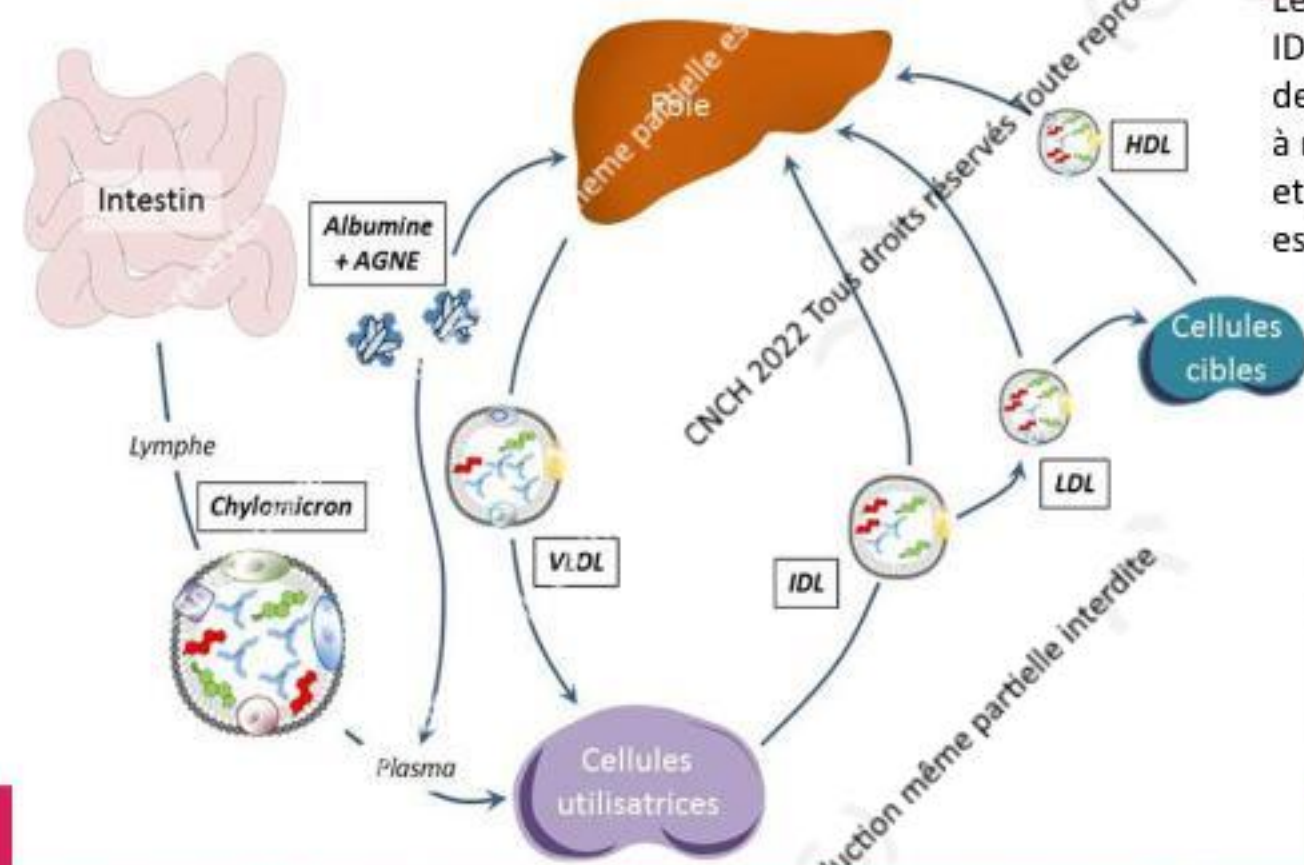
En 01/22, la patiente (rassurée) a augmenté ses TG de 89 à 142 mg/dL. La mesure de Friedwald utilisée induit une **baisse fictive** du LDL-c:

- Pour des TG à 89 mg, $1/5 = 18 \text{ mg/dL}$
- Pour des TG à 142mg, $1/ = 28.4 \text{ mg/dL}$
- Cette différence de TG explique la différence du LDL-c.

BIOCHIMIE				
résumé plasma				
			Valeurs de référence	Antécédents
CRP*	0,6	mg/L	ref < 0,52	14/01/2021 0,4
ACIDE URIQUE*	71	mg/L	ref < 72	14/01/2021 68
	422	umol/L	ref < 428	
Selon les recommandations ESC/EAS 2019, l'objectif d'acide urique est : < 6,0 mg/L (< 360 umol/L)				
CHOLESTEROL TOTAL*	0,85	g/L	ref < 2,40	14/12/2021 0,95
	2,20	mmol/L	ref < 2,25	
HDL CHOLESTEROL*	0,51	g/L	ref > 1,48	14/12/2021 0,55
	1,32	mmol/L	ref > 1,07	
Interprétation : Un taux de HDL > ou égal à 0,85 g/L (2,14 mmol/L) est un facteur protecteur cardiovasculaire qui permet une réduction du risque de décès.				
LDL CHOLESTEROL*	0,06	g/L		14/12/2021 0,14
	0,14	mmol/L		
Objectifs de LDL-Cholestérol en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (CS) 2019				
Patient à risque faible	LDL-c < 3,36 g/L (8,60 mmol/L)			
Patient à risque modéré	LDL-c < 3,00 g/L (7,60 mmol/L)			
Patient à haut risque	LDL-c < 2,00 g/L (5,18 mmol/L)			
Patient à très haut risque	LDL-c < 1,00 g/L (2,59 mmol/L)			
Ces recommandations sont en accord avec les recommandations de l'ESC/EAS 2019, qui recommandent un traitement par statine à forte dose chez les patients à haut risque cardiovasculaire, et un traitement par statine à dose moyenne chez les patients à risque modéré.				
TRIGLYCÉRIDES*	1,42	g/L	ref < 1,70	14/12/2021 0,96
	1,60	mmol/L	ref < 1,70	
Aspect lipémique	Légèrement opalescent			

On rassure la patiente et son MG:

Le LDL-c peut être à un taux minimal,
VLDL et IDL assurent la distribution de la molécule de cholestérol

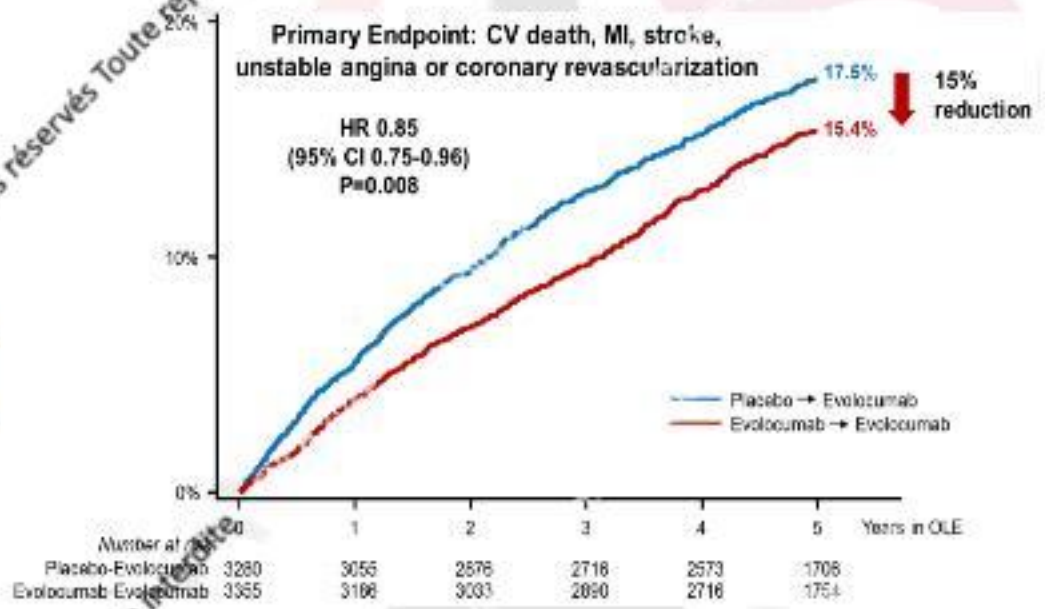
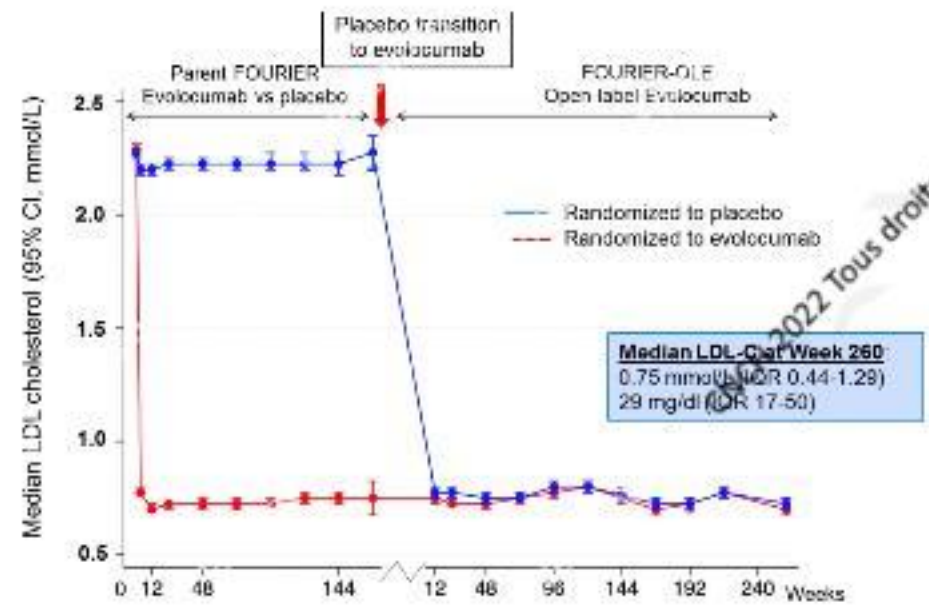


Les VLDL deviennent progressivement des IDL (*Intermediary Density Lipoprotein*), puis des LDL (*Low Density Lipoprotein*) au fur et à mesure qu'elles perdent des triglycérides et s'enrichissent en phospholipides et esters de cholestérol

On rassure aussi le cardiologue

FOURIER-OLE

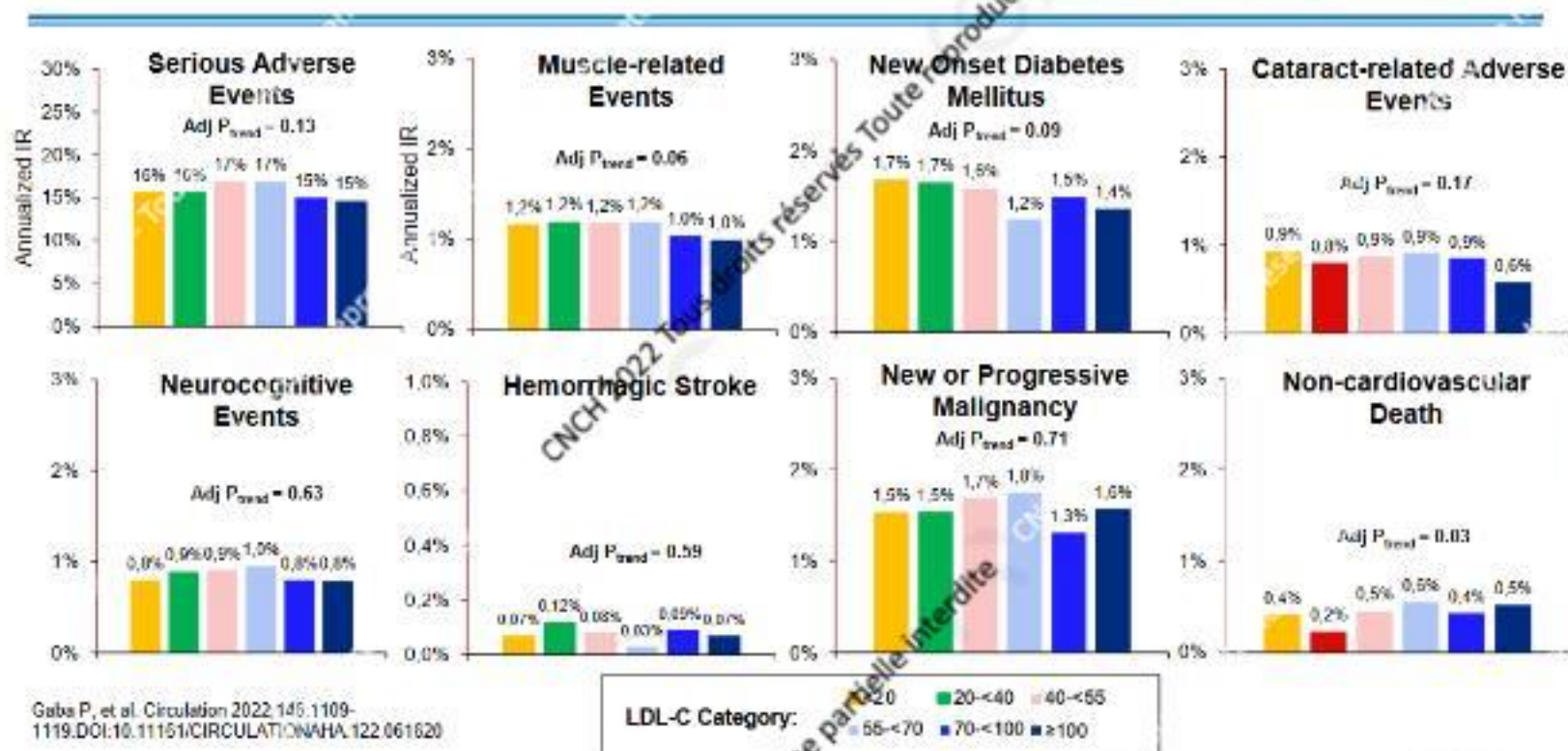
6635 patients inclus dans l'étude d'extension, suivi 5 ans



Deux groupes comparables (démographie, ATCD...)
 LDL-c moyen 29mg/dL, idem dans les 2 groupes

- Réduction MACE 15%/5 ans
- IdM, AVC, Décès CV = -20%
- Décès CV = -23%

On rassure aussi le cardiologue pour l'ensemble des événements de sécurité



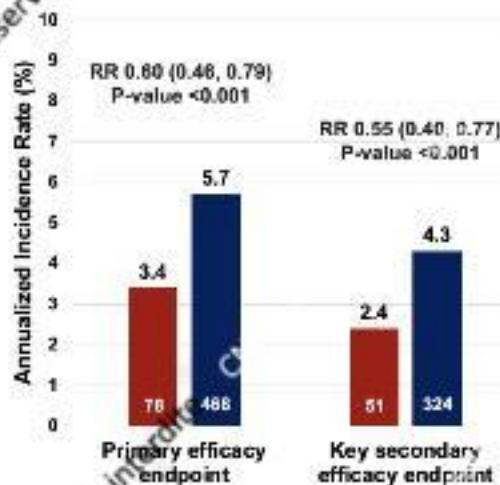
On rassure aussi le cardiologue et même pour les LDL-c < 10 mg/dL pendant des années !

MACE & Safety w/ LDL-C < 10 vs ≥ 100 mg/dL

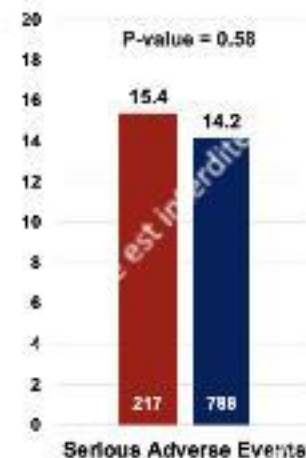
Comparaison d'efficacité de la protection et de la sécurité entre les patients qui ont eu un LDL-c > 10 mg/dL et ceux avec un LDL-c > 100 mg/dL

- Réduction relative des MACE de 60%
- Pas de différence de sécurité

A. Cardiovascular Outcomes



B. Safety



■ LDL-C < 10 mg/dL ■ LDL-C ≥ 100 mg/dL

SCA: jusqu'où peut on descendre le LDL-c sans risque ?

La sécurité des LDL-c « très bas » est une inquiétude nouvelle et devient fréquente depuis l'accès à une bi ou tri thérapie incluant PCSK9i.

Parmi les éléments de réponse :

- **Mesure de Friedwald non adaptée qui sous-estime les LDL-c bas.**
- **Accumulation des preuves d'efficacité et de sécurité pour des LDL-c <30 et même <10mg/dL**

Benefits

- **Coronary atherosclerotic plaque regression**

Statistically significant reduction in the composite of

- **Cardiovascular death**
- **Myocardial infarction**
- **Ischemic stroke**
- **Coronary revascularization**
- **Unstable angina**

Cardiovascular clinical benefit increases monotonically with lowering LDL-c levels with no observed benefit plateau

Potential Side effects

- **New onset diabetes mellitus**; Possible association. Long term follow up is required
- **Hemorrhagic (intraparenchymal) stroke**; Possible association. Long term follow up is required
- **Cataract**; Unclear if there is a true association. Long term follow up is required
- No data to support any association with cancer, hepatobiliary toxicity, neurocognitive impairment, hypogonadism, hematuria

28^{ÈME}
CONGRÈS
CNCH
PRÉSENTIEL & DIGITAL
CNCH 2022 Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle interdite



Suivez le CNCH sur le Social Média !

#CNCHcongres



@CNCHcollege



@CNCHcollege

Si vous voulez devenir Ambassadeur social media CNCH adressez-nous un email à cnch@sfcardio.fr