

29^{ÈME}
CONGRÈS
CNCH



SORBONNE
UNIVERSITÉ



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX



IHU
Ican

Foundation for Innovation
in Cardiometabolism
and Nutrition

UMR CAN
Unité Mixte de Recherche
UMRS 1166

Prise en charge lipidique du SCA : où en sommes-nous ?

LDL-c bas et intolérance aux statines : changements de paradigme

GALLO Antonio

UF Lipidologie et Prévention CV - Pitié-Salpêtrière, Paris



DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT POTENTIELS

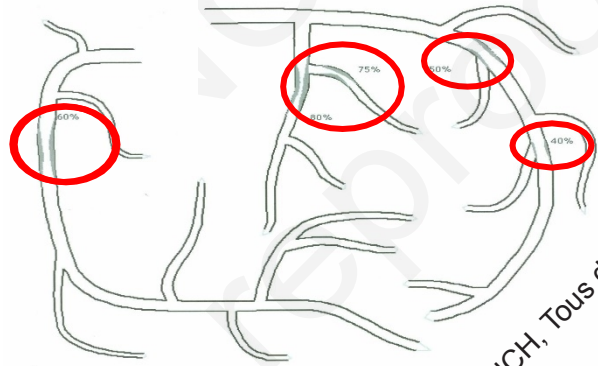
Intervenant : Antonio GALLO, Paris

Je déclare les liens d'intérêt potentiels suivants :

Akcea Therapeutics, Amgen, Novartis, Amryt, Sanofi and Regeneron,
Mylan, MSD, Ultragenyx, Servier, Amarin



Monsieur L, 57 ans



Il y a deux mois:

- SCA ST+ sur atteinte tritronculaire
- **Triple pontage aorto-coronarien** : mammaire interne gauche/IVA, mammaire interne droite en kissing sur marginale/IVP.
- Notion d'hypercholestérolémie dans l'enfance (pas de chiffre)
- Hypertension artérielle de découverte récente
- Pas de diabète. Surpoids, IMC à 28.6 Kg/m²
- Tabagisme actif à 20 paquets/année.

Bilan biologique:

Admission: CT 2.14 g/L, LDL 1.48 g/L, TG 1.5 g/L, HDL 0.36 g/L (pas de traitement)

Bilan à 2 mois: CT 1.37 g/L, LDL 0.8 g/L, TG 1.3 g/L, HDL 0.34 g/L (Atorva80/Eze10)

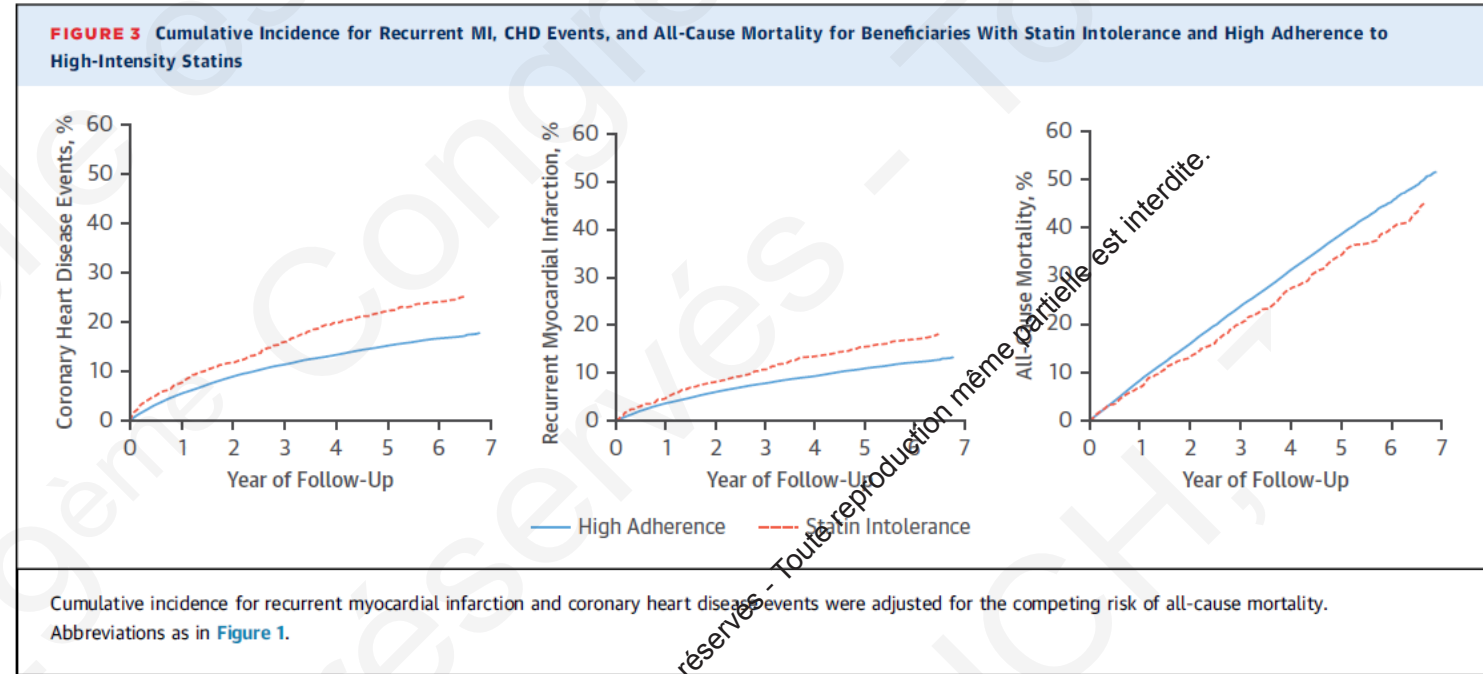
Crampes musculaires invalidants des cuisses, bilatérales, CPK >5xN. **Arrêt depuis 1 semaine**

Traitement en cours:

- ATENOLOL 50MG
- AC. ACÉTYLSALICYLIQUE 75MG /CLOPIDOGREL 75 MG 1
- RAMIPRIL 5MG
- ATORVASTATINE 80MG / EZETIMIBE 10 MG

Intolérance aux statines et MCV

- 105,329 patients post-SCA, statine à intensité modérée ou élevée
- 1 741 intolérants vs 55,567 bonne observance
- Suivi médian de 1,9 à 2,3 ans
- 4 450 IdM, 6 250 coronaropathies et 14 311 décès



HR Infarctus du myocarde: 1.50 (95% confidence interval [CI]: 1.30 to 1.73)

HR Coronaropathie: 1.51 (95% CI: 1.34 to 1.70)

HR Mortalité toute cause: 0.96 (95% CI: 0.87 to 1.06)

L'intolérance aux statines a été associée à un taux 36% plus élevé de récidence d'Infarctus du Myocarde



L'intolérance aux statines est associée à des coûts de santé plus élevés

- 5190 patients avec intolérance aux statines
- 15570 contrôles appariés par propensity score
- 6 catégories de risque : SCA, Coronaropathie, AVC ischémique, AOMI, Diabète, Prévention primaire

Table 3 Comparison of number and percentage of patients not achieving LDL-C goal* between SI and control groups for all patients and stratified by CV risk category (in 24 months after index dates)

CV risk category	Patients not at goal, n (%)		Odds ratio (SI vs control; 95% CI) [†]	P value [†]
	SI group (n = 1510)	Control group (n = 1510)		
All patients	908 (60)	684 (45)	1.85 (1.60–2.16)	<.0001
ACS	49 (78)	42 (67)	1.87 (0.79–4.42)	.15
CHD	200 (64)	145 (47)	1.98 (1.44–2.73)	<.0001
PAD	43 (62)	29 (42)	2.17 (1.09–4.29)	.03
Diabetes	238 (69)	177 (51)	2.15 (1.55–2.98)	<.0001
Primary prevention	378 (52)	291 (40)	1.65 (1.33–2.05)	<.0001

ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PAD, peripheral artery disease; SI, statin intolerant.

*LDL-C <130 mg/dL for patients in the primary prevention category; <100 mg/dL for patients with CHD, ischemic stroke, PAD, and diabetes; <70 mg/dL for patients with ACS.

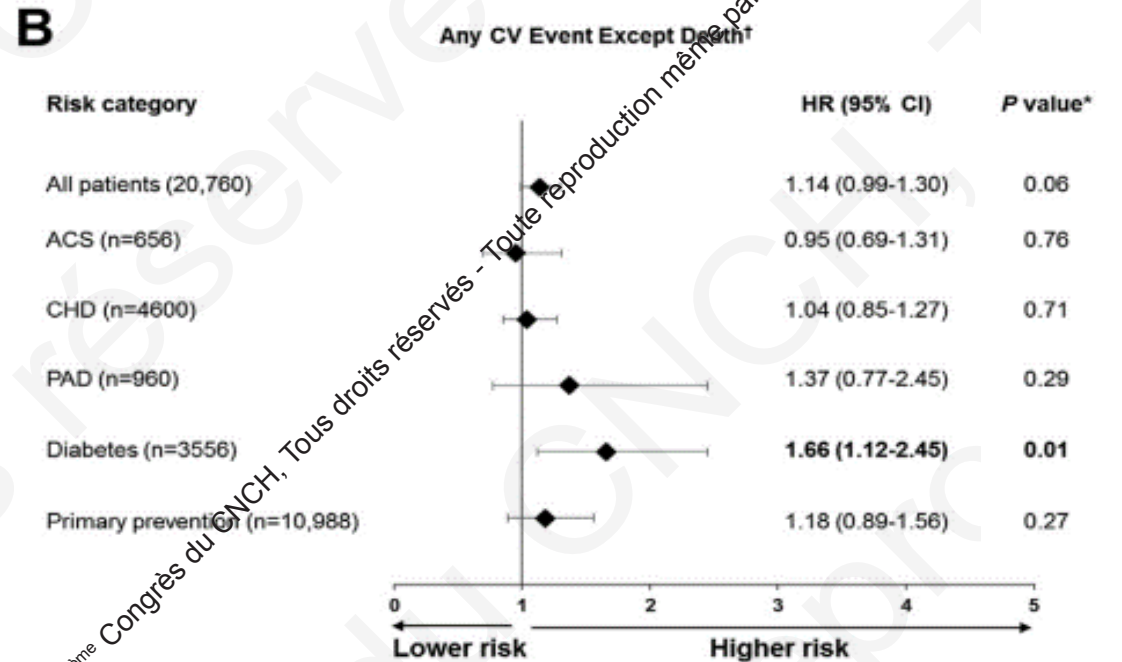
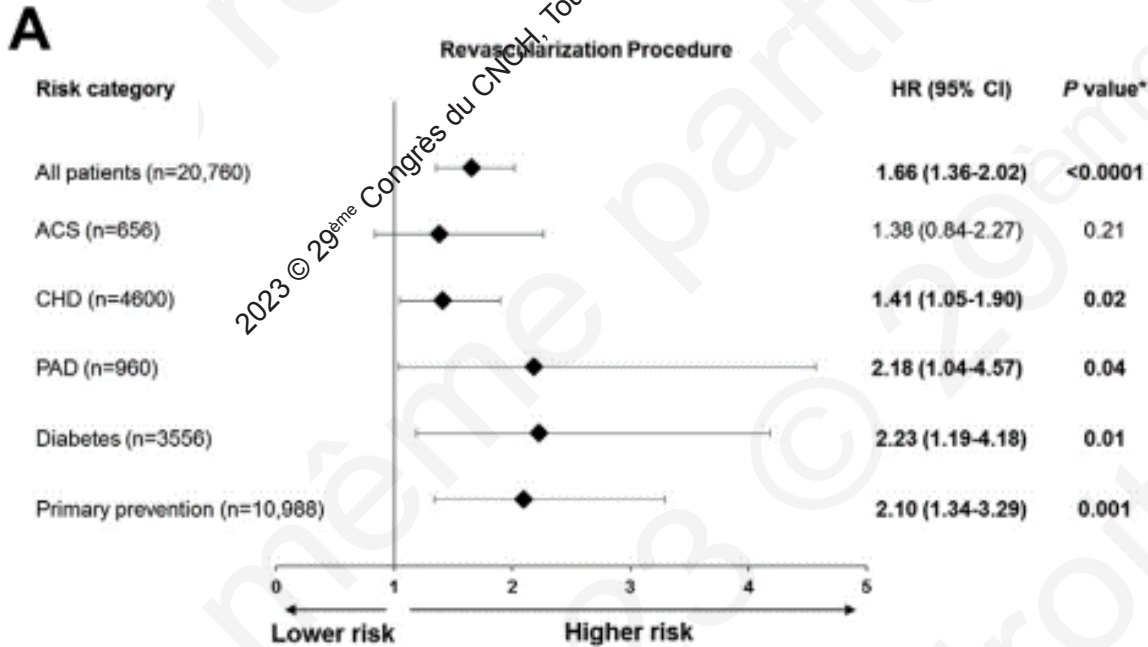
[†]Values in bold are indicative of statistically significantly higher number of patients with SI not achieving LDL-C goal.

1
Non-atteinte des objectifs de LDL-c

L'intolérance aux statines est associée à des coûts de santé plus élevés

- 5190 patients avec intolérance aux statines
- 15570 contrôles appariés par propensity score
- 6 catégories de risque: SCA, Coronaropathie, AVC ischémique, AOMI, Diabète, Prévention primaire

2
Risque
cardiovasculaire





L'intolérance aux statines est associée à des coûts de santé plus élevés

- 5190 patients avec intolérance aux statines
- 15570 contrôles appariés par propensity score
- 6 catégories de risque: SCA, Coronaropathie, AVC ischémique, AOMI, Diabète, Prévention primaire

Table 5 Comparison of mean medical costs between SI and control groups for all patients and stratified by CV risk category (in 24 months after index dates)

CV risk category	Mean cost over 24 months, \$		Cost ratio (95% CI)*	P value*
	SI group (n = 5190)	Control group (n = 15,570)		
All patients	8777	7344	1.20 (1.11–1.28)	<.0001
ACS	19,541	12,305	1.59 (1.16–2.18)	.004
CHD	13,534	10,520	1.29 (1.13–1.47)	.0002
PAD	12,218	10,431	1.17 (0.88–1.55)	.27
Diabetes	7739	7322	1.06 (0.88–1.28)	.56
Primary prevention	6178	5456	1.13 (1.03–1.25)	.01

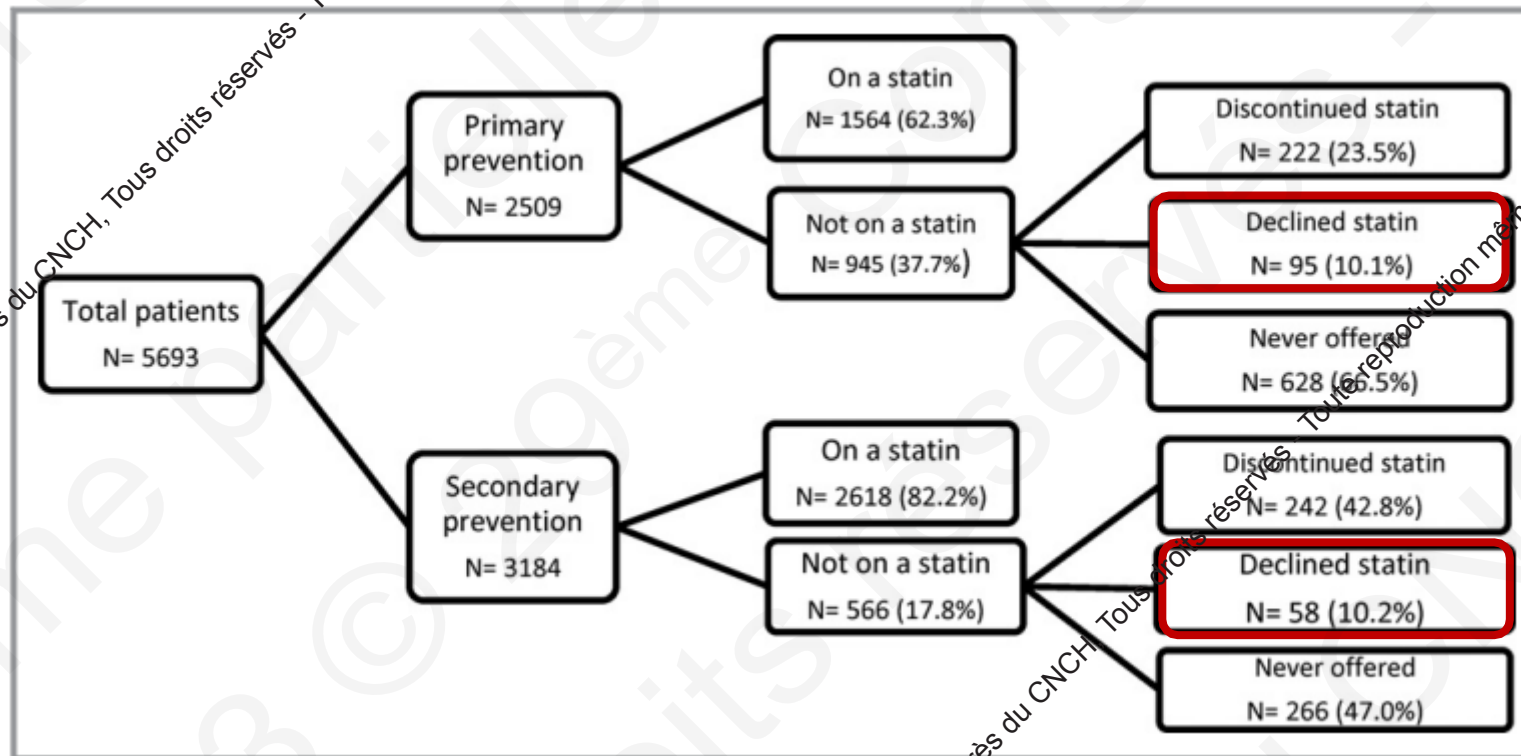
ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; PAD, peripheral artery disease; SI, statin intolerant.

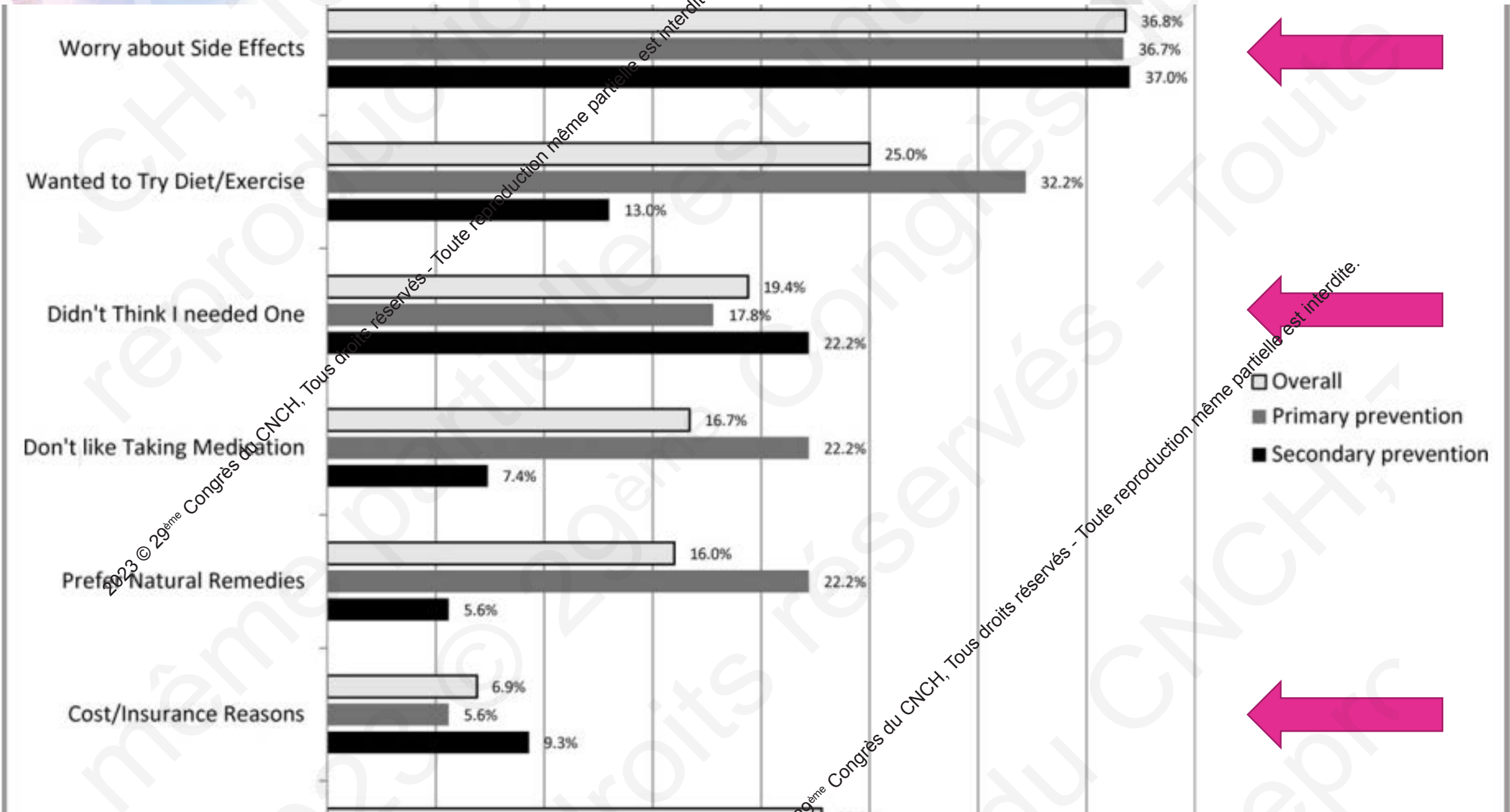
*Values in bold are indicative of statistically significantly higher cost associated with SI.

Coûts de santé



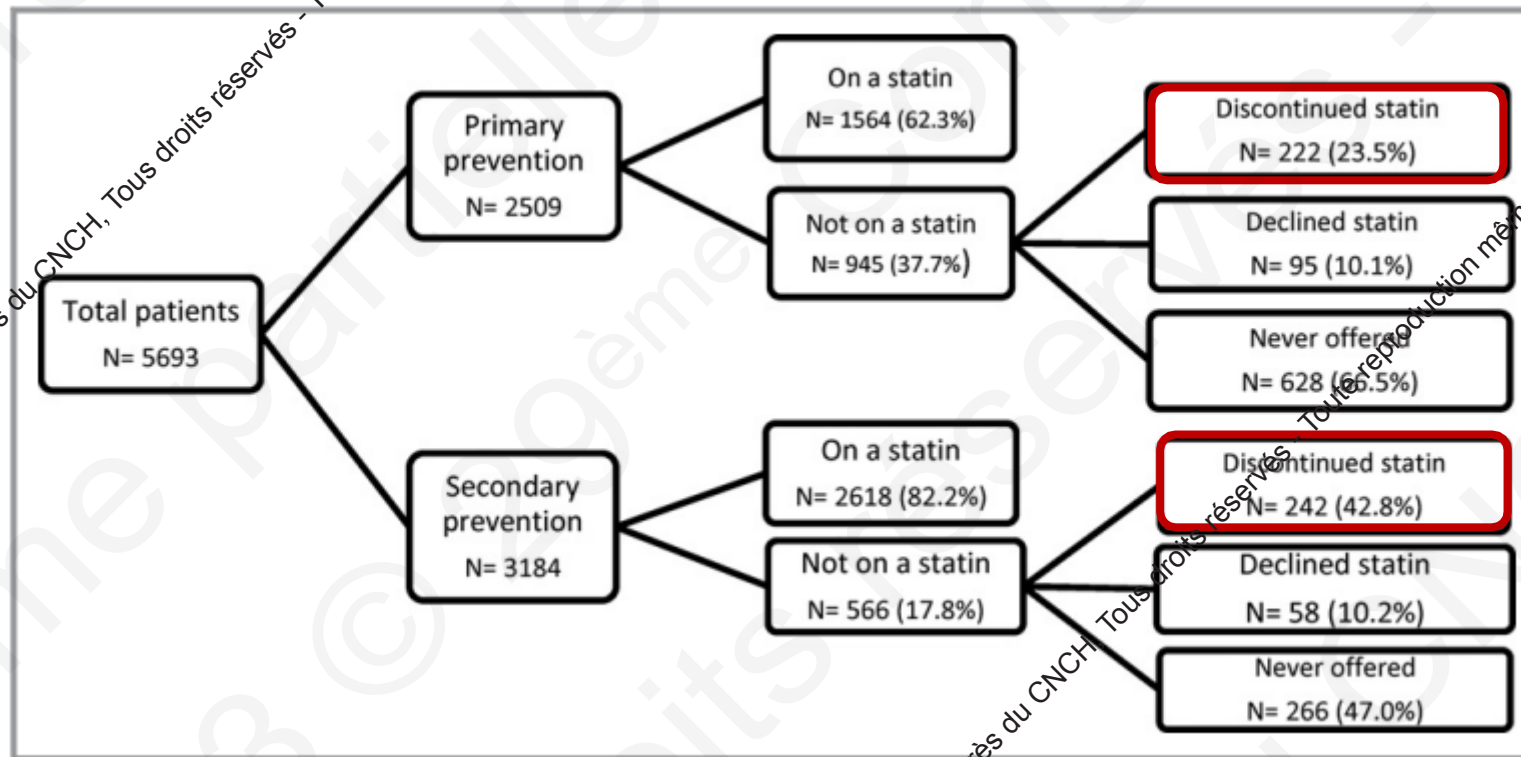
Raisons d'arrêt/non acceptation de la statine: the PALM registry

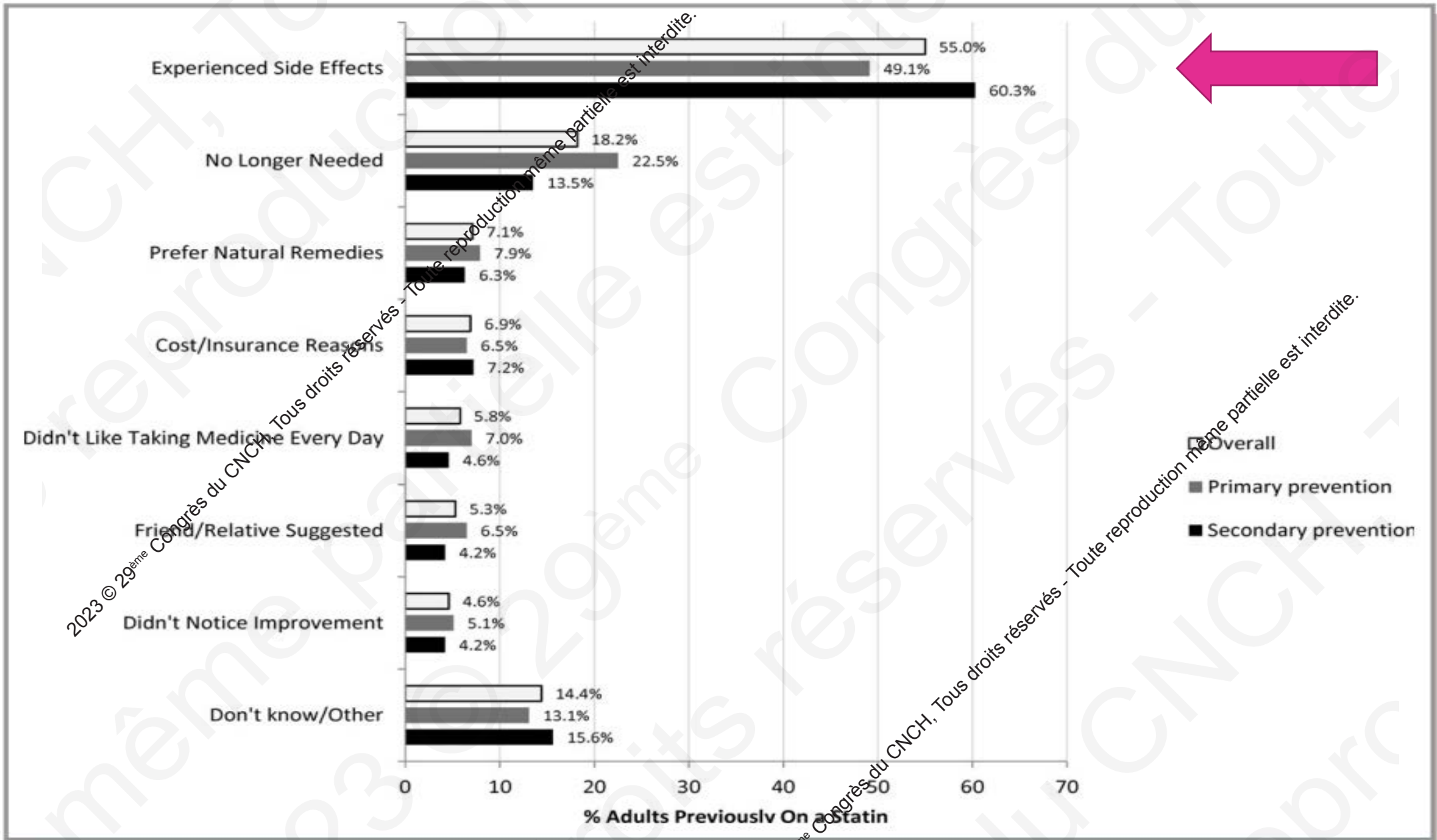






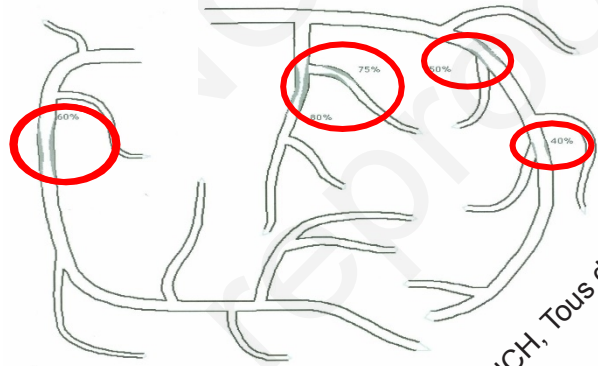
Raisons d'arrêt/non acceptation de la statine: the PALM registry





2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Monsieur L, 57 ans

Bilan biologique:

Admission: CT 2.14 g/L, LDL 1.48 g/L, TG 1.5 g/L,
HDL 0.36 g/L (pas de traitement)

Bilan à 2 mois: CT 1.37 g/L, LDL 0.8 g/L, TG 1.3 g/L,
HDL 0.34 g/L (Atorva80/Eze10)

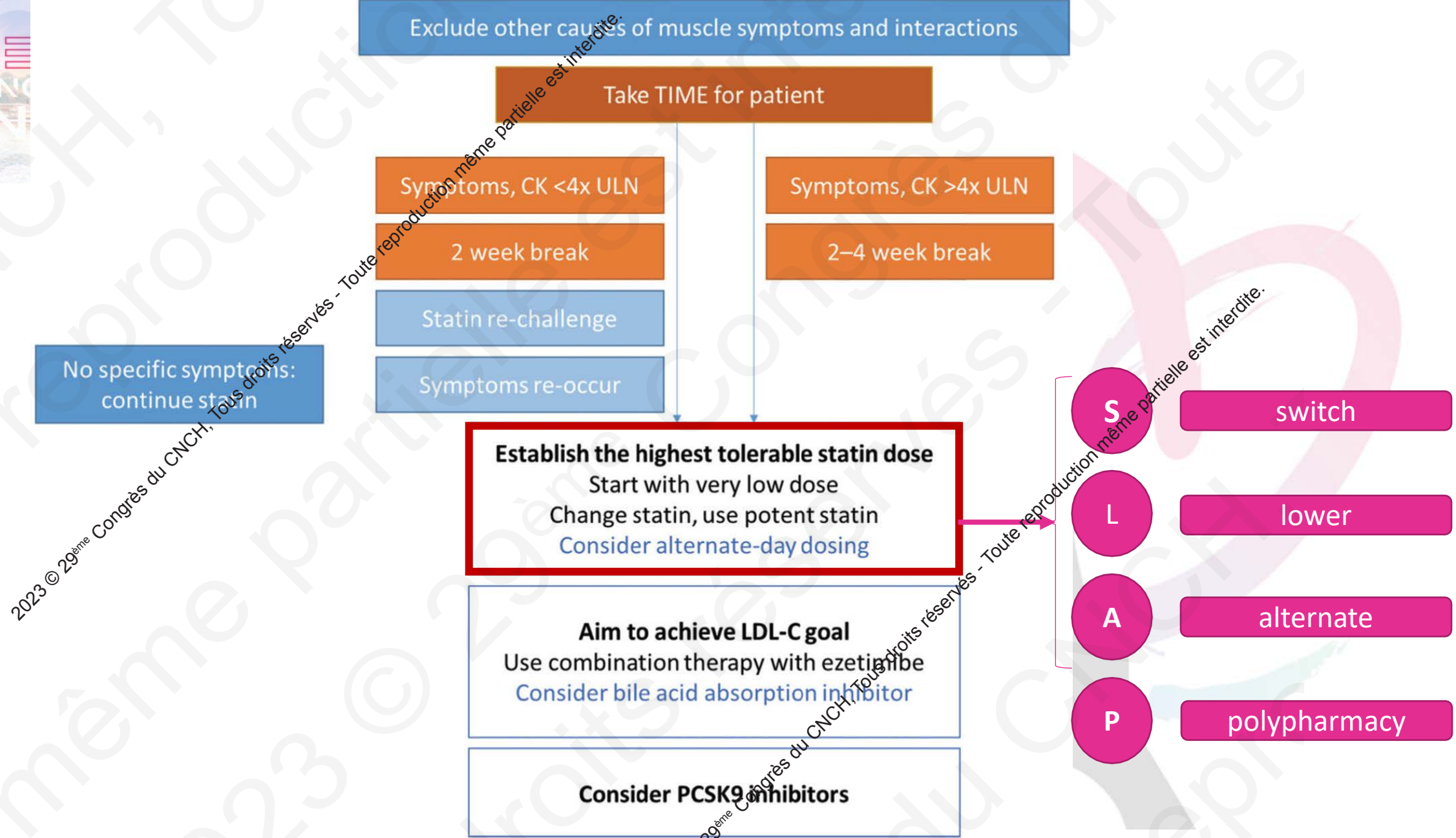
Crampes musculaires invalidants des cuisses,
bilatérales, CPK >5xN. Arrêt depuis 1 semaine

QUE FERIEZ VOUS?

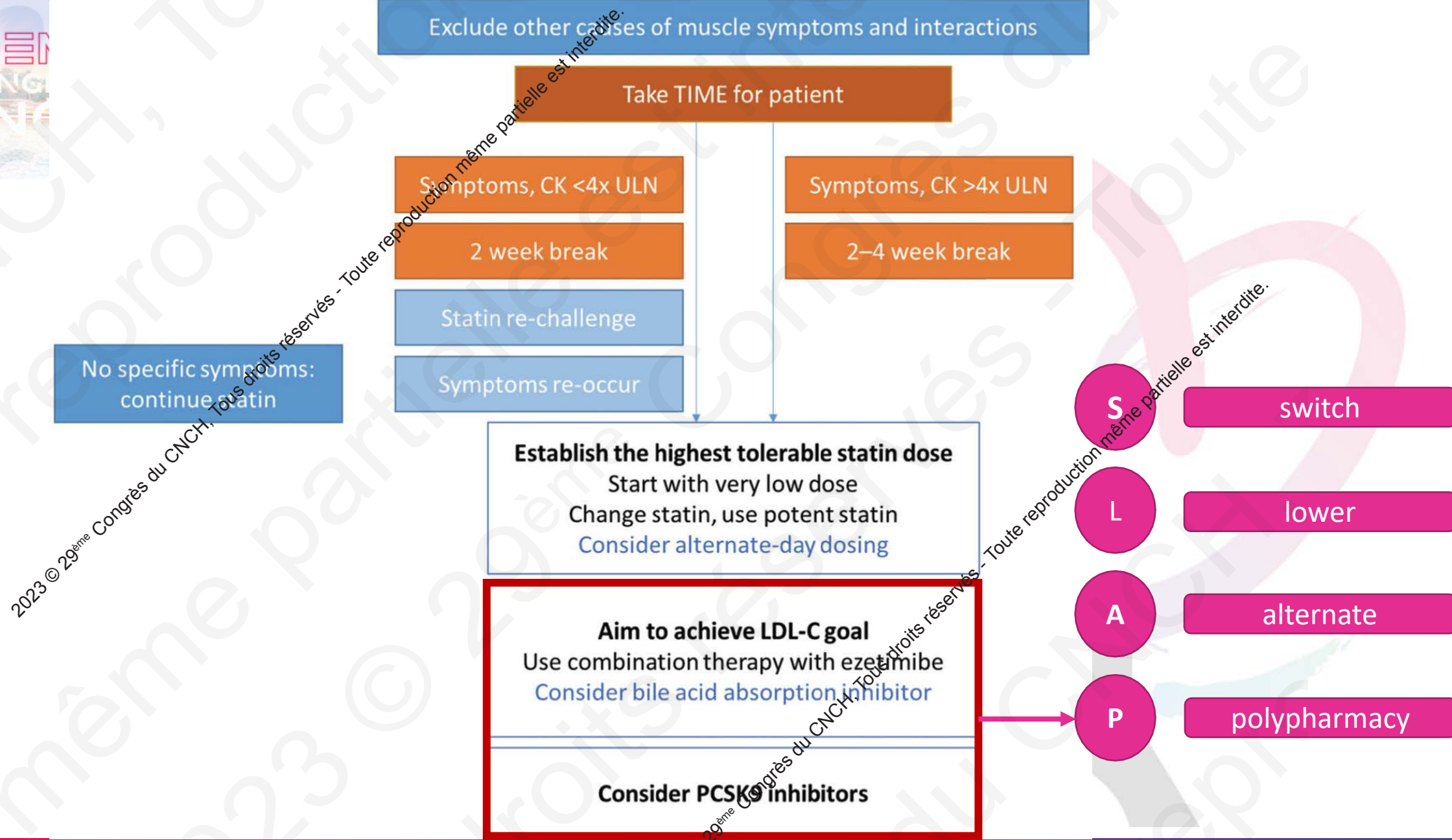
Traitement en cours:

- ATENOLOL 50MG
- AC. ACÉTYLSALICYLIQUE 75MG /CLOPIDOGREL 75 MG 1
- RAMIPRIL 5MG
- ATORVASTATINE 80MG / EZETIMIBE 10 MG

Algorithme de prise en charge



Algorithme de prise en charge



2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Ezétimibe

3780 patients with ACVD :
 1894 patients combination therapy group (low/moderate intensity statin+ezetimibe)
 1886 to the high-intensity statin monotherapy group

Pas de différence sur les événements cardiovasculaires (-0,78%; 90% CI -2,39-0,83)

Moins d'arrêt du traitement à cause d'une intolérance (4.8% vs 8.2% p<0,001)

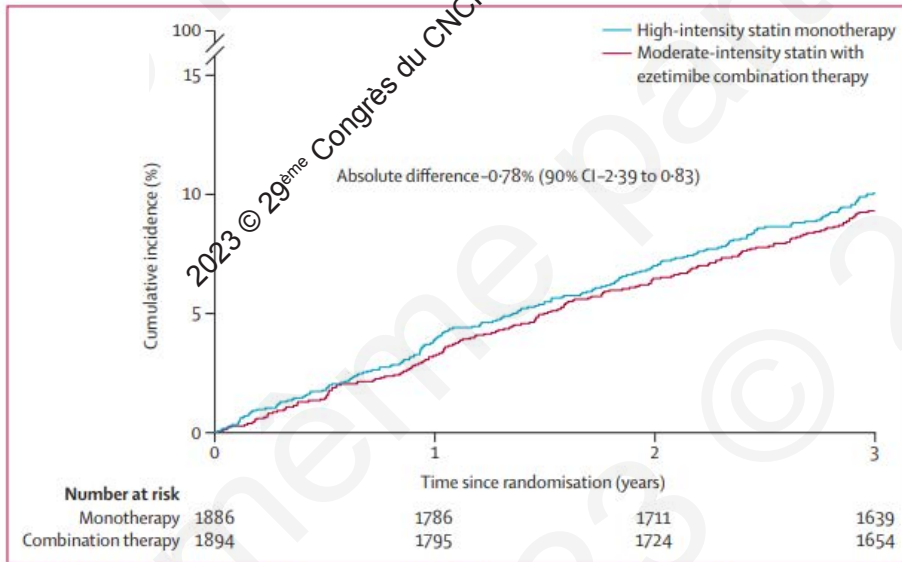
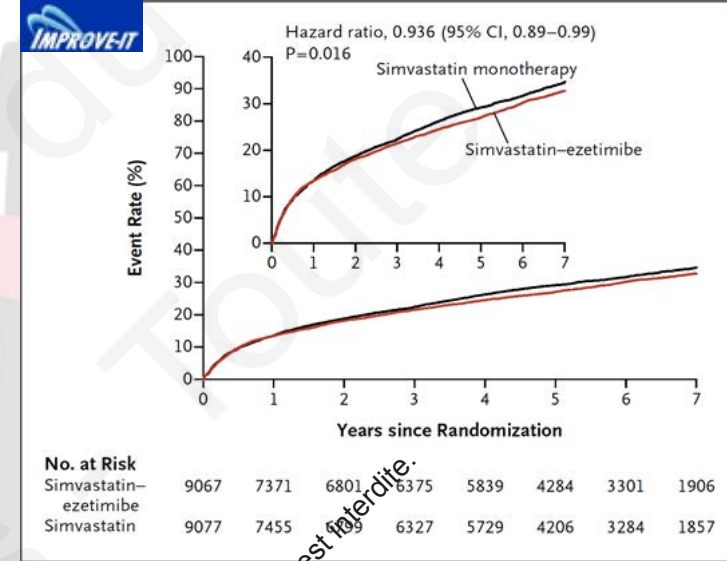


Figure 2: Kaplan-Meier curves of the primary endpoint of the intention-to-treat population

	Moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy	High-intensity statin monotherapy	Absolute differences in proportions, % (95% CI)
1 year			
Number of patients	1675	1673	..
Number of patients with LDL cholesterol concentrations <70 mg/dL	1197 (73%)	923 (55%)	17.5 (14.2 to 20.7)
LDL cholesterol concentration (mg/dL)	58 (47-71)	67 (55-80)	..
2 years			
Number of patients	1558	1539	..
Number of patients with LDL cholesterol concentrations <70 mg/dL	1168 (75%)	924 (60%)	14.9 (11.6 to 18.2)
LDL cholesterol concentration (mg/dL)	57 (45-70)	65 (53-79)	..
3 years			
Number of patients	1349	1315	..
Number of patients with LDL cholesterol concentrations <70 mg/dL	978 (72%)	759 (58%)	14.8 (11.1 to 18.4)
LDL cholesterol concentration (mg/dL)	58 (47-71)	66 (54-80)	..

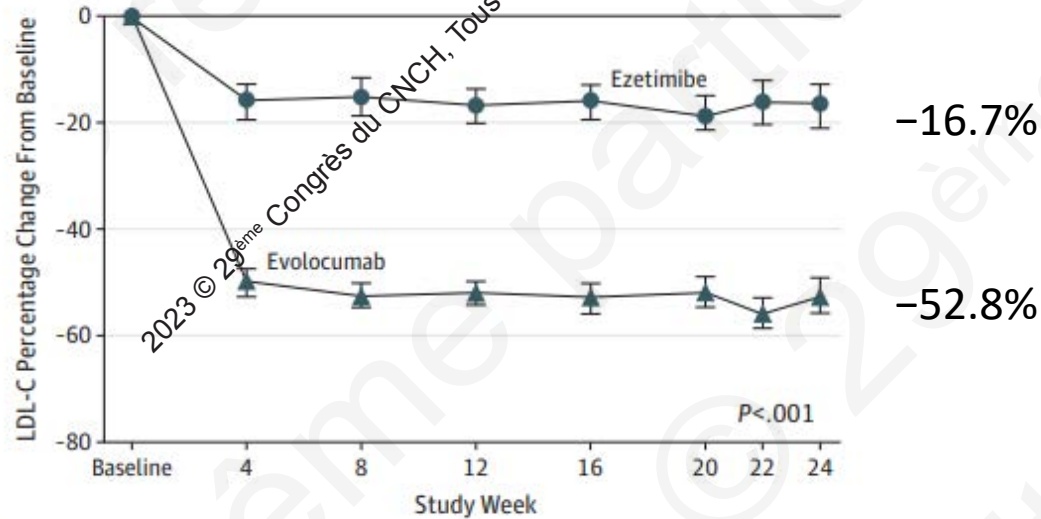
Data are number of patients (%) or median (IQR).

Table 3: Proportions of the patients with LDL cholesterol concentrations <70 mg/dL in the intention-to-treat population

Inhibiteurs de PCSK-9

GAUSS-3

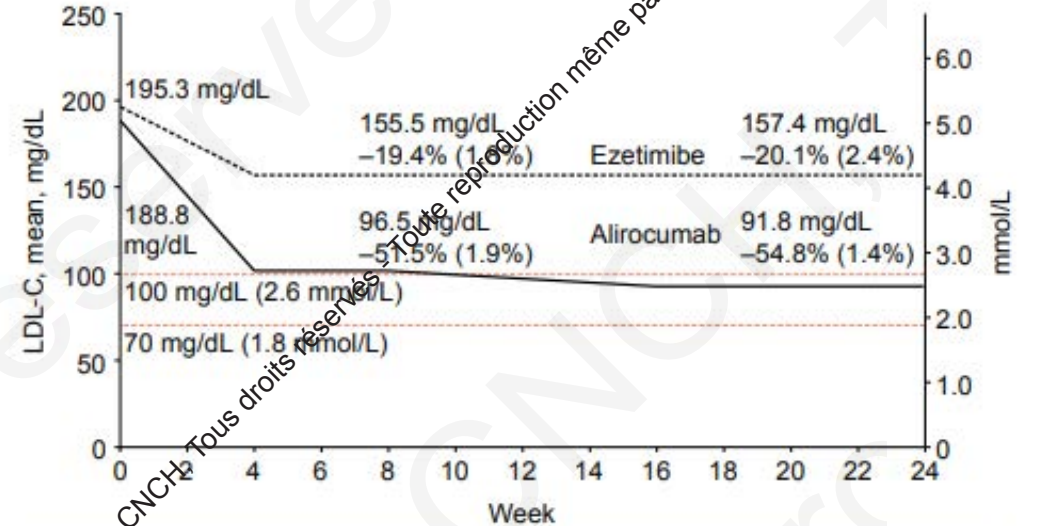
- 511 patients avec intolérance aux statines
- Phase A: atorvastatine (20 mg) vs placebo.
- Phase B: randomisation 2:1 à evolocumab ou ézetimibe.



No. of patients	Baseline	4	8	12	16	20	22	24
Ezetimibe	73	72	70	67	67	64	60	57
Evolocumab	145	142	142	139	137	127	127	117

ODYSSEY ALTERNATIVE

- 361 patients avec intolérance aux statines
- Randomisation 2:2:1 à Alirocumab, Ezetimibe ou Atorvastatine (rechallenge)



No. Pts.	Baseline	Week 12	Week 24
Alirocumab	123	109	90
Ezetimibe	118	95	78



A polypill strategy....

Aspirine (100 mg), ramipril (2.5/ 5/ 10 mg), atorvastatine (20/40 mg)

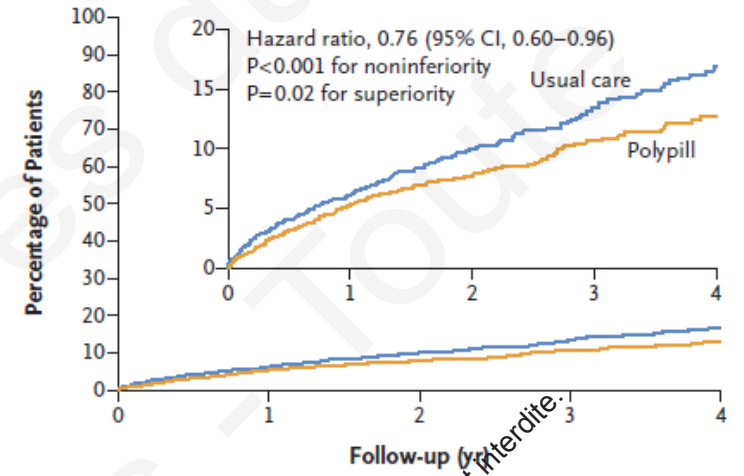
2499 patients post-IdM, 1:1 ratio

Composite outcome: cardiovascular death, nonfatal type 1 myocardial infarction, nonfatal ischemic stroke, or urgent revascularization

118 of 1237 patients (9.5%) in the polypill group
156 of 1229 (12.7%) in the usual-care group

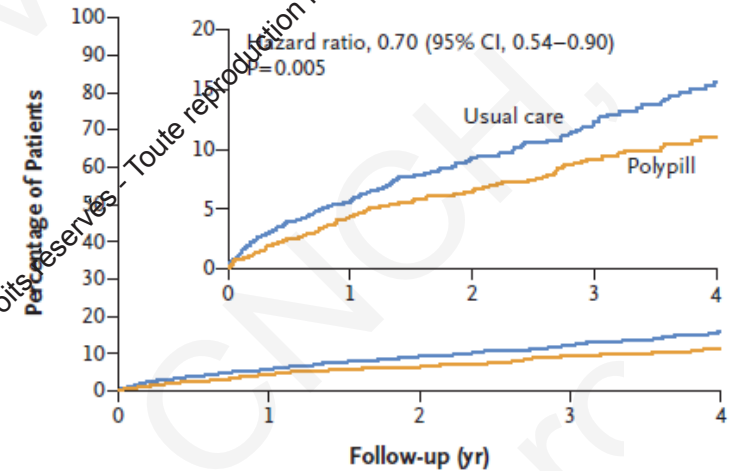
HR 0.76; 95% (95%CI 0.60 to 0.96) P = 0.02

A Primary Outcome



No. at Risk	0	1	2	3	4
Usual care	1229	1075	928	518	196
Polypill	1237	1064	848	511	192

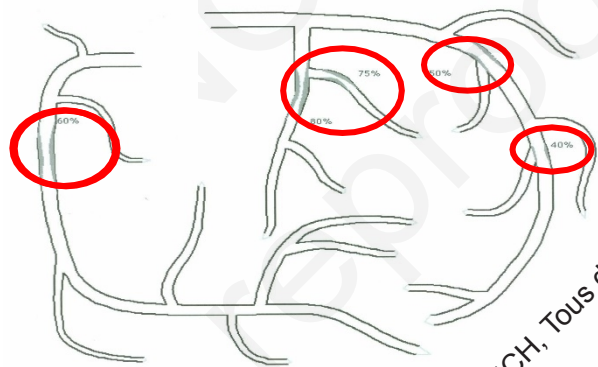
B Key Secondary Outcome



No. at Risk	0	1	2	3	4
Usual care	1229	1079	857	522	196
Polypill	1237	1074	859	521	201



Monsieur L, 57 ans



- Adaptation du traitement hypolipémiant

a) Rosuva10/ Eze10

Bilan à 2 mois: CT 1.27 g/L, **LDL 0.77 g/L**, TG 0.8 g/L, HDL 0.34 g/L (Rosuva 10/ Eze10), ASAT N, ALAT N, CPK N, asymptomatique

b) Evolocumab 140 mg SC W2

Bilan à 2 mois: CT 0.72 g/L, **LDL 0.13 g/L**, TG 1.01 g/L, HDL 0.39 g/L (Rosuva 10/ Eze 10/Evolo 140)

ET MAINTENANT?

Traitement en cours:

- ATENOLOL 50MG
- AC. ACETYLSALICYLIQUE 75MG /CLOPIDOGREL 75 MG 1
- RAMIPRIL 5MG
- ROSUVA 10/EZE 10
- EVOLOCUMAB 140



LDL-c extrêmement bas...

Génétique

Hypocholestérolémies
(Mutations *B₄*F ApoB/PCSK9)

LDL moyen 0.15 g/L
Protection CV +++

Risque cérébral

Action LDLR-dépendante

Pas de LDLR dans le SNC
Synthèse de novo plutôt que
cholestérol plasmatique
Pas de déclin cognitif sous trt

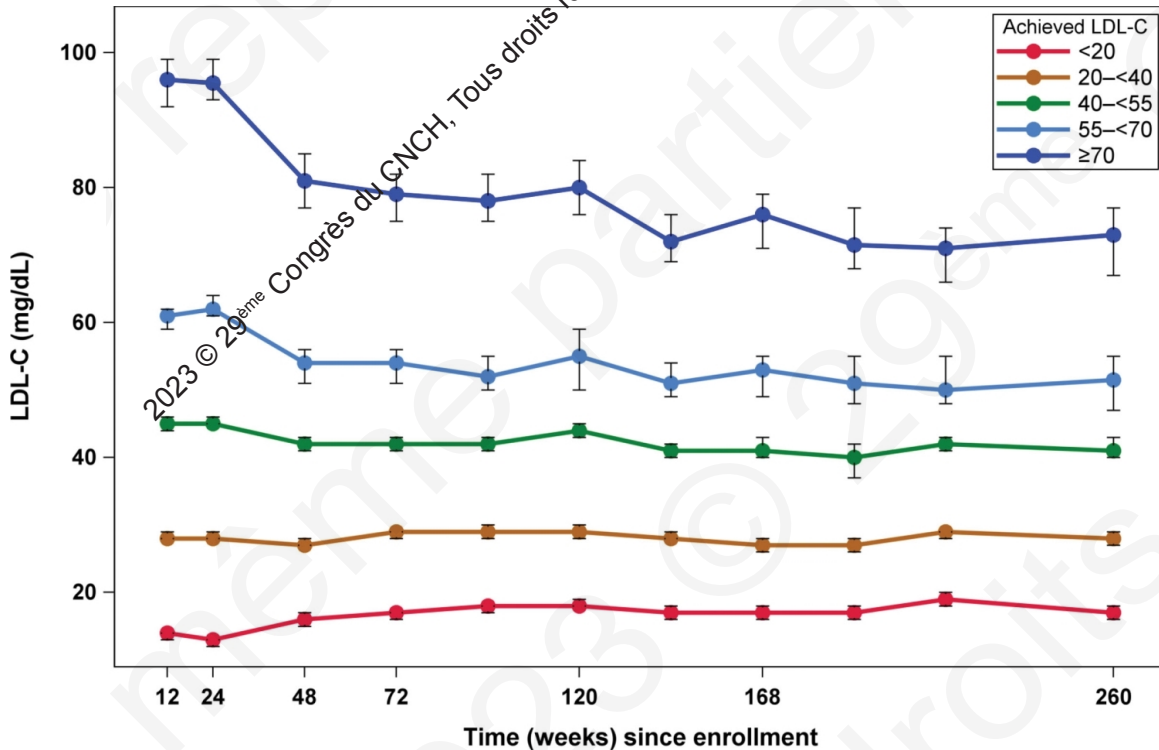
Pharmaco

Cinétique de baisse
Interactions
médicamenteuses

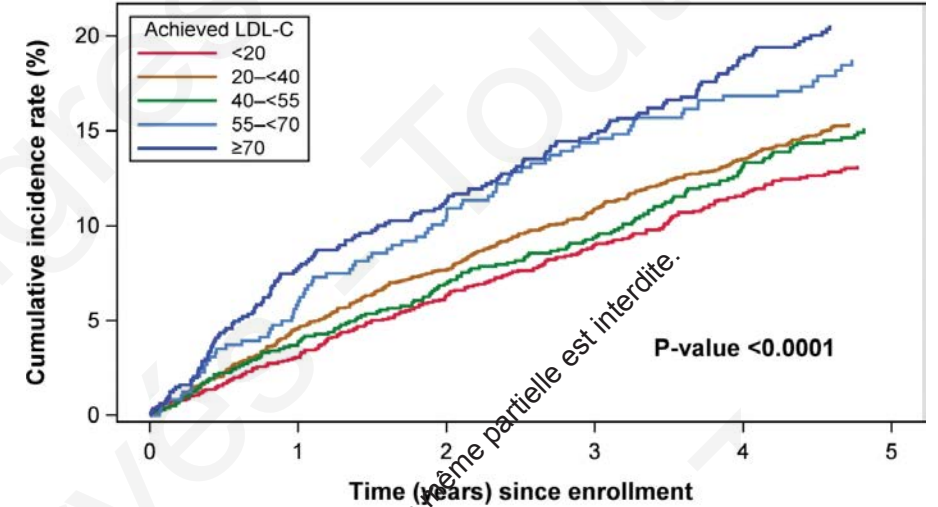
Variation du LDL en fonction
du moment de l'injection
Risque lipidique résiduel ++

FOURIER-OLE

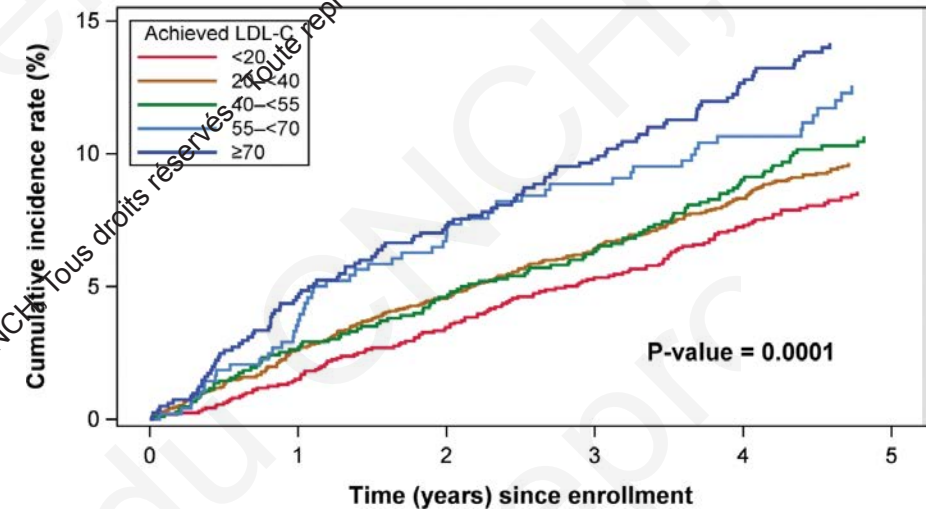
N= 1604 (24%) LDL-c < 0.2 g/L
 N= 2627 (40%) LDL-c 0.2 – 0.4 g/L
 N= 1031 (16%) LDL-c 0.4 – 0.55 g/L
 N= 486 (7%) LDL-c 0.55 – 0.7 g/L
 N= 811 (12%) LDL-c ≥ 0.7 g/L



A CV death, MI, stroke, hospital admission for unstable angina or coronary revascularization



B CV death, MI or stroke



FOURIER-OLE

Table 4. Safety Outcomes According to Achieved LDL-C Level in FOURIER-OLE

Safety outcomes	Achieved LDL-C level, mg/dL					Adjusted P trend
	<20 (n=1664)	20–<40 (n=2627)	40–<55 (n=1031)	55–<70 (n=486)	≥70 (n=811)	
Serious adverse events	12.15 (10.34, 14.27)	12.64 (10.89, 14.67)	12.65 (10.70, 14.97)	12.90 (10.63, 15.65)	12.18 (10.27, 14.43)	0.88
Neurocognitive events	0.46 (0.25, 0.98)	0.53 (0.28, 1.00)	0.53 (0.27, 1.07)	0.30 (0.12, 0.73)	0.43 (0.21, 0.89)	0.33
Cataract-related adverse events	0.82 (0.47, 1.44)	0.87 (0.51, 1.49)	0.91 (0.51, 1.62)	0.33 (0.14, 0.79)	0.64 (0.35, 1.20)	0.11
New or progressive malignancy	1.83 (1.26–2.66)	1.76 (1.23–2.50)	1.73 (1.17–2.57)	1.89 (1.21–2.96)	1.36 (0.89–2.00)	0.23
New-onset diabetes*	0.66 (0.32, 1.39)	0.52 (0.25, 1.05)	0.46 (0.20, 1.02)	0.45 (0.18, 1.12)	0.43 (0.20, 0.95)	0.13
Hemorrhagic stroke†	0.06 (0.02, 0.15)	0.09 (0.05, 0.17)	0.07 (0.02, 0.20)	–	0.06 (0.01, 0.23)	0.55
Muscle-related events	0.67 (0.38, 1.18)	0.62 (0.36, 1.07)	0.69 (0.38, 1.24)	0.76 (0.39, 1.46)	0.56 (0.30, 1.05)	0.84
Noncardiovascular death	1.33 (0.87, 2.04)	1.14 (0.76, 1.71)	1.65 (1.07, 2.56)	2.32 (1.46, 3.67)	1.49 (0.94, 2.36)	0.04
All-cause mortality	2.65 (1.98, 3.56)	2.87 (2.20, 3.76)	3.72 (2.77, 5.00)	4.30 (3.10, 5.98)	3.93 (2.92, 5.29)	0.0001

Data are annualized incidence rates (95% CIs) and have been adjusted for age, body mass index, sex, race (White vs other), previous myocardial infarction, nonhemorrhagic stroke, history of peripheral arterial disease, history of diabetes, current smoking, high statin use, ezetimibe use, and lipoprotein(a) at 12 weeks. FOURIER-OLE indicates Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk–Open-Label Extension; and LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

*Additional adjustments were made for baseline hemoglobin A1c level for this end point and the denominator excludes patients diagnosed with diabetes before or at enrollment into FOURIER-OLE.

†Unadjusted data are presented because of small numbers of event rates.



3 patients dans la vraie vie...

- Monsieur L, (Rosuva 10/ Eze 10/Evolo 140)
 - CT 0.72 g/L, **LDL 0.13 g/L**, TG 1.01 g/L, HDL 0.39 g/L
- 3 ans après (pontages perméables):
 - CT 1.11 g/L, **LDL 0.47g/L**, Tg 0.99g/L, HDL 0.44 g/L

- Monsieur G, 66ans: hyperchol fam, TEA CIG, stent CD2 à 55 ans
- 05/2018 (Simva 40/ Eze 10/Aliro 150)
 - CT 1,33 g/L, **LDL 0,37 g/L**, TG 2,07 g/L, HDL 0.55 g/L
- 4 ans après (AVC ischémique, stent CIG):
 - CT 1,38 g/L, **LDL 0.26g/L**, Tg 3,24 g/L, HDL 0.47 g/L

- Monsieur B, 58 ans: hyperchol fam, IdM à 39 ans, 2 stents (TC et Cx) + PAC (MIG-DIAG2-IVC2)
- 06/2019 (Atorva 80/ Eze 10/Aliro 150)
 - CT 1,16 g/L, **LDL 0.57 g/L**, TG 1.20 g/L, HDL 0.35 g/L
- 4 ans après (scinti myocardique normale):
 - CT 2,32 g/L, **LDL 1.49g/L**, Tg 2,10 g/L, HDL 0.41 g/L

?

?

?

Conclusions

- Intolérance aux statines: un problème aussi dans le post-SCA!
- Si intolérance prouvée: effet dose-dépendant
- Algorithme de prise en charge **S**witch **L**ower-dose **A**lternate **P**olypharmacy
- LDL-c < 0.3 g/L: bénéfice CV prouvé, nocivité non démontrée
- Exclure une sous-estimation (méthode de dosage, cinétique trt, risque lipidique résiduel)

29^{EME}
CONGRES
CNCH



Collège
National des
Cardiologues des
Hôpitaux

Suivez le CNCH sur le Social Média !

#CNCHcongres



@CNCHcollege



@CNCHcollege



@CNCHcollege



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