

2023

11^{ème}

SÉMINAIRE de CARDIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE de TROYES

01 & 02
AVRIL



SALLE DU CONSEIL MUNICIPAL
HOTEL DE VILLE de TROYES



Optimisation de la prise en charge lipidique en post-SCA

**Le risque résiduel en post-SCA : quelle place pour
les inhibiteurs de PCSK9 ?**

Michael ANGIOI, Nancy

Déclaration de conflits d'intérêts

- BBraun, Terumo, Medtronic, Servier, Sanofi, Phillips, FSpare

Evaluation du risque résiduel en post SCA

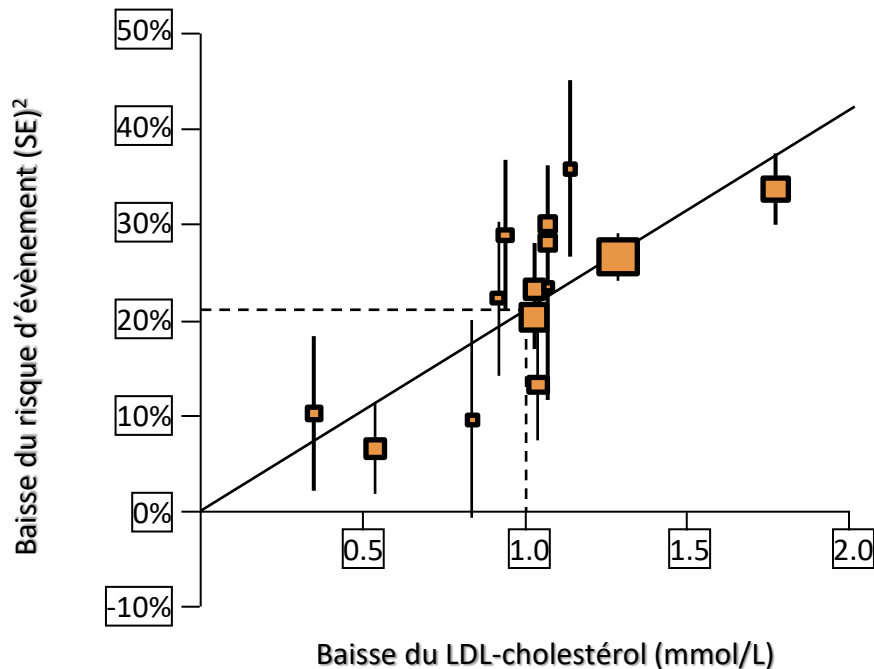
- Atteinte coronaire, lésions résiduelles, SYNTAX résiduel post revascularisation
- FEVG
- Arythmie ventriculaire
- Terrain (diabète, terrain polyvasculaire, insuffisance rénale)
- Facteurs de risques modifiables
 - HTA
 - Diabète
 - Tabac
 - Mode de vie
 - Dyslipidémie

Effet de la baisse de LDLc sur le pronostic

Pourquoi intensifier précocement le traitement hypolipémiant après un SCA ?

Relation baisse LDL-c et baisse des événements CV majeurs : Cholesterol Treatment Trialists

Méta-analyse de 26 essais avec les statines (CTT), représentant 170 000 patients : chaque baisse de **1 mmol/L (0,39g/L)** du LDL-C s'est accompagnée du **baisse du risque CV de 22%** ($P < 0.0001$)¹



Les essais cliniques randomisés de statines ont montré que la réduction du risque d'évènement cardiovasculaire est proportionnelle à la baisse du LDL-C¹

La baisse du risque CV est :

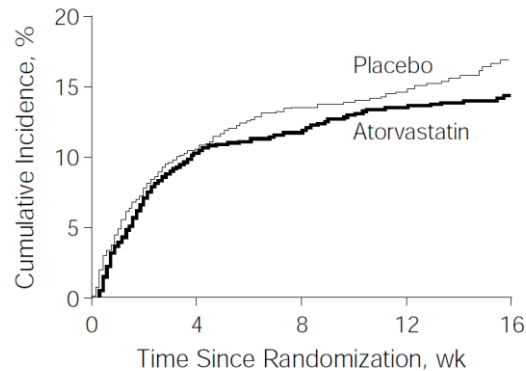
Indépendante du taux de base de LDL-C¹

Indépendante du risque CV³

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2010;376:1670-1681. DOI : [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2005;366:1267-1278. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2012;380:581-590. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)

Stratégie intense d'emblée : correspond aux études randomisées

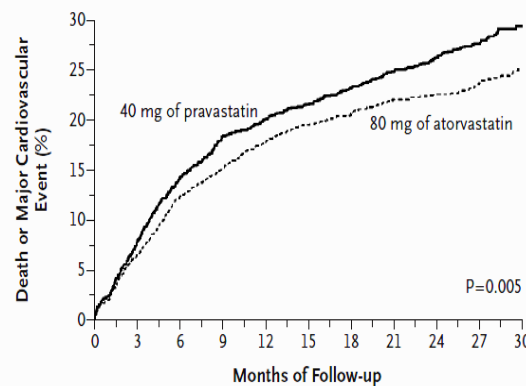
MIRACL¹: High-intensity statins vs placebo
(1-4 days post-ACS)
LDL-C during study: 72 vs 135 mg/dL



No. at Risk					
Atorvastatin	1538	1381	1351	1323	518
Placebo	1548	1384	1338	1318	473

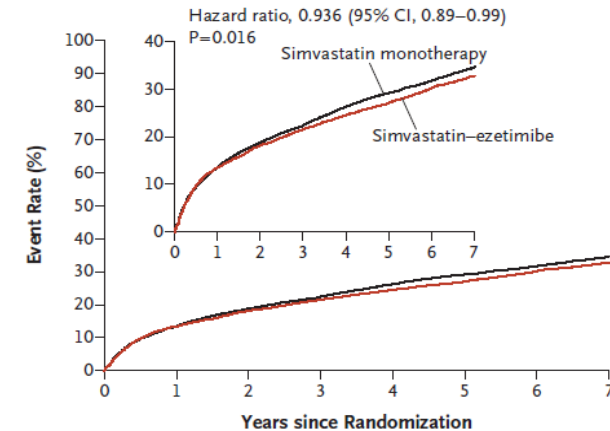
Schwartz *JAMA* 2001;285:1711-18
[10.1001/jama.285.13.1711](https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711)

PROVE-IT¹: 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;
[10.1056/NEJMoa040583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583)

IMPROVE-IT: Simvastatin moderate intensity vs +ezetimibe (10 days post-ACS)
LDL-C during study: 54 vs 69 mg/dL
RRR=6%

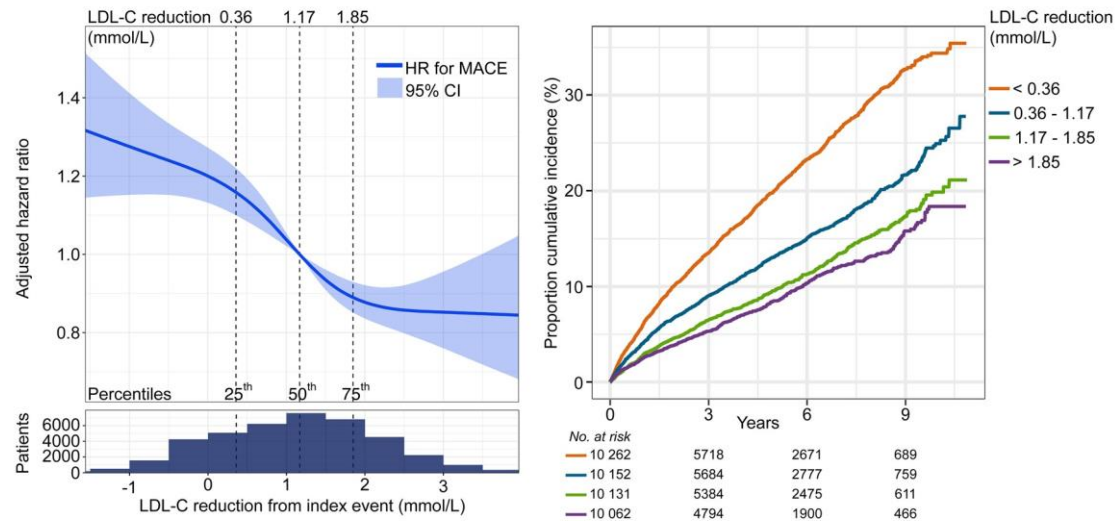


Cannon *NEJM*. 2015;372:2387-97;
[10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489)

Effet de l'intensité de la baisse précoce du LDL-c après SCA : registre SWEDEHEART

- 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



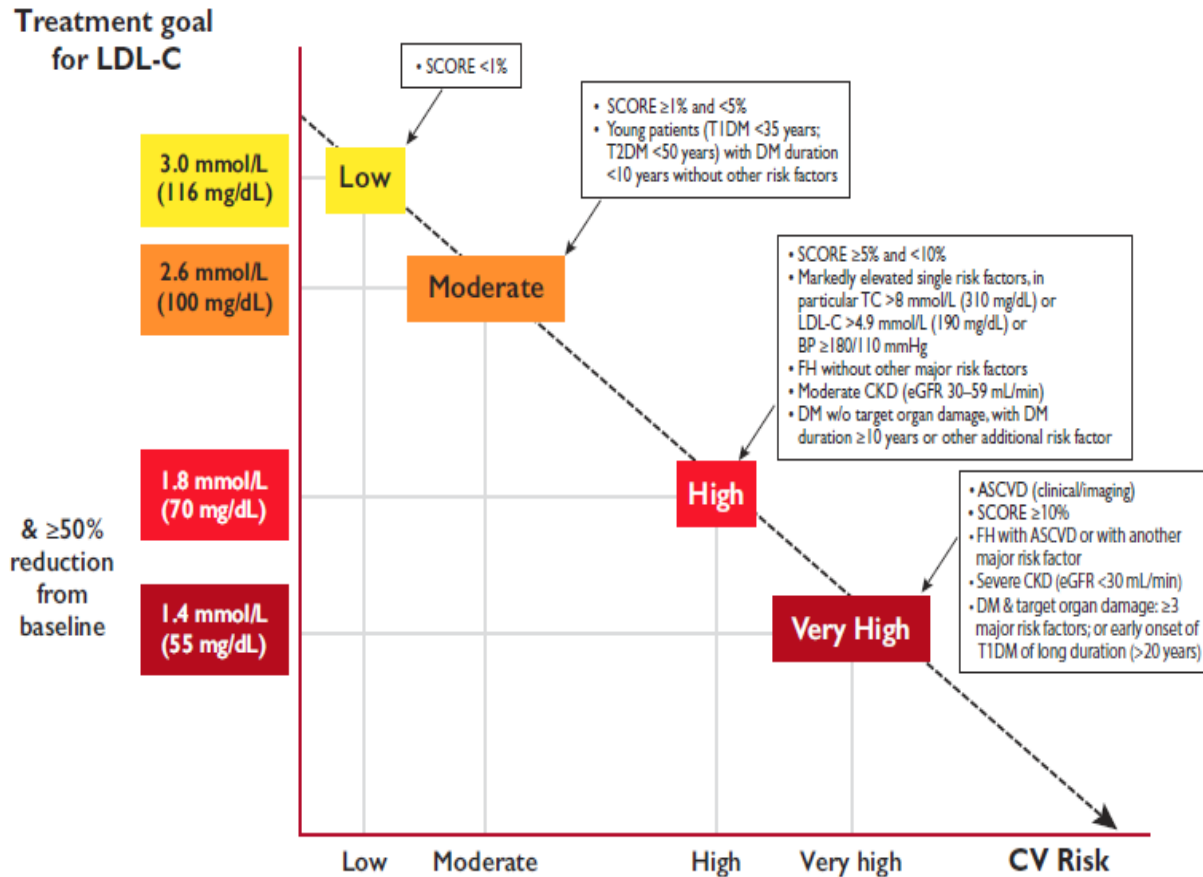
HR for 1.85 vs 0.36 mmol/L LDL-C reduction: **0.77 (95% CI 0.70 - 0.84)**

Etude de registre Suédois (40 607 pts post SCA): plus la réduction immédiate du LDL-c est importante, meilleure est la survie et survie sans événements. Le quartile de population avec une **baisse du LDL-c > 70 mg/dL** a la meilleure protection.

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)

Les recommandations actuelles

Recommandations ESC/EAS 2019: l'objectif de LDL-c varie selon le niveau de risque



	LDL-C reduction from baseline	LDL-C goal
Very high	≥ 50%	< 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) <i>For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years* < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL)</i>
High	≥ 50%	< 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL)
Moderate	—	< 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL)
Low	—	< 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL)

Risk

L'état des lieux : registres

- EuroPath (2018)
- Da Vinci (2017-2018)
- DYSIS II (2017)
- Etude d'observance

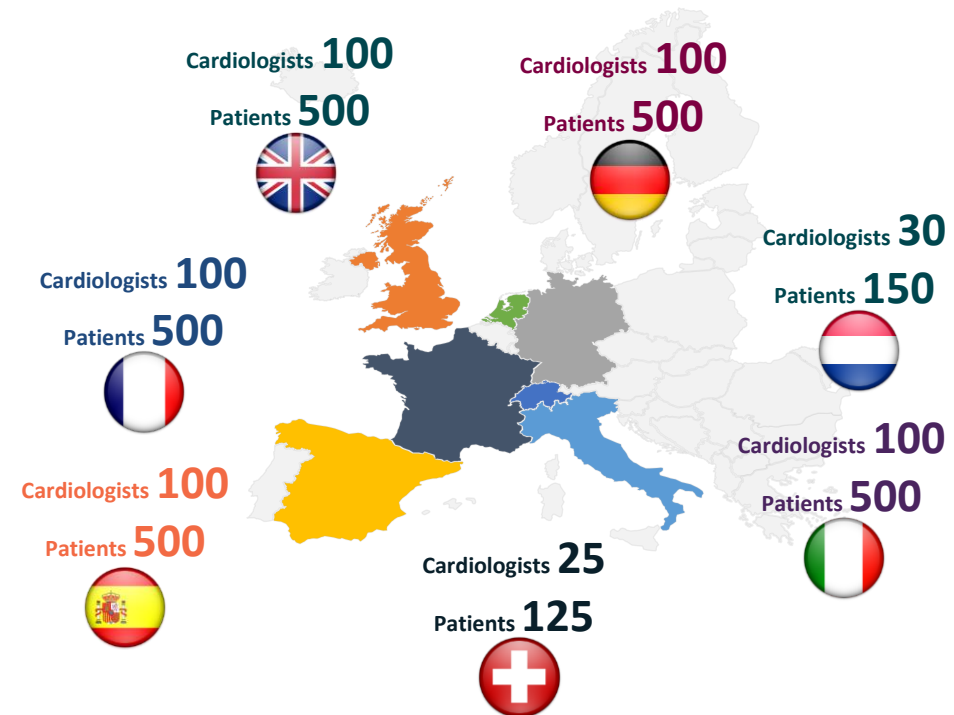


Total EU **physicians** sample:
n=555*

Interventional cardiologists**: n=127 (23%)
 General cardiologists: n=428 (77%)

Total EU **patients***** sample:
n=2775

Acute patient cases: n=940 (34%)
 Follow up patient cases: n=1835 (66%)



* 2% of total cardiologists across EU 7

** Interventional card and general card self defined by respondent

*** Data collected from Patient Record Forms (PRFs)

Data collected: April/May 2018

Enquête EUROPATH (2018)



Phase aigu SCA

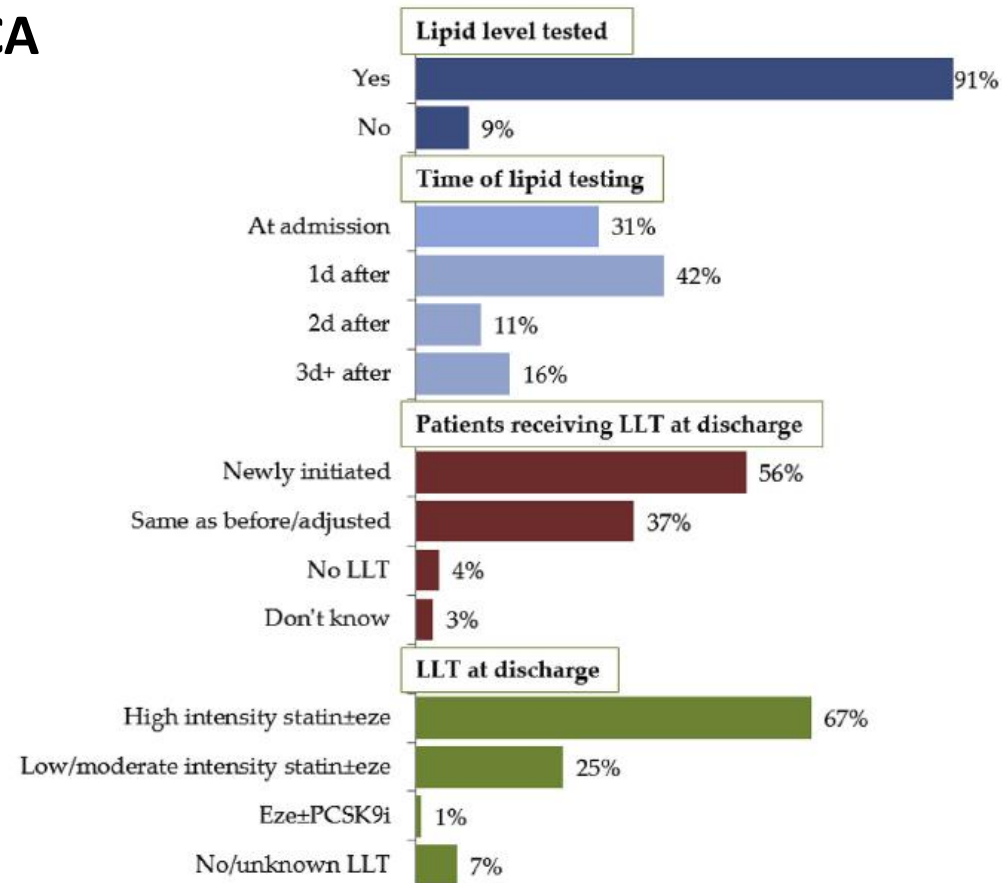


Fig. 1. Percentages of patients who had lipid levels tested and pharmacological approaches during acute phase. LLT: lipid-lowering therapy.

Enquête EUROPATH (2018)



Suivi du patient post-SCA

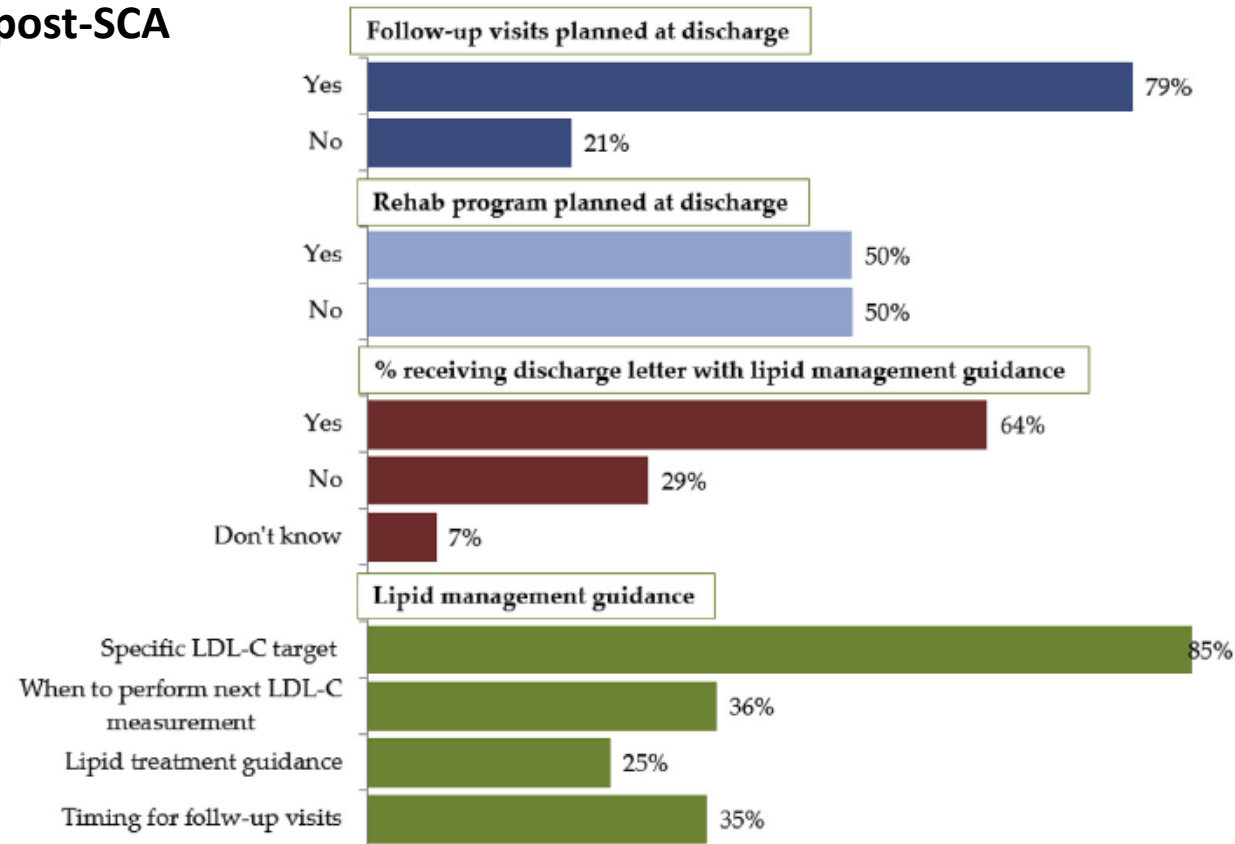


Fig. 2. Structured follow-up pathway: follow-up by physician, rehabilitation program, discharge letter with therapeutic targets and lipid management guidance.

DA VINCI (Europe – 2017-2018)



Critères de l'étude :

- **Principal** : atteinte des **objectifs ESC/EAS 2016**²
- **Secondaire** : utilisation des hypolipémiants (**type, dose, fréquence, combinaison**)
- **Critère Posthoc** : atteinte des **objectifs ESC/EAS 2019**³

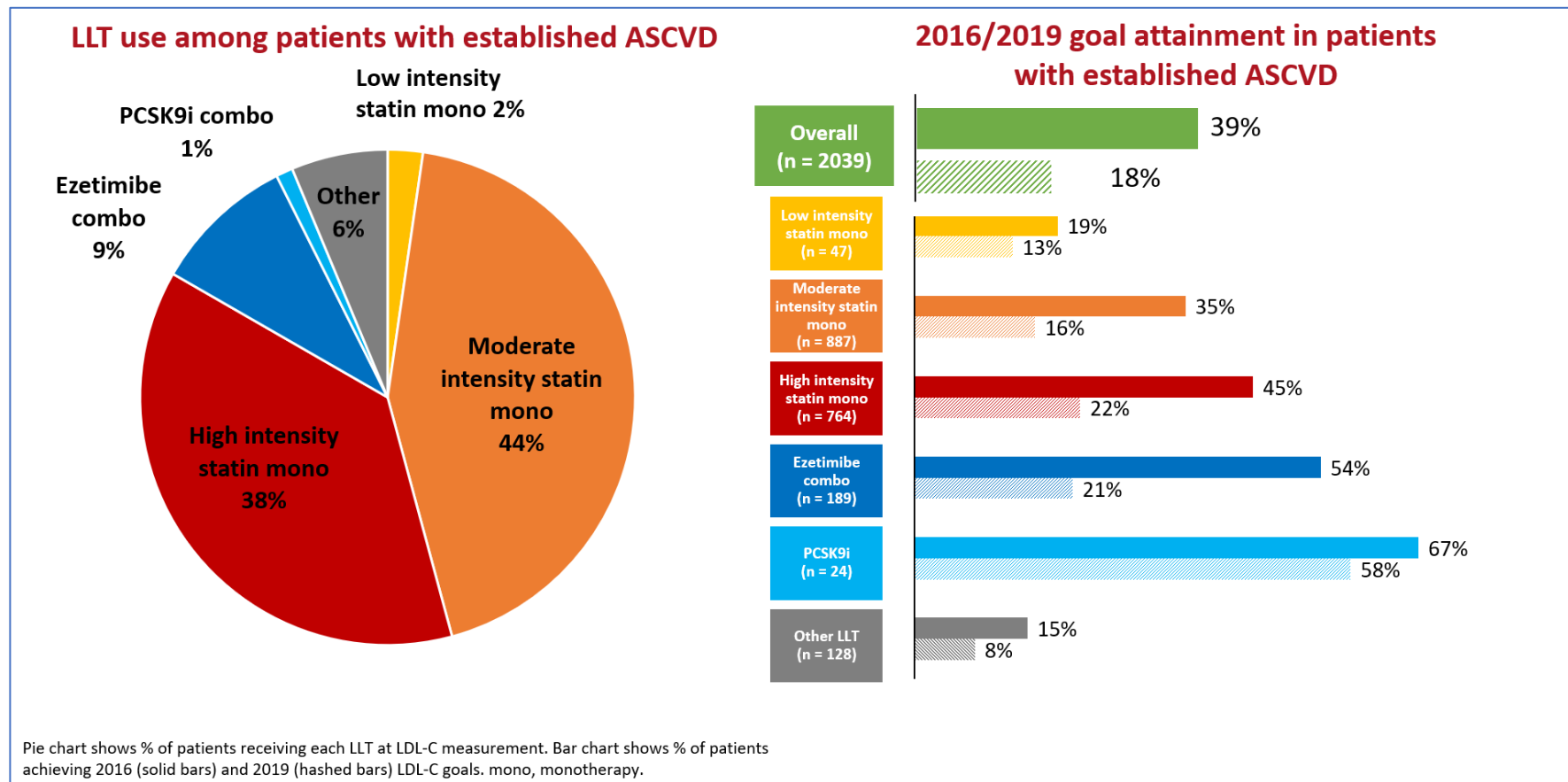
Population :

- n = **5888** patients
 - **3000** en prévention primaire
 - **2888** en prévention secondaire (=très haut RCV)
- Age moyen = 65ans
- **5% d'HF**
- 70% d'HTA et 39% de diabétique
- Majorité de patients à **risque CV modéré**

Niveaux de risque	OBJECTIF CIBLE DE LDL-C		
	2016	2019	
TRÈS ÉLEVÉ	1 B < 0,7 g/l (1,8 mmol/l) OU > 50 % du taux initial si LDL-C compris entre 0,7 et 1,35 g/l (1,8 et 3,5 mmol/l)	< 0,55 g/l (1,4 mmol/l) ET > 50 % de réduction du taux initial de LDL-C	1 A
ÉLEVÉ	1 B < 1g/l (2,6 mmol/l) OU > 50 % du taux initial si LDL-C compris entre 1 et 2 g/l (2,6 et 5,2 mmol/l)	< 0,7 g/l (1,8 mmol/l) ET > 50 % de réduction du taux initial de LDL-C	1 A
MODÉRÉ	Ila C < 1,15 g/l (3 mmol/l)	< 1 g/l (2,6 mmol/l)	Ila A
BAS	Ila C < 1,15 g/l (3 mmol/l)	< 1,15 g/l (3 mmol/l)	Ilb A

¹Ray, K. K.(2020). EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care : the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020. DOI : [10.1093/eurjpc/zwaa047](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047)
²2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. DOI : [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272)
³2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. DOI : [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455)

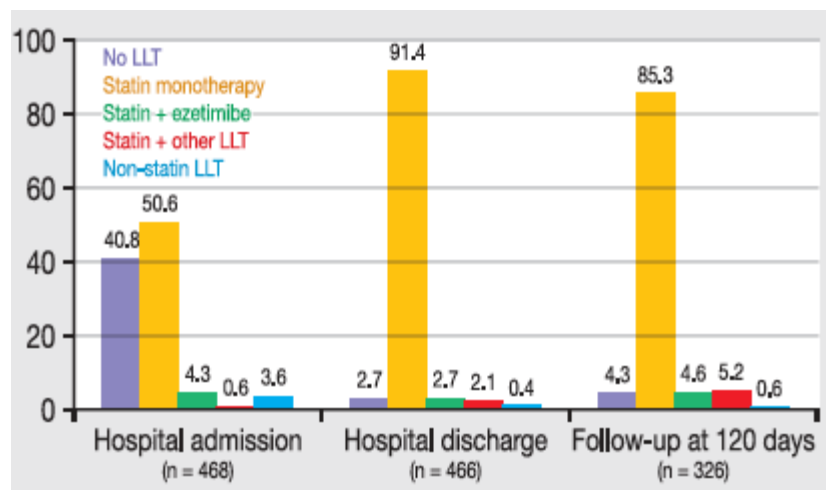
DA VINCI: la cible recommandée est atteinte pour seulement 18% des patients



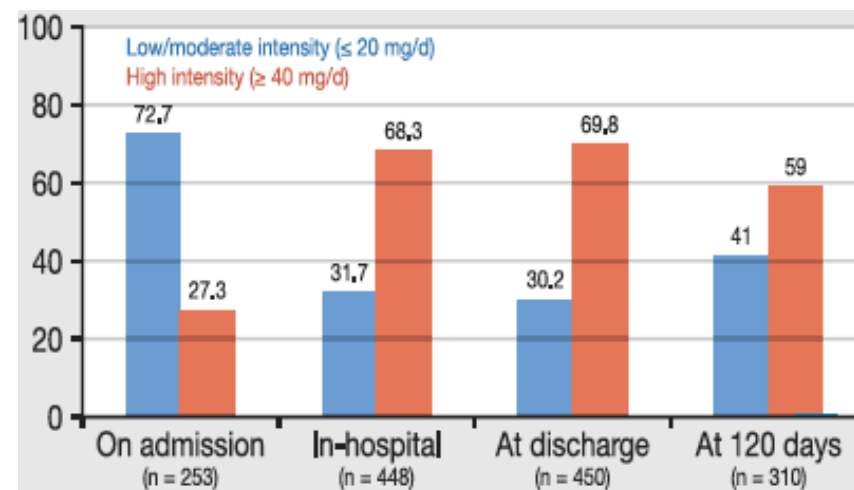
Modalités de prise en charge en France : étude observationnelle DYSIS II

468 patients avec SCA dont 277 (59,2 %) sous hypolipémiant à l'admission à l'hôpital

- Statines chez 96,6 % des patients à la sortie et 95,1 % à 120 jours.
- A 120 jours, , 50,6 % à l'objectif de LDL < 0,70 g/L



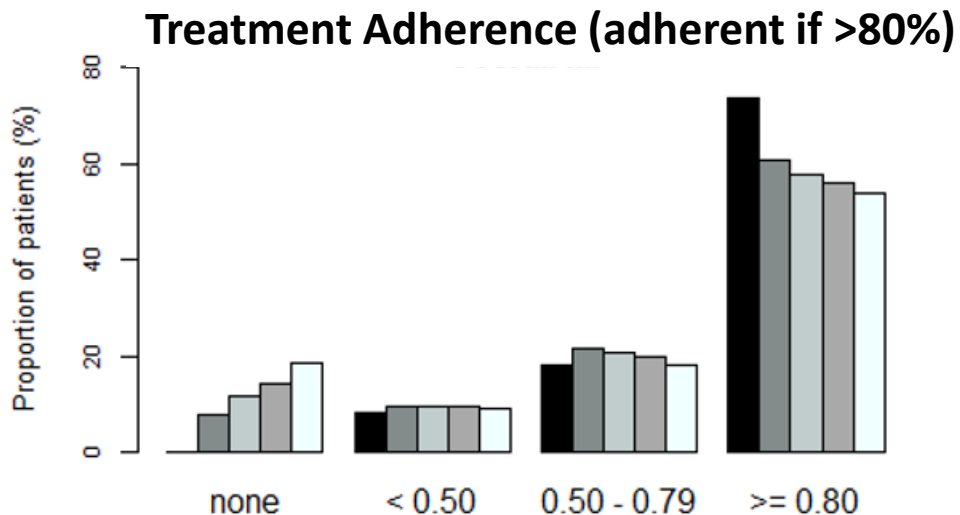
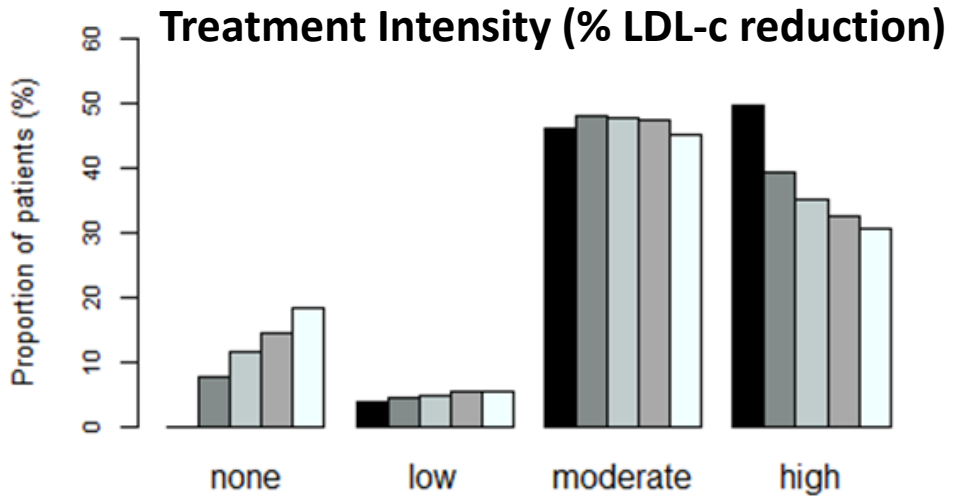
Traitement hypolipémiant



Intensité du traitement par statine

Observance au traitement à long terme

■ Index year ■ Year 2 ■ Year 3 ■ Year 4 ■ Year 5



Durant le suivi, l'exposition au traitement peut se calculer comme le produit intensité x adhérence.

Etude sur la population française post infarctus (base SNDS): 164 565 IdM , suivis 5 ans

- **Baisse en intensité:** forte intensité passe de **50% à 30%** à 5 ans
- **Baisse en adhérence:** adhérence (=>80% des jours couverts) passe de **75% à 45 %** à 5 ans
- **Pour 10%** de baisse du produit Intensité x Adhérence => **15% d'augmentation du risque**

Enseignements des registres

- Les patients ne sont pas traités initialement de façon optimale
- Même en cas d'association statines haute intensité-ezetimibe on reste très en deçà des objectifs
- Les adaptations précoces ne sont pas réalisées : planification du suivi
- Problème d'observance sur le long terme : problème vraisemblable de tolérance

Les solutions pour parvenir rapidement aux objectifs de LDLc

- Statine haute intensité d'emblée +/- ezetimibe en fonction du taux de LDL-c de base
- Suivi planifié avec stratégie d'incrémentation bien définie
- Utilisation des inhibiteurs de PCSK9 deuxième ligne ou 1ere ligne dans certains cas ?

Statine post-SCA et baisse attendue du LDL-c selon la stratégie hypolipémiante

Recommendations	Class	Level
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk	I	A

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%

Recommandations ESC dans les SCA : statines haute intensité d'emblée et incrémentation rapide de la stratégie

Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients with acute coronary syndromes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In all ACS patients without any contraindication or definite history of intolerance, it is recommended that high-dose statin therapy is initiated or continued as early as possible, regardless of initial LDL-C values. ^{438,440,442}	I	A
Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS to determine whether a reduction of ≥50% from baseline and goal levels of LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) have been achieved. Safety issues need to be assessed at this time and statin treatment doses adapted accordingly.	IIa	C

Depuis 2011, recommandation de Classe 1A pour **statines de forte intensité, dès 1-4^{ème} jour**, quel que soit le niveau de LDL-c basal

If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks with the maximally tolerated statin dose, combination with ezetimibe is recommended. ³³	I	B
If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks despite maximal tolerated statin therapy and ezetimibe, the addition of a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{119,120}	I	B
In patients with confirmed statin intolerance or in patients in whom a statin is contraindicated, ezetimibe should be considered.	IIa	C
For patients who present with an ACS and whose LDL-C levels are not at goal despite already taking a maximally tolerated statin dose and ezetimibe, the addition of a PCSK9 inhibitor early after the event (during hospitalization for the ACS event if possible) should be considered.	IIa	C

ACS = acute coronary syndrome; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;

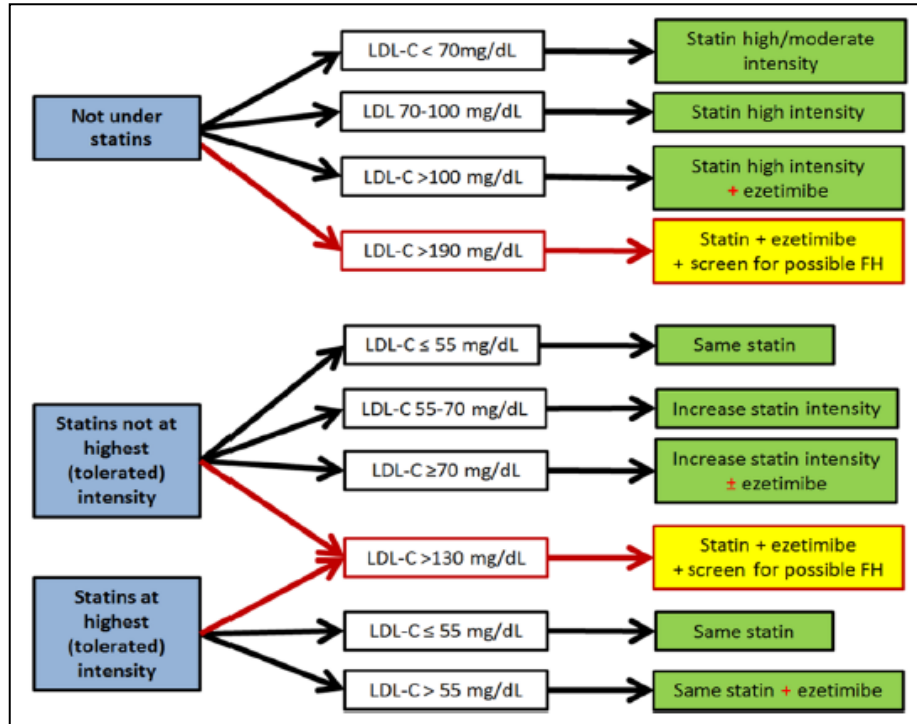
PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Statine Haute Intensité + Ezetimibe :

- pour les patients déjà sous statine post-SCA avec LDL-C $\geq 0,7\text{g/L}$
- pour les patients naïfs de statines post-SCA avec LDL-C $\geq 1\text{g/L}$



A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome

Le "consensus Français" en 2017: adapter la prescription pour obtenir un LDL-c < 55mg/dL et baisse de plus de 50% du LDL-c basal
 Revient à prescrire **statines forte intensité à tous les patients avec ezétimibe dès que le LDL-c basal est >100mg/dL .**



Figure 1. Geographical representation of the affiliations of the French Group.

Task force EAS 2021 : Prise en charge pratique patient à très haut risque CV

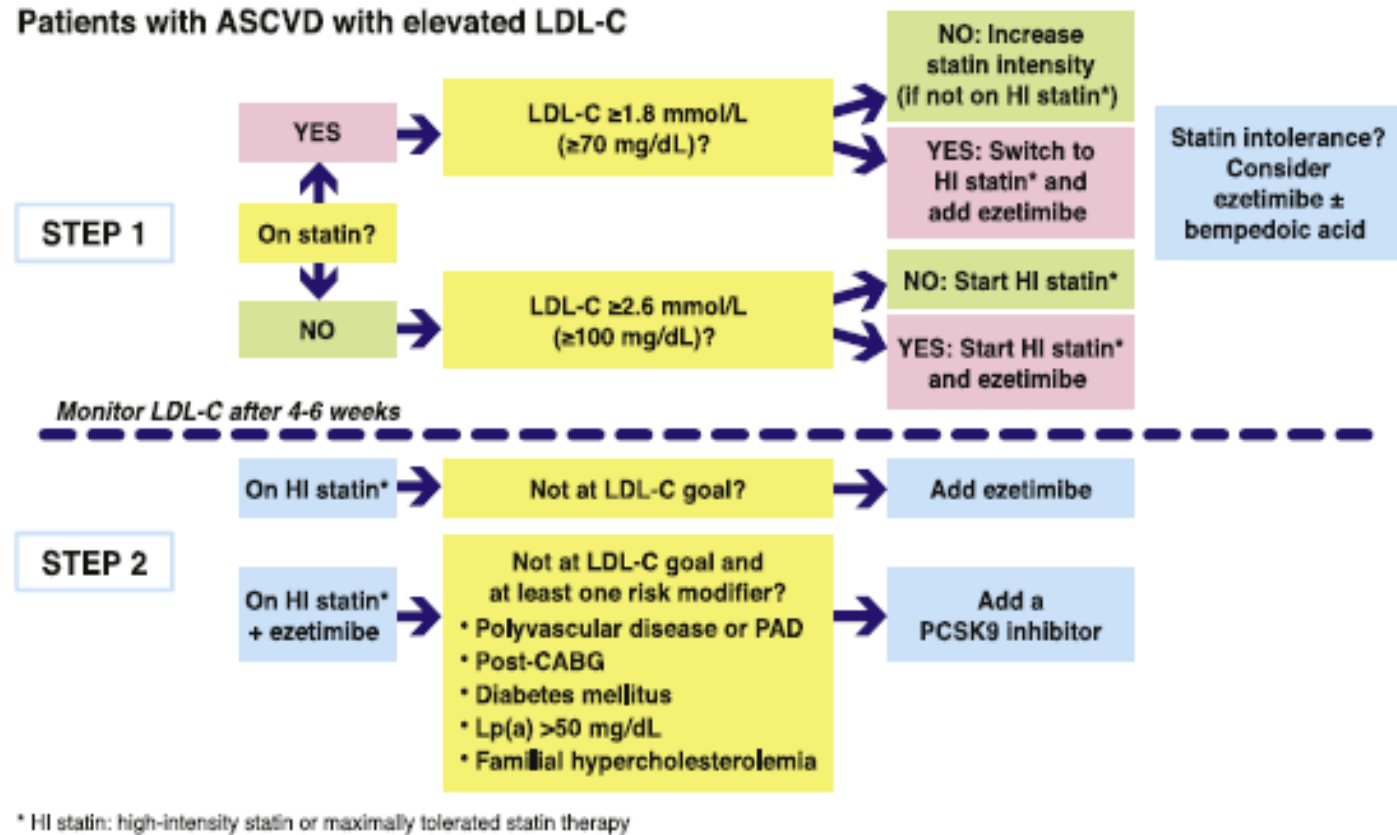


Fig. 1. Algorithm for managing high LDL-C levels in ASCVD patients.

CABG: coronary artery bypass graft; FH: familial hypercholesterolaemia; HI: high-intensity; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a): lipoprotein(a); PAD: peripheral artery disease.

Cette optimisation permet d'atteindre l'objectif dans 50% des cas

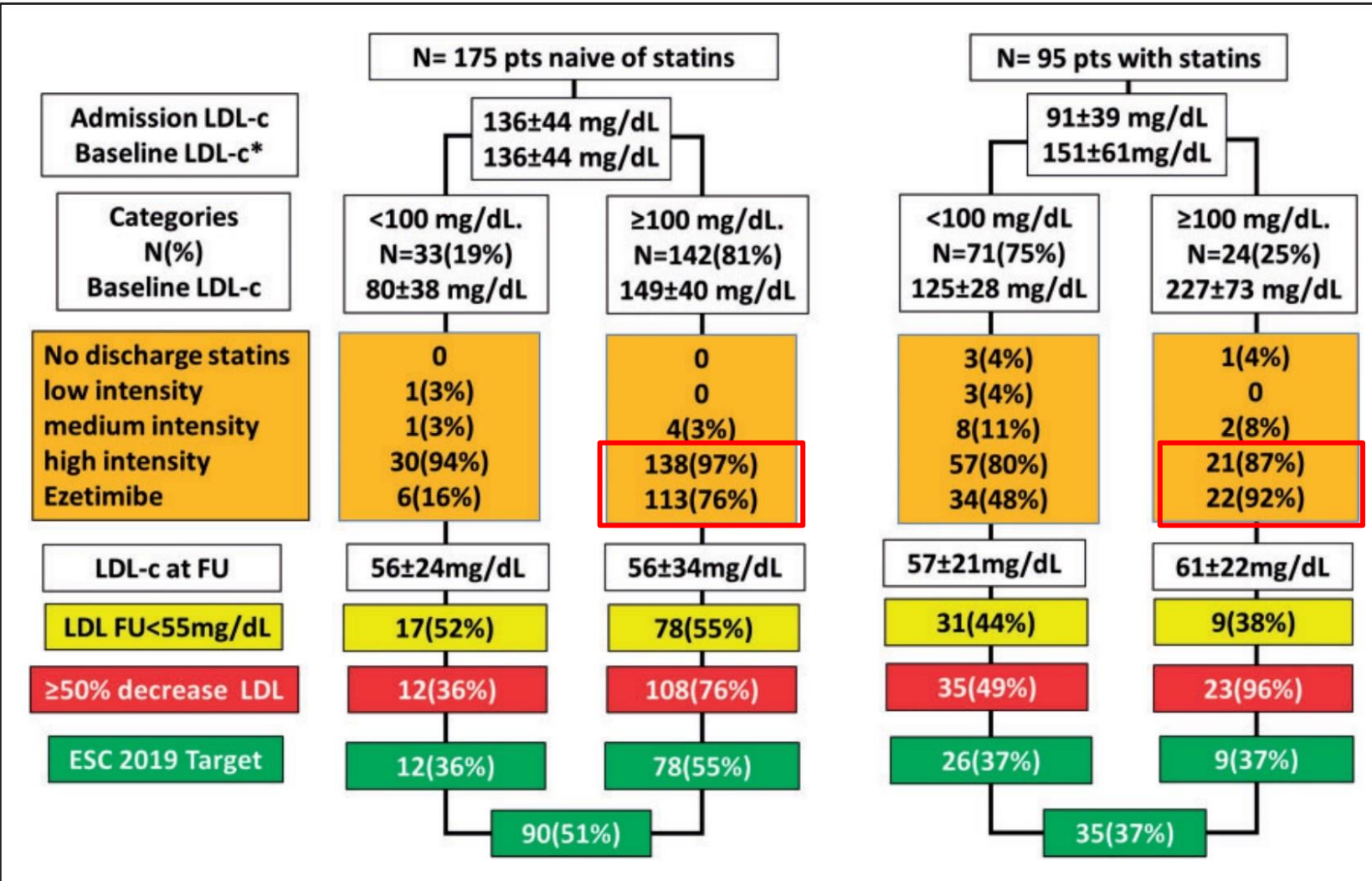


Figure 1. Attainment of the European Society of Cardiology guidelines targets, according to pre-treatment and baseline low-density lipoprotein cholesterol. LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; pts: patients; FU: follow-up.*Back-calculated based on admission LDL-c and intensity of prior treatment in patients under statin therapy at admission.

L'association statine à forte dose + ézétimibe débutée

- si LDL > 1g/L en l'absence de statine
- si LDL > 0,7 g/L sous statine

Permet d'obtenir un LDL < 0,55 g/L chez 50% des patients

Permet d'atteindre les objectifs de l'ESC chez 46% des patients

Recommandations ESC dans les SCA : statines haute intensité d'emblée et incrémentation rapide de la stratégie

Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients with acute coronary syndromes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In all ACS patients without any contraindication or definite history of intolerance, it is recommended that high-dose statin therapy is initiated or continued as early as possible, regardless of initial LDL-C values. ^{438,440,442}	I	A
Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS to determine whether a reduction of ≥50% from baseline and goal levels of LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) have been achieved. Safety issues need to be assessed at this time and statin treatment doses adapted accordingly.	IIa	C

If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks with the maximally tolerated statin dose, combination with ezetimibe is recommended. ³³	I	B
If the LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks despite maximal tolerated statin therapy and ezetimibe, the addition of a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{119,120}	I	B
In patients with confirmed statin intolerance or in patients in whom a statin is contraindicated, ezetimibe should be considered.	IIa	C
For patients who present with an ACS and whose LDL-C levels are not at goal, despite already taking a maximally tolerated statin dose and ezetimibe, the addition of a PCSK9 inhibitor early after the event (during hospitalization for the ACS event if possible) should be considered.	IIa	C

ACS = acute coronary syndrome; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;

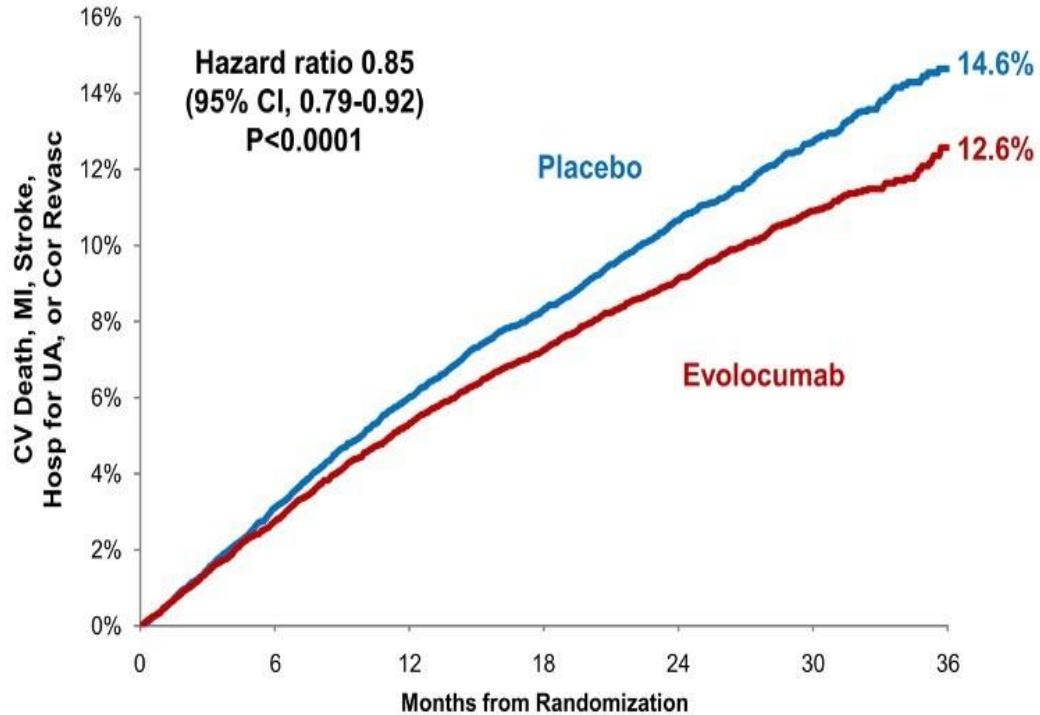
PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

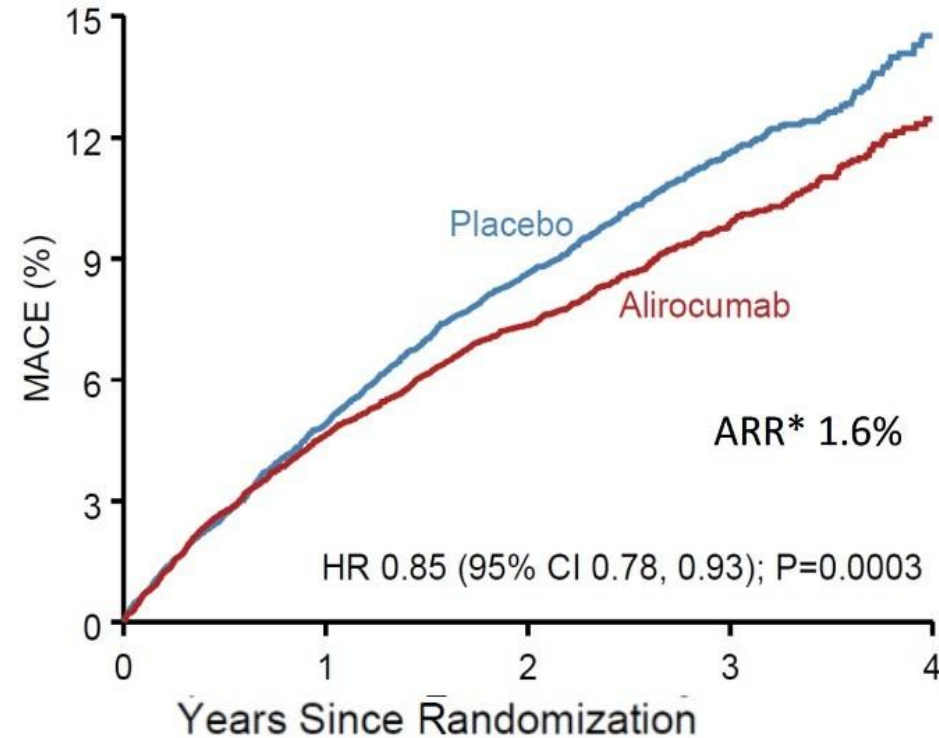
Nouvelles stratégies de baisse du LDL en ajout aux statines

Risk reduction



FOURIER outcome **Evolocumab** vs placebo in secondary prevention pts

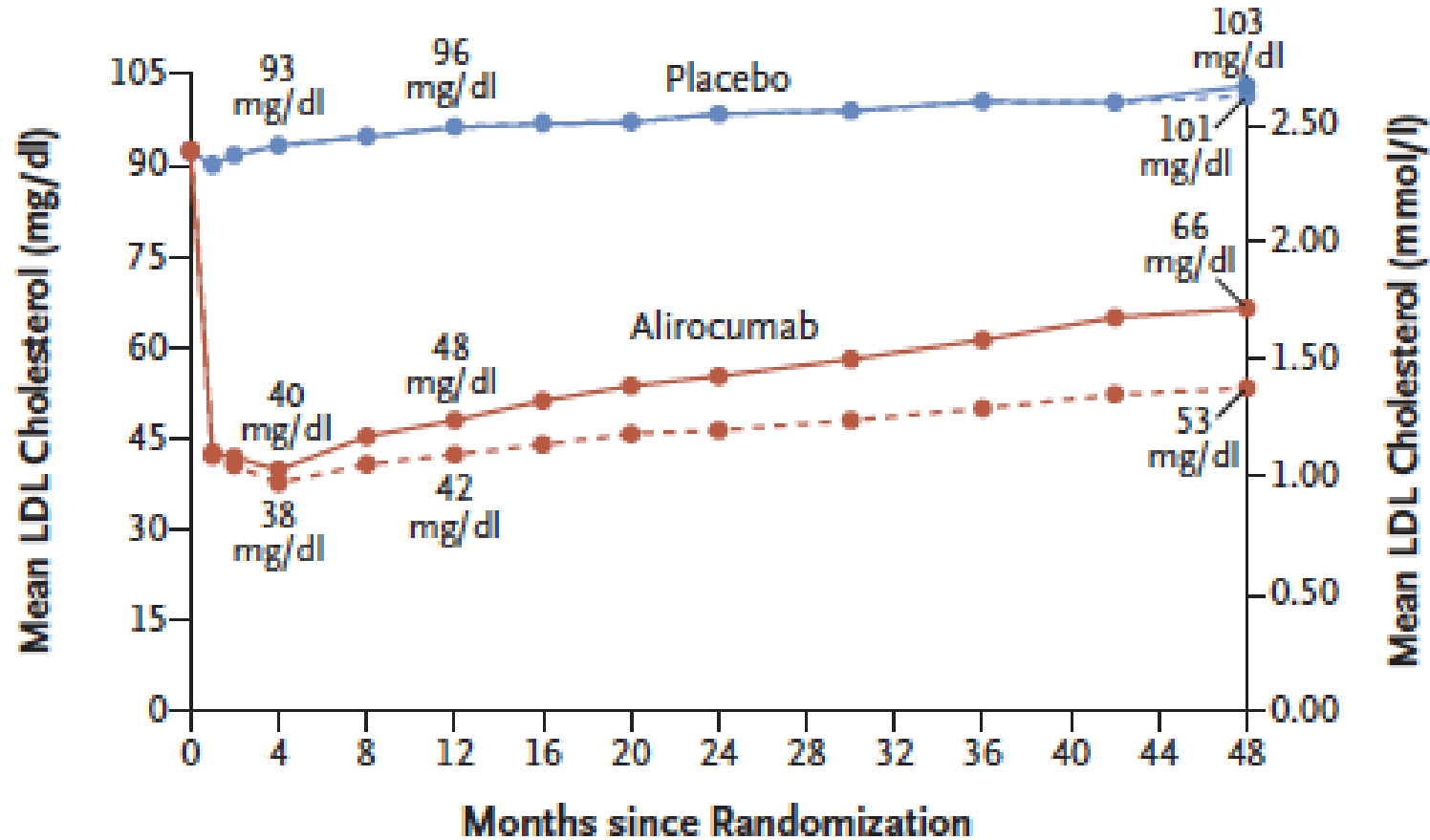
Sabatine MS NEJM 2017



ODYSSEY outcome **Alirocumab** vs placebo in post MI (<1 year) pts

Schwartz GG NEJM 2018

Niveaux de LDLc pendant l'étude Odyssey

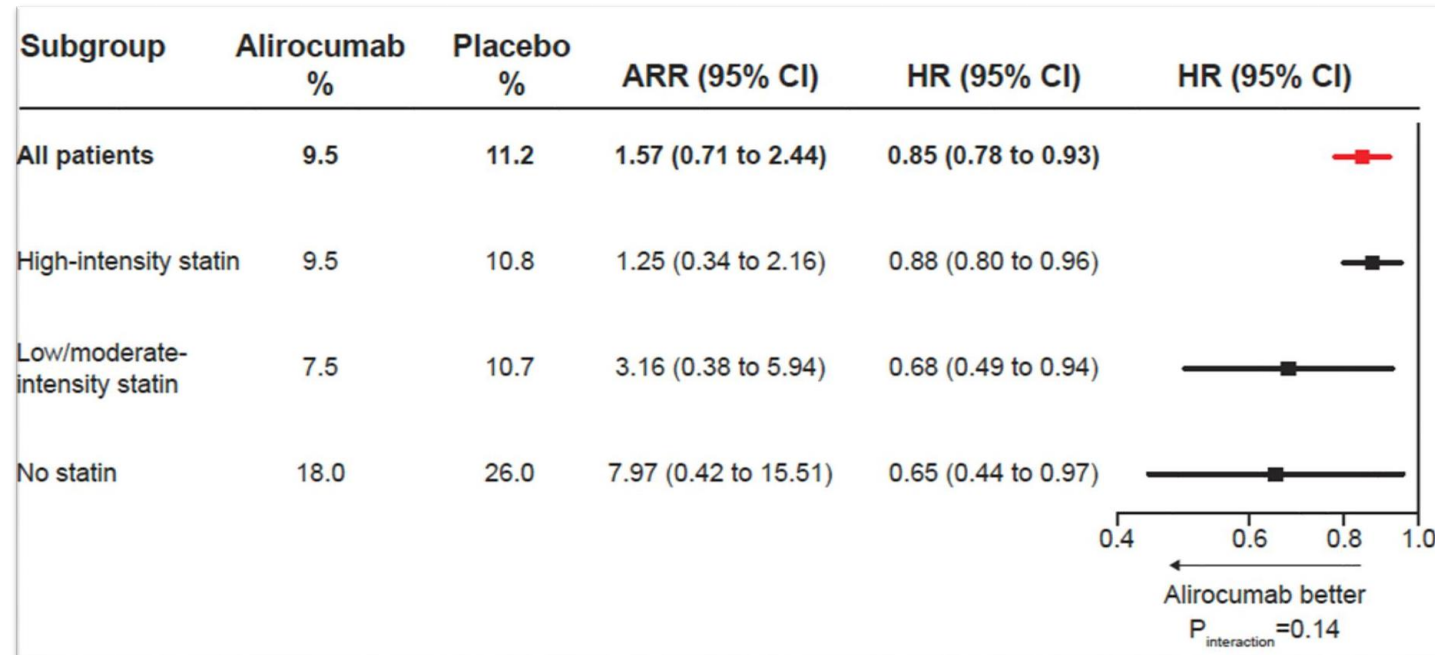


Tolérance du traitement dans Odyssey

Table 3. Adverse Events and Laboratory Abnormalities.

Variable	Alirocumab (N=9451)	Placebo (N=9443)
Adverse events — no. (%)		
Any adverse event	7165 (75.8)	7282 (77.1)
Serious adverse event	2202 (23.3)	2350 (24.9)
Adverse event that led to death	181 (1.9)	222 (2.4)
Adverse event that led to discontinuation of the trial regimen	343 (3.6)	324 (3.4)
Local injection-site reaction	360 (3.8)	203 (2.1)
General allergic reaction	748 (7.9)	736 (7.8)
Diabetes worsening or diabetic complication among patients with diabetes at baseline — no./total no. (%)	506/2688 (18.8)	583/2747 (21.2)
New-onset diabetes among patients without diabetes at baseline — no./total no. (%)*	648/6763 (9.6)	676/6696 (10.1)
Neurocognitive disorder	143 (1.5)	167 (1.8)
Hepatic disorder	500 (5.3)	534 (5.7)
Cataracts	120 (1.3)	134 (1.4)
Hemorrhagic stroke, adjudicated	9 (<0.1)	16 (0.2)
Laboratory abnormalities at any time — no./total no. (%)		
Alanine aminotransferase >3 times upper limit of normal range	212/9369 (2.3)	228/9341 (2.4)
Aspartate aminotransferase >3 times upper limit of normal range	160/9367 (1.7)	166/9338 (1.8)
Total bilirubin >2 times upper limit of normal range	61/9368 (0.7)	78/9341 (0.8)
Creatine kinase >10 times upper limit of normal range	46/9369 (0.5)	48/9338 (0.5)
Antidrug antibodies†	67/9091 (0.7)	32/9097 (0.4)
Neutralizing antidrug antibodies	43/9091 (0.5)	6/9097 (<0.1)

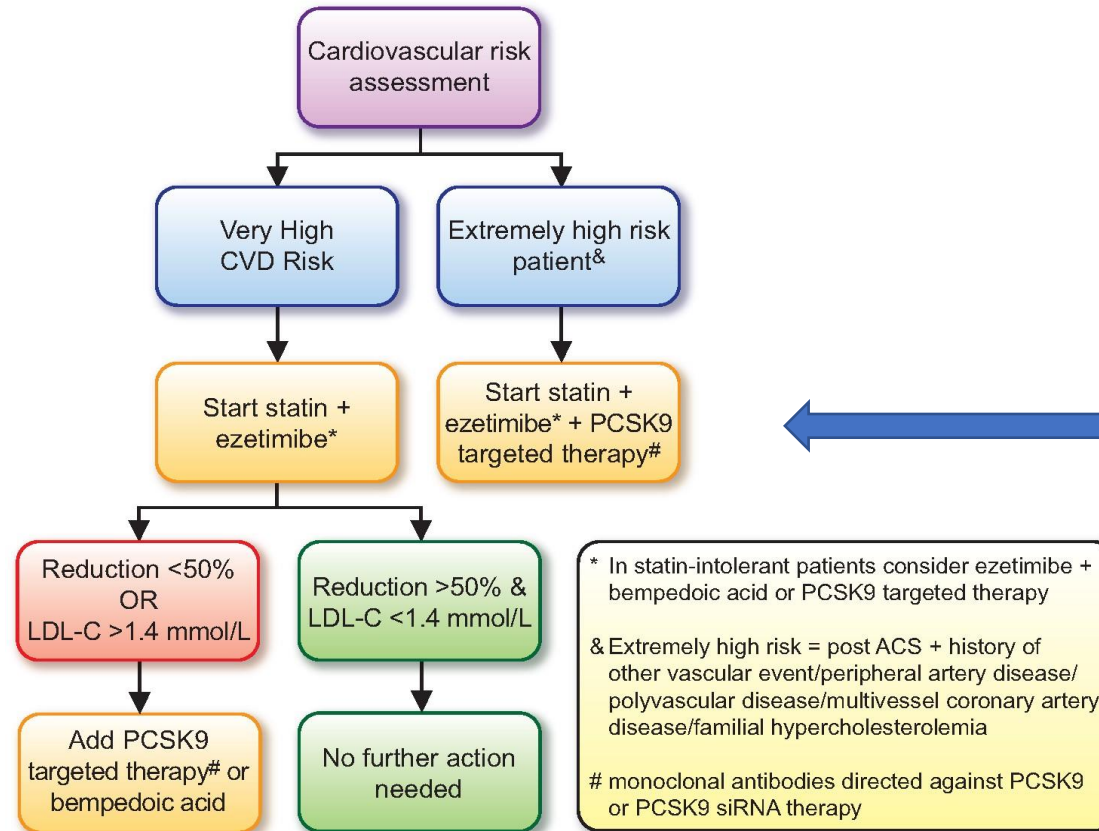
Clinical benefit of alirocumab consistent regardless of background statin intensity in ODYSSEY OUTCOMES



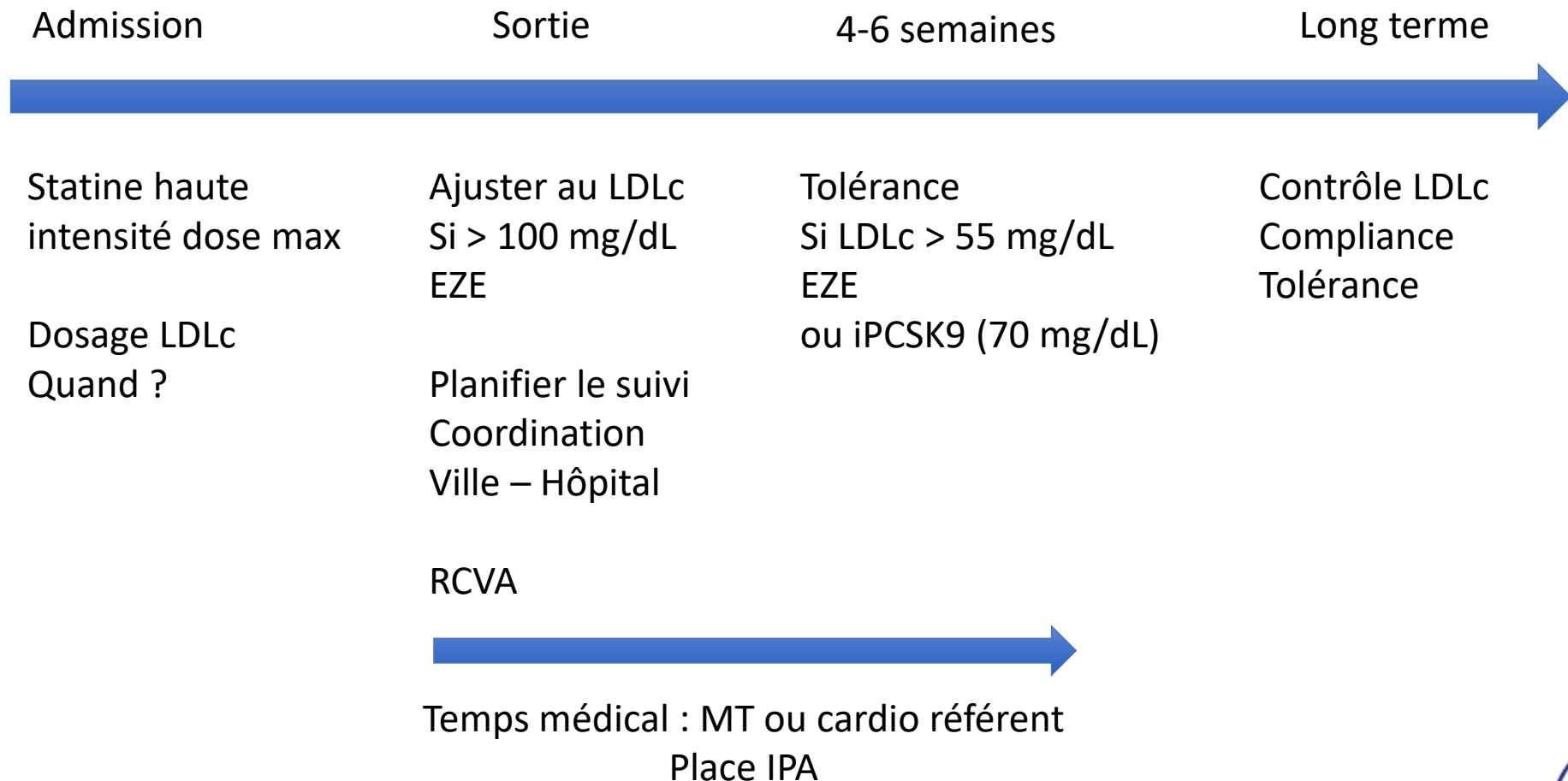
Diaz R et al. *Eur J Prev Cardiol* 2020

Combinaison statine haute intensité / EZE de 1ere intention chez les patients à très haut risque

Combinaison lipid-lowering therapy as first line strategy in very high-risk patients



En pratique gestion du LDLc dans les SCA



Conclusions

- Le taux de LDLc est un élément important du pronostic après un SCA
- Pour atteindre le plus rapidement l'objectif de 0,55 g/L il faut
 - Un traitement de 1ere intention d'emblée « agressif » adapté au taux de LDLc basal
 - Une planification du suivi et des stratégies d'escalade thérapeutique
- L'association statine haute intensité – ezetimibe ne permet souvent pas d'atteindre ces objectifs
- L'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 en deuxième ligne, et en particulier de l'alirocumab dans ce contexte de post-SCA, est déterminante pour améliorer le pronostic (efficacité / profil de tolérance)
- Utilisation de première ligne ?
 - Patients déjà sous statine-eze et LDLc en dehors des objectifs
 - Patients intolérants aux statines