

BASI : quel scénario après un SCA ?
Comment atteindre les objectifs de LDL-c ?

François SCHIELE,
Université de Franche Comté
CHU de Besançon

Research grant : GlaxoSmithKline, St Jude Medical, Sanofi-Aventis, Servier, Daiichi-Sankyo/Lilly.

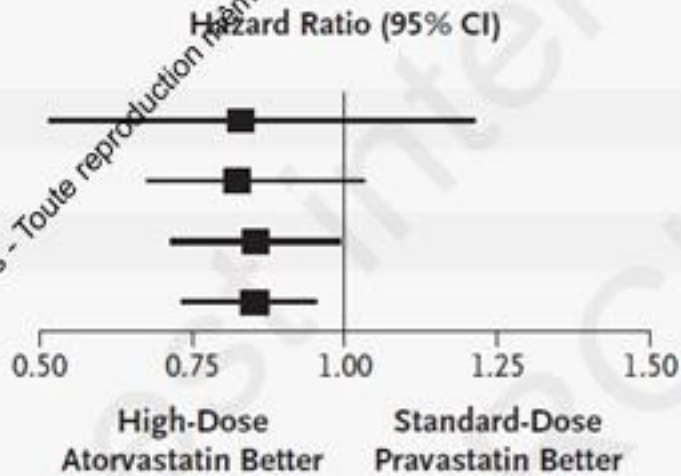
Speaker : Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, The Medicines Company, Astra
Zeneca, Amgen, MSD.

Consulting : Sanofi, Astra Zeneca, Lilly, Amgen, Daiichi-Sankyo, MSD

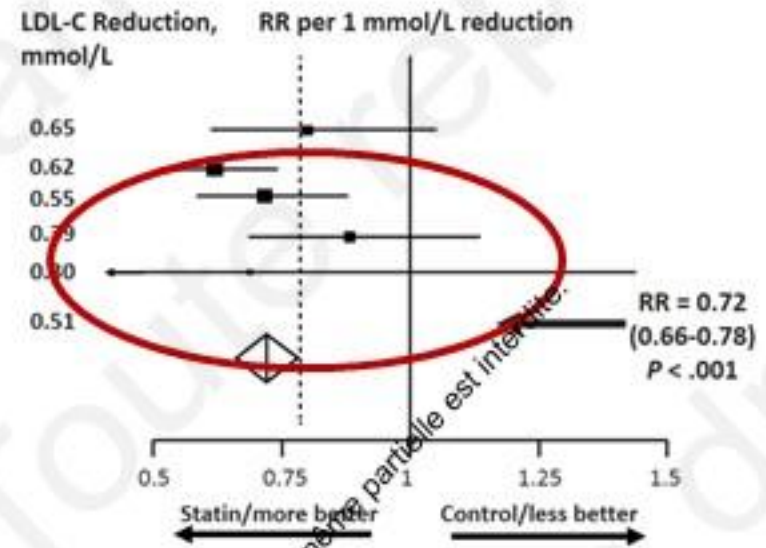
Faut-il une statine « forte intensité » en urgence ?

Censoring Time

30 Days
90 Days
180 Days
End of follow-up



More vs less statin
PROVE-IT
TNT
IDEAL
SEARCH
A to Z
Subtotal



© Cannon *N Engl J Med* 2004;350:1495-504

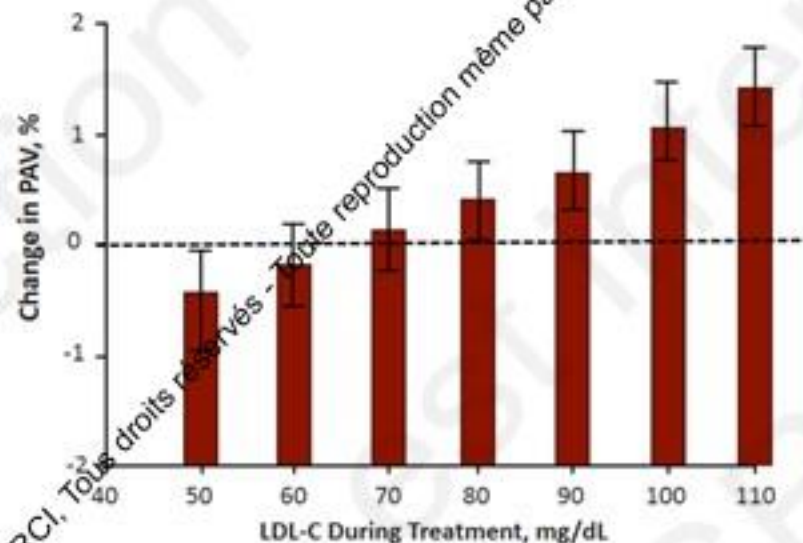
CTC Collaboration *Lancet* 2010;376:1670-81

It is recommended to start high-intensity statin therapy as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long term.



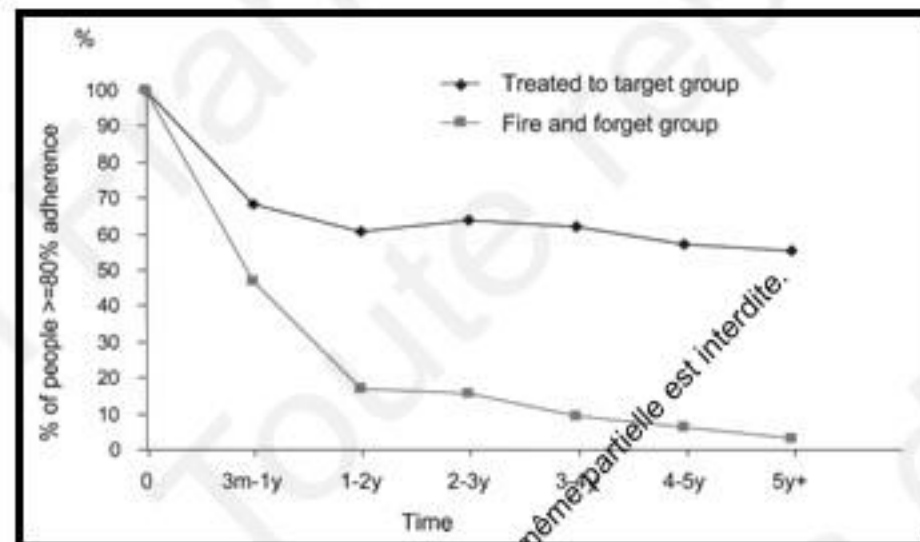
Roffi NSTE-ACS ESC Guidelines. *Eur Heart J* 2015

Faut-il une cible de LDL-C ?



Méta-analyse avec >4000 pts soumis à une mesure de progression de plaque coronaire par IVUS, sous différents type de traitements. Résultat: lower is better jusqu'à un **LDL-C 50mg/dL durant le FU**

Nicholls *JAMA* 2007;297:499-508



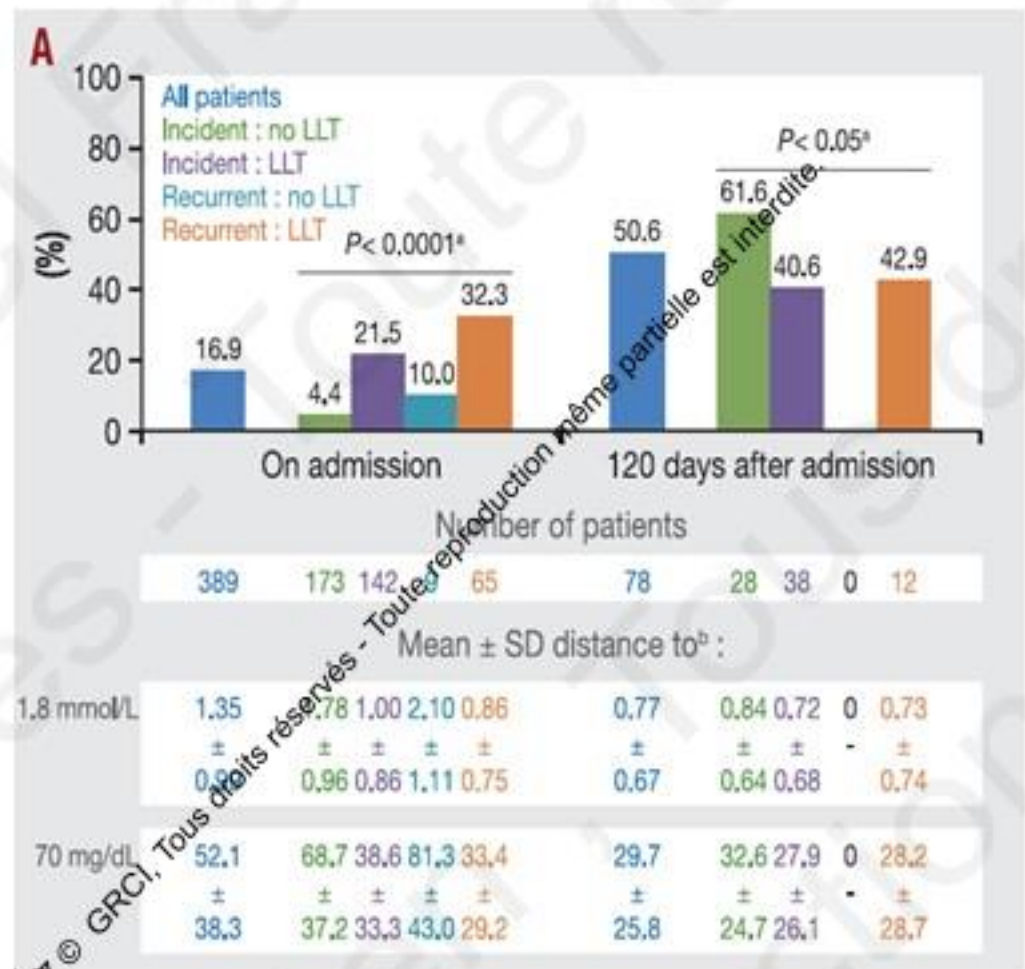
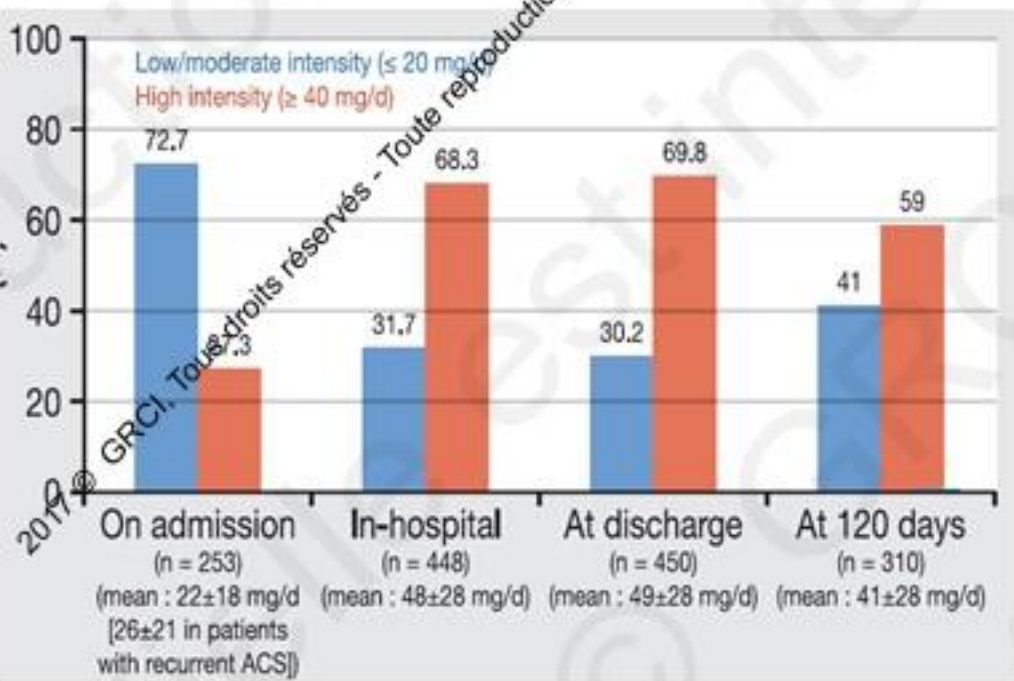
Impact de l'utilisation d'une cible (Treat to target) par rapport à une stratégie sans cible (Fire and Forget)

Wei *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 385-92

Situation en France: DYSIS II-ACS

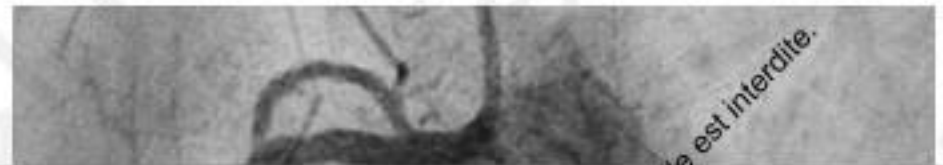
Traitements LL, pts SCA, 448/468 (96%)
des patients sous LLT à la sortie!

En moyenne, 50.6% des pts à la cible.

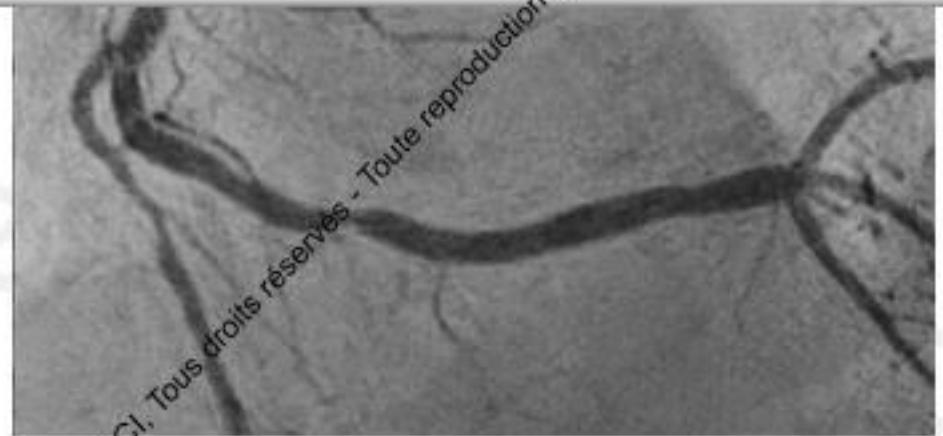
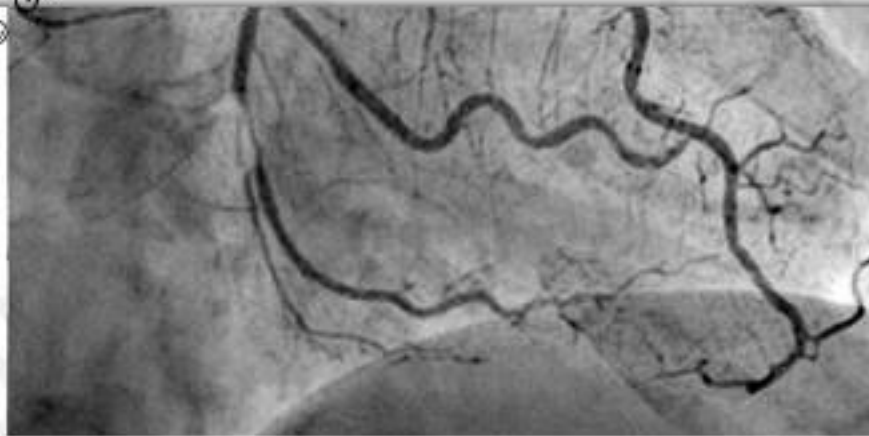


Prescription « agressive »

Femme, 71 ans, admission en urgence pour STEMI
Diabète depuis 5 ans, tabagisme interrompu (50 PA),
ECG: ST sus décalé en inférieure
LDL à l'admission: 135mg/dL, sans traitement
Revascularisation Cx et CD, suites simples



FEMINISME : 0 mg par jour,
- T 10/80 (le LDL à l'admission est de 1,35 g/litre sans traitement ce qui rend très peu probable la possibilité d'atteindre une cible inférieure à 0,7 g avec la statine forte intense seule).



2017 © GRCI

2017 © GRCI

1) Statine forte intensité et atteindre une cible: LDL-C<0.7

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

HAS: dyslipidémies stratégies et prise en charge: <http://www.has-sante.fr/portail/>

Lipid lowering therapies		
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^a as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,376,382}	I	A
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A

Isaacs STEMI ESC Guidelines Eur Heart J 2017

2017 © GRCI, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

2) Statine forte intensité et atteindre une cible: LDL-C < 0.7 ou >50% de baisse de la valeur basale

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

In patients at VERY HIGH CV risk ^a , an LDL-C goal of 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^a is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B
---	---	---

Piepoli Prevention ESC Guidelines Eur Heart J 2016

HAS: dyslipidémies stratégies et prise en charge: <http://www.has-sante.fr/portail/>

Lipid lowering therapies		
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^a as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,370,371}	I	A
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A

Ibanez STEMI ESC Guidelines Eur Heart J 2017

2017 © GRCI, Tous droits réservés

3) Statine forte intensité et atteindre une cible: LDL-C < 0.7 ou >50% de baisse de la valeur basale et optimiser le traitement avant la sortie

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

In patients at VERY HIGH CV risk ^a , an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^a is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B
--	---	---

Piepoli Prevention ESC Guidelines Eur Heart J 2016

HAS: dyslipidémies: stratégies et prise en charge: <http://www.has-sante.fr/portail/>

Lipid lowering therapies	Class ^a	Level ^b
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^c as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,376,382}	I	A
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A

Recommendation	Class ^a	Level ^b
It is recommended to implement strategies for prevention in CVD patients, including lifestyle changes, risk factor management and pharmacological optimization, after an acute event before hospital discharge to lower risk of mortality and morbidity.	I	A

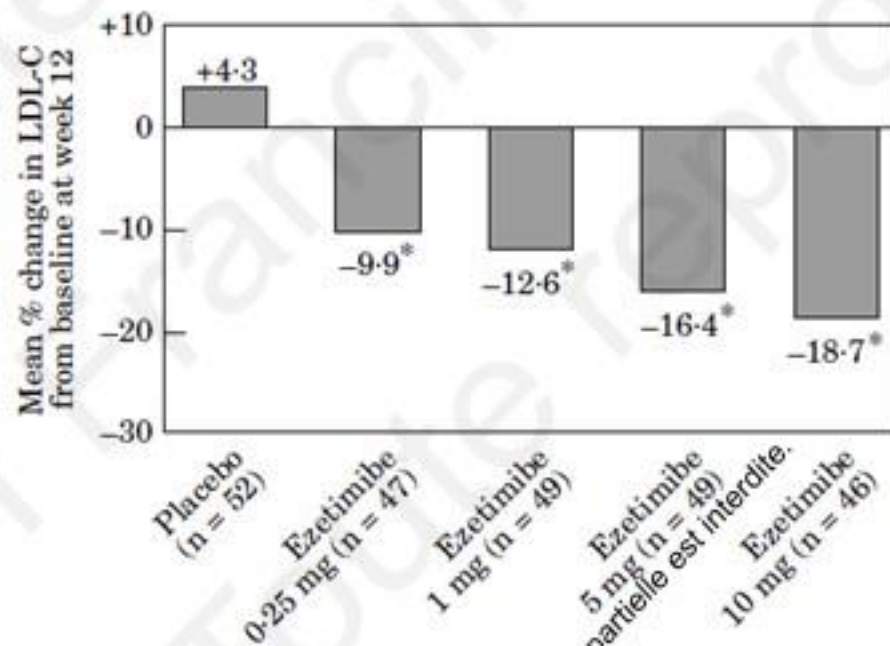
Piepoli Prevention ESC Guidelines Eur Heart J 2016

Ischaemic STEMI ESC Guidelines Eur Heart J 2017

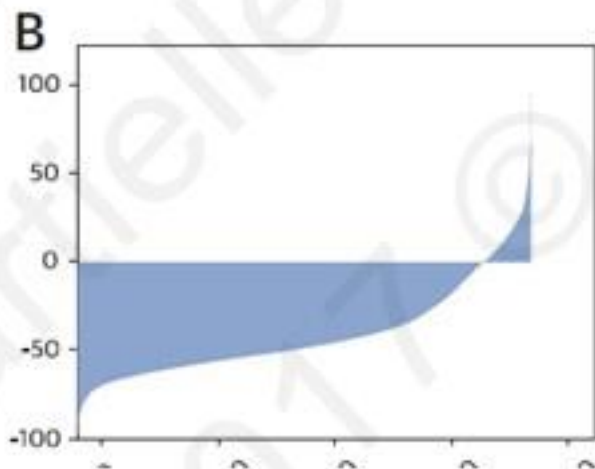
2017 © GRCI, Tous droits réservés

4) Avec un LDL-C de 1.35g/L, la cible: LDL-C<0.7 g/L peut-elle être atteinte ?

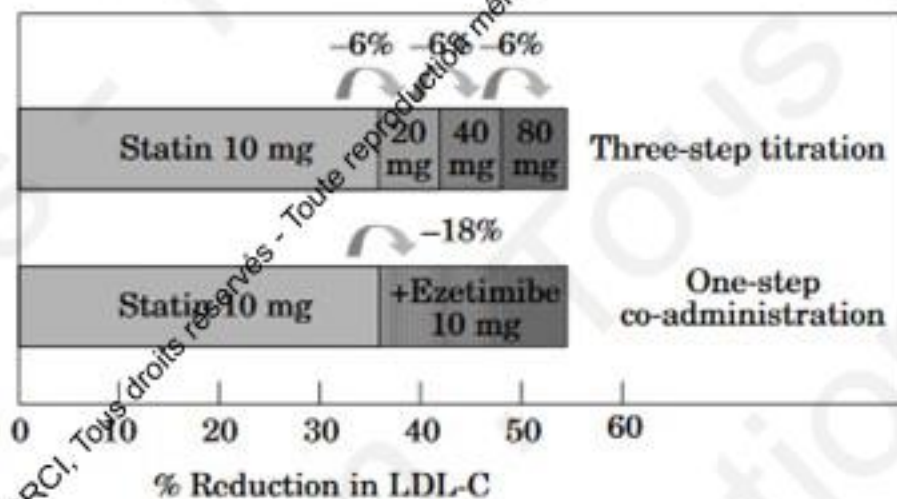
Low-intensity statin therapy	Moderate-intensity statin therapy	High-intensity statin therapy
Anticipated LDL-C reduction with daily dose <30%	30 to <50%	≥50%
Statin and dose		
Simvastatin 10 mg	Atorvastatin 10–20 mg	Atorvastatin 40–80 mg
Pravastatin 10–20 mg	Rosuvastatin 5–10 mg	Rosuvastatin 20–40 mg
Lovastatin 20 mg	Simvastatin 20–40 mg	
Fluvastatin 20–40 mg	Pravastatin 40–80 mg	
Pitavastatin 1 mg	Lovastatin 40 mg	
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg twice daily	
	Pitavastatin 2–4 mg	



Nordrehaug *Eur Heart J*, 2016

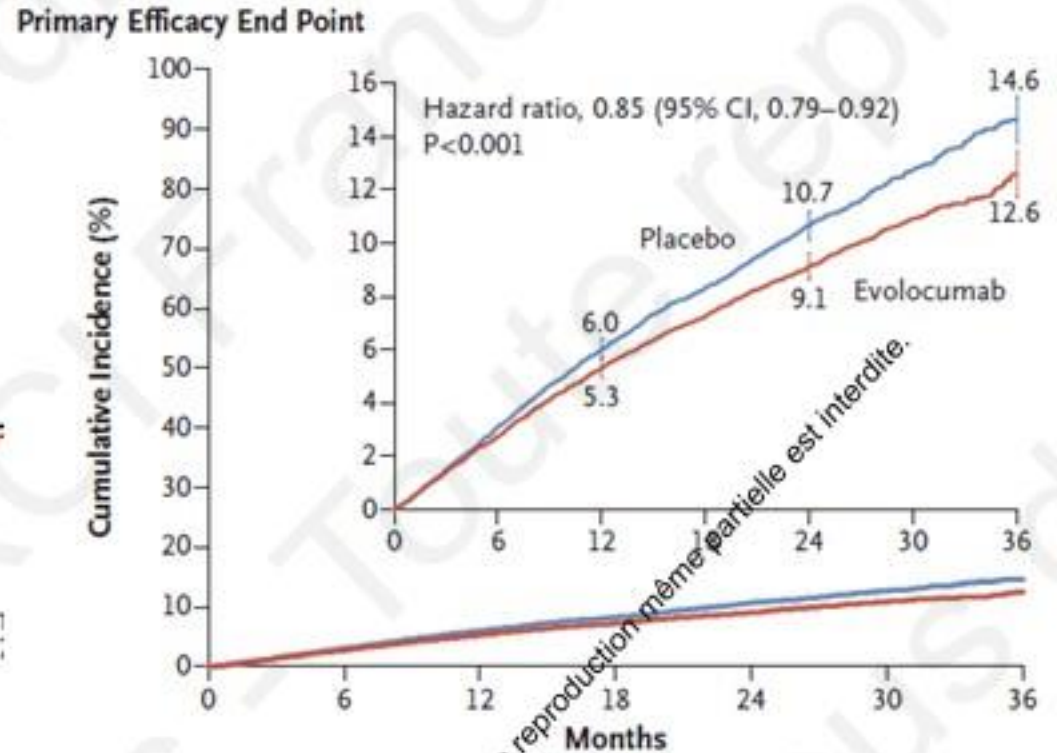
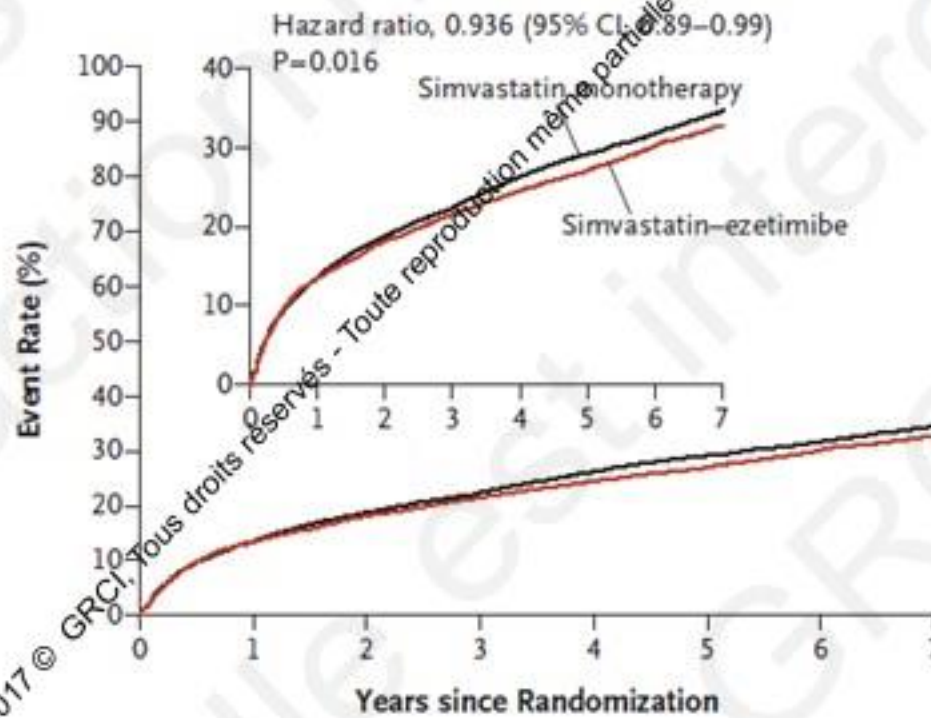


Boekholdt *JACC* 2014;64:46594



Stein *Eur Heart J Supplements* 2001;3:E11–E16

5) LDL-C < 70 mg/dL: quelle valeur de LDL-C faut-il cibler ? 69, 54 ou 30 mg/dL?



Cannon N Engl J Med 2015; 372:2387-2397.

Sabatine FOURIER NEJM 2017

Etude Improve-it: bénéfique démontré sur décès-infarctus-AVC si on a un LDL = 0.54 g/L par rapport à 0.69 g/L

Etude FOURIER: bénéfique sur décès-infarctus-AVC si on a un LDL = 0.30 g/L par rapport à 0.91 g/L

2017 © GRCI, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

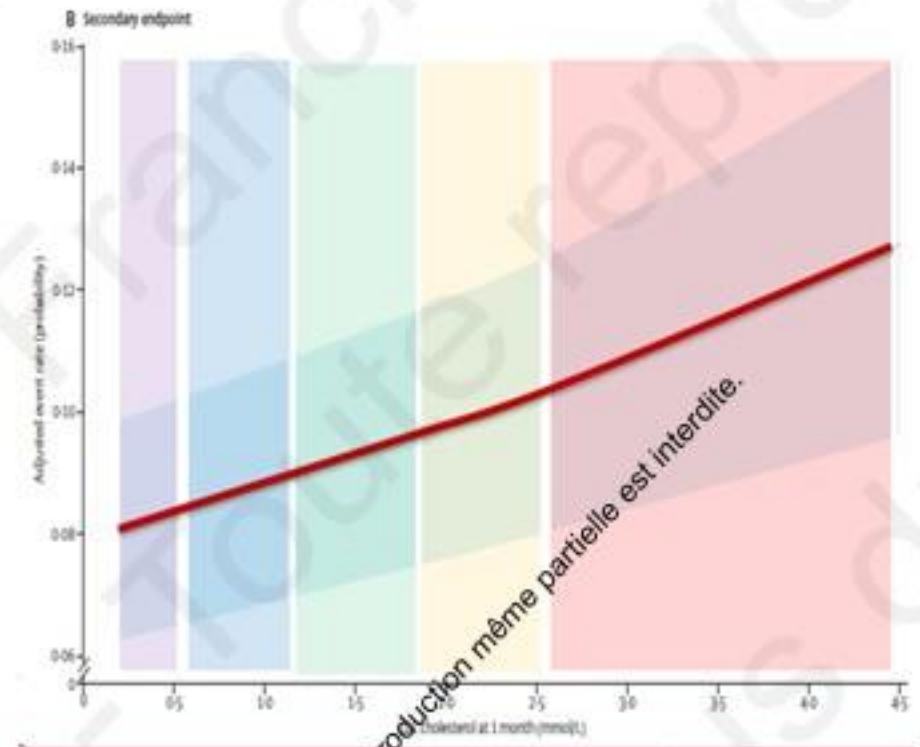
2017 © GRCI, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

6) LDL-C < 70 mg/dL: quelle valeur de LDL-C faut-il cibler ?



Boekholdt JACC 2014;64:465-94

Relation linéaire entre la réduction des critères cliniques et la valeur de LDL-c sous traitement se poursuit en dessous de 70mg/dL



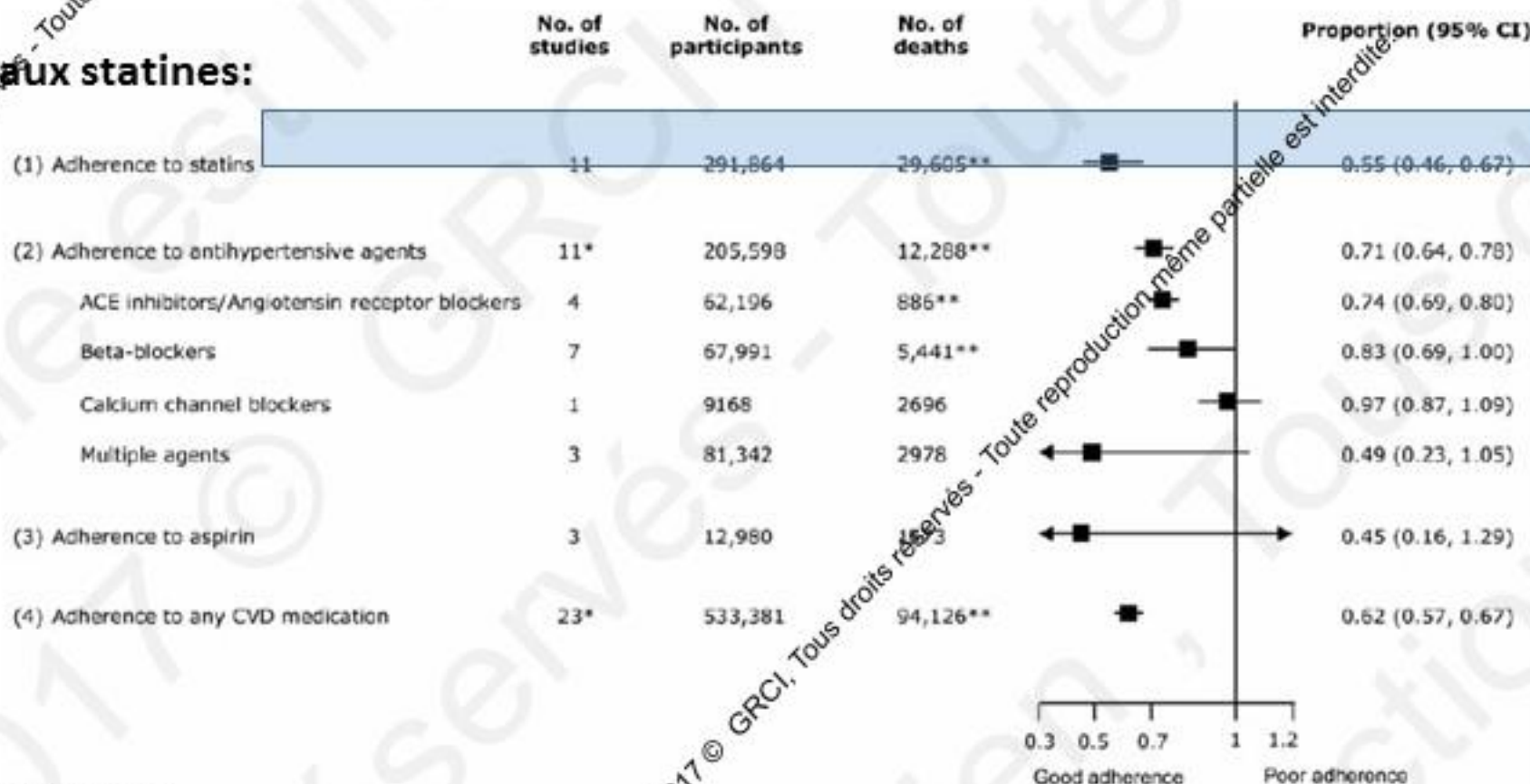
Giugliano Lancet Aout 2017

Relation linéaire entre la réduction des critères cliniques et la valeur de LDL-c sous traitement se poursuit en dessous de 20 mg/dL

7) Maintien du traitement dans le temps

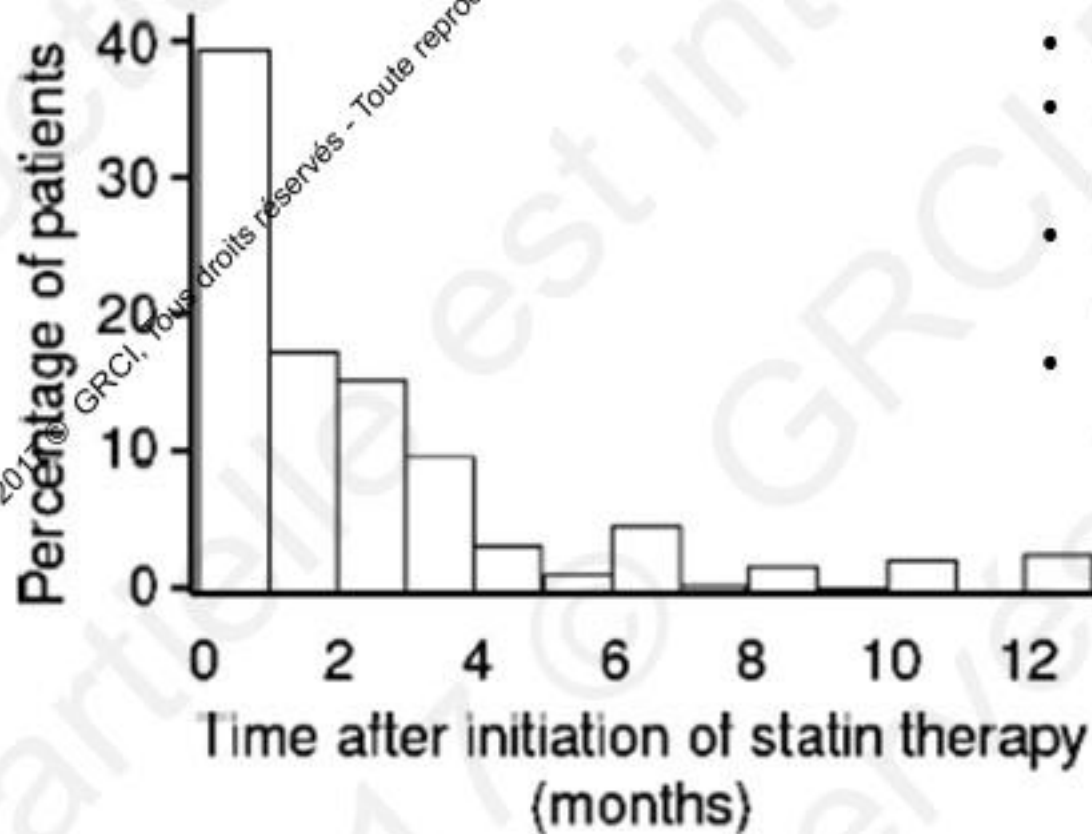
Goal-Inhibiting Statin Resistance (GISR): compliance. Méta-analyse sur 1,9 millions de patients (44 études): l'adhérence aux statines est associée à une baisse des événements cardiovasculaires (OR=0.85) et de la mortalité (OR=0.55). L'impact de la non-adhérence au traitement semble plus important que pour les autres traitements de prévention.

**Adhérence aux statines:
55%**



8) Maintien du traitement dans le temps: tolérance

Goal-Inhibiting Statin Intolerance (GISI): Raisons fréquente de non complianc aux statines : Parmi les effets secondaires des statines, l'intolérance musculaire est la plus fréquente, environ 15-25%



- *Essai d'interruption*
- *Re-challenge avec plus faible dose,*
- *Re-challenge statine longue durée à raison de 2- 3/semaine*
- *Re-challenge autre molécule, Traitement non statines (ézétimibe)*
- *Traiter les symptômes musculaires : vit D/E*

9) Maintien du traitement dans le temps: « négative story »

STATINES, L'ILLUSION COÛTEUSE

« CHOLESTÉROL, LE GRAND BLUFF », UN DOCUMENTAIRE SUR ARTE À NE PAS MANQUER.



Recommander 6.3 K Partager

Un documentaire diffusé mardi 18 octobre 2016, et à nouveau le 28 novembre 2017 sur Arte raconte comment le cholestérol a été accusé d'être responsable des maladies cardiovasculaires pour le plus grand bénéfice des laboratoires pharmaceutiques et leurs statines.



ESC

European Society
of Cardiology

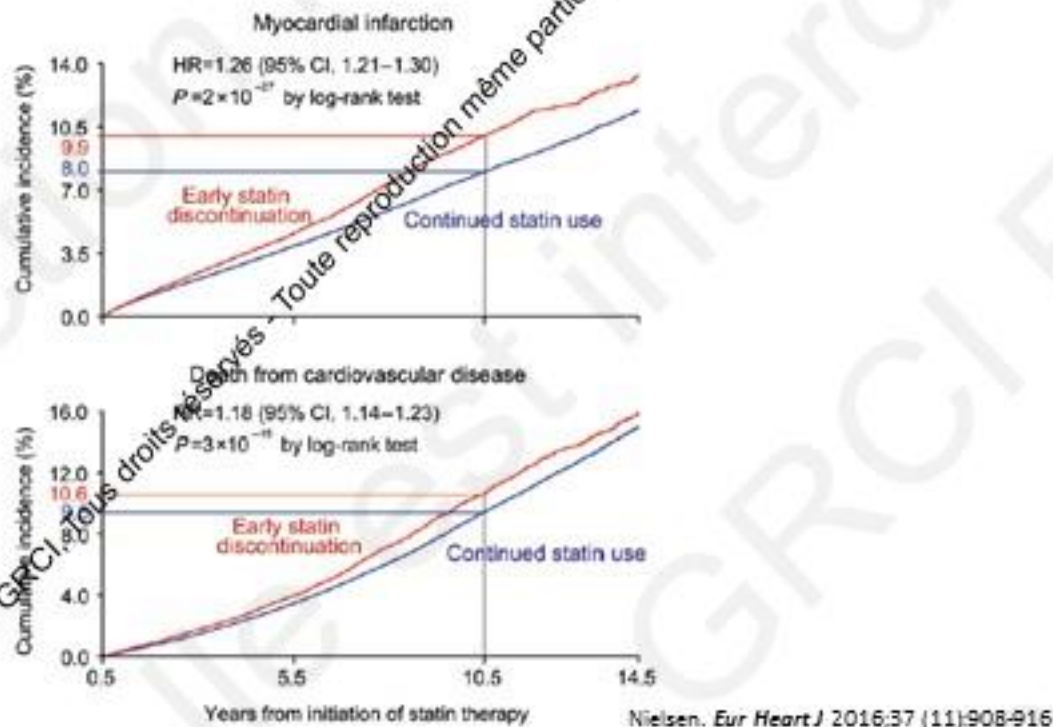
ESC Criticizes Dangerous Disinformation Campaign on Statins

Sophia Antipolis, 30 November 2017. The European Society of Cardiology (ESC) denounces the recent re-broadcast of a misinformed television programme questioning the relationship between blood cholesterol levels and cardiovascular disease. The programme was aired on the joint Franco-German public television network ARTE.

The programme encouraged physicians and patients to halt lipid-lowering treatments, including statins, and suggests that recommendations issued by scientific societies such as the ESC are inappropriate.

"This broadcast is dangerously irresponsible," said Fausto Pinto, immediate past president of the ESC. "After antibiotics, statins may have contributed more to prolonging life expectancy than any other type of medication."

10) Maintien du traitement dans le temps: négociation



Registre Danois: 674900 pts sous statines: Arrêt 6% en 1995 et 18%/an en 2010. Impact des « negative statin-related new stories »: +4% d'arrêt.

Impact sur infarctus = +21% et sur mortalité +18%

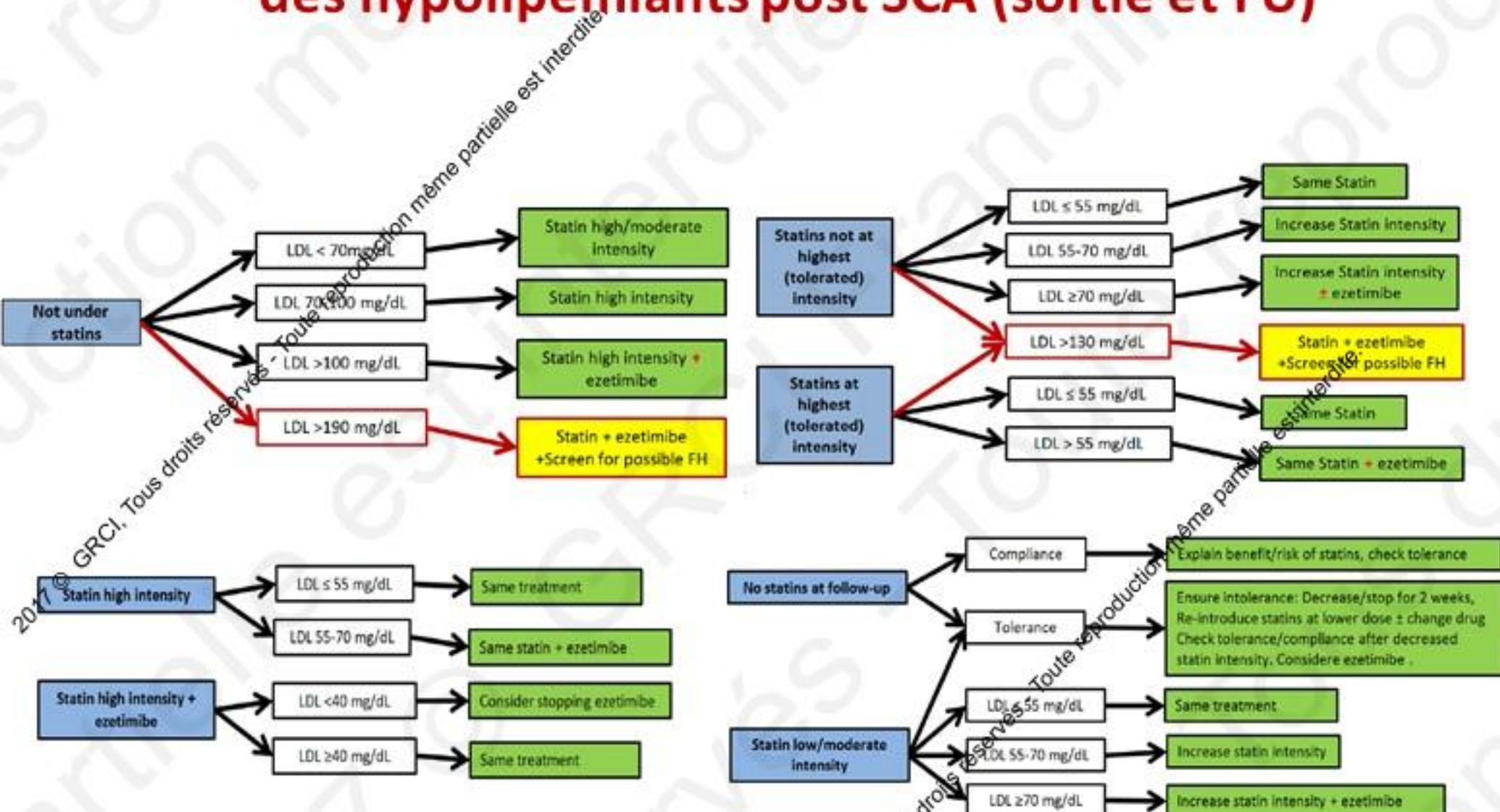
Recommendations	Class ^a	Level ^b	GRADE
Physicians must assess adherence to medication, and identify reasons for non-adherence in order to tailor further interventions to the individual needs of the patient or person at risk.	I	A	Strong

Box 12 Tips to aid adherence to multiple drug therapies

1. 'Agree' on rather than 'dictate' a drug regimen to your patient and tailor it to his/her personal lifestyle and needs.
2. Back up verbal instructions with clear written instructions.
3. Simplify the dosing regimen and consider a fixed dose combination pill where available.
4. Perform a regular review of medicines to minimize polypharmacy (or ask the pharmacist to assist).
5. Encourage self-monitoring and use cues and technologies to act as reminders.
6. Provide information on common side effects and discuss management strategies.
7. Involve the partner, other family members or the caregiver in the patient's treatment.

Piepoli ESC guidelines *Eur Heart J* 2016

4 algorithmes pour aider la prescription des hypolipémiants post SCA (sortie et FU)



Conclusions

1. Le patient post SCA est à très haut risque: donc statines forte intensité
2. Il faut adapter le traitement en fonction du niveau de LDL-C souhaité. Le niveau de LDL-c à l'admission doit être mesuré pour estimer si la cible de LDL-c peut être atteinte avec les statines fortes intensité (monothérapie). Selon la probabilité d'atteindre la cible, l'ajout d'ezetimibe doit être envisagé
3. La cible de LDL-c recommandée de $<70\text{mg/dL}$ ne signifie pas que le LDL-c idéal doit être à 70mg/dL . Si des valeurs plus basses sont atteignables, la protection est meilleure.
4. La prescription à la sortie post SCA conditionne la prescription au long cours. L'acceptation par le patient est indispensable pour faire accepter d'éventuels effets secondaires
5. Le maintien du traitement au long court est un pont crucial. Un bilan dès 1-3 mois peut montrer:
 - Si le traitement est toléré
 - Si le traitement est adapté (cible selon niveau de risque)
 - Si le traitement est compris et accepté