

# Prise en charge de la dyslipidémie en neurologie vasculaire en 2022

I. Recommandations AHA 2021

II. Recommandations ESO 2022

III. Inhibiteurs de PCSK9

IV. Revue de la littérature

1. Traitement hypolipémiant et réduction de risque d'évènement vasculaire
2. Traitement hypolipémiant et augmentation de risque d'AVC hémorragique

Dr Sophie GUETTIER  
7<sup>ème</sup> journée régionale médicale AVC - 15.06.22



**AVC**  
**Normandie**

# I.RECOMMANDATIONS AHA 2021

## AHA/ASA GUIDELINE

---

### 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

*Stroke, juillet 2021*

# 1. Evaluation diagnostique

1	B-NR
---	------

5. In patients with a confirmed diagnosis of symptomatic ischemic cerebrovascular disease, blood tests, including complete blood count, prothrombin time, partial thromboplastin time, glucose, HbA1c, creatinine, and fasting or nonfasting lipid profile, are recommended to gain insight into risk factors for stroke and to inform therapeutic goals.<sup>54,55</sup>

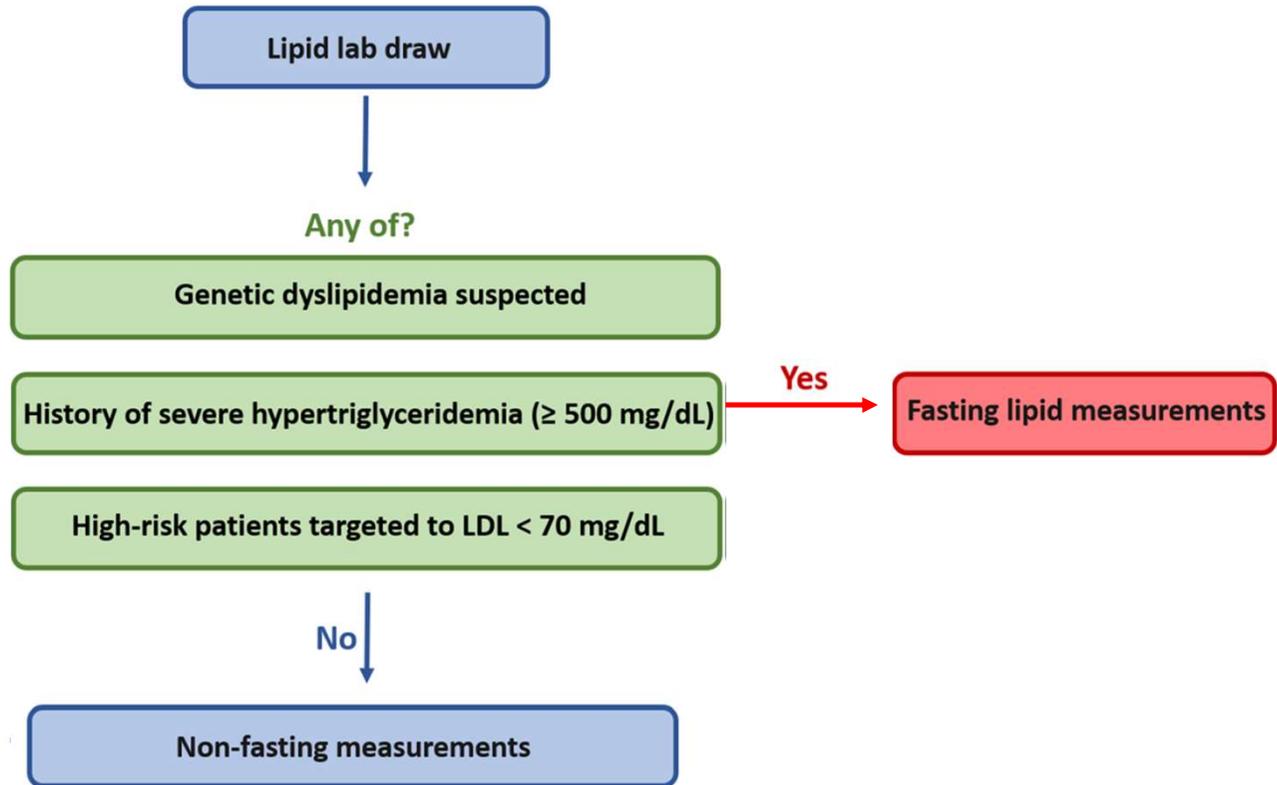
## **Bilan lipidique : peut-il être fait sans être à jeun?**

Formule de Friedewald :  $LDL-C = CT - HDLC - TG/5$

Dans les heures qui suivent un repas : augmentation des TG dans le sang, proportionnelle à la quantité absorbée et fonction du temps. Jusqu'à +20%.

⇒ LDL-C sous estimé en post prandial, jusqu'à - 0,20 g/L si TG = 5g/L

⇒ Recommandations : après un jeûne de 8 à 14h



## Diapositive 5

---

**GS19** GUETTIER SOPHIE; 31/03/2022

**GS24** Peu d'incidence pour estimer le risque CV global, important dans certaines situations seulement : Hypertriglycémie majeure >5g/L, objectif de LDL-C bas <0,7g/L  
GUETTIER SOPHIE; 31/03/2022

## 2. Traitement de l'hypercholestérolémie

COR	LOE	Recommendations
		<b>Treatment</b>
1	A	1. In patients with ischemic stroke with no known coronary heart disease, no major cardiac sources of embolism, and LDL cholesterol (LDL-C) >100 mg/dL, atorvastatin 80 mg daily is indicated to reduce risk of stroke recurrence. <sup>208,209</sup>
1	A	2. In patients with ischemic stroke or TIA and atherosclerotic disease (intracranial, carotid, aortic, or coronary), lipid-lowering therapy with a statin and also ezetimibe, if needed, to a goal LDL-C of <70 mg/dL is recommended to reduce the risk of major cardiovascular events. <sup>210</sup>

Pour un AVC  
ischémique  
AVEC cardiopathie  
emboligène  
SANS athérome : ?

**2a**

**B-NR**

3. In patients with ischemic stroke who are very high risk (defined as stroke plus another major ASCVD or stroke plus multiple high-risk conditions), are taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy and still have an LDL-C >70 mg/dL, it is reasonable to treat with PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitor therapy to prevent ASCVD events.<sup>211-213</sup>

### 3.Traitement de l'hypertriglycéridémie

COR	LOE	Recommendations
2a	B-R	1. In patients with ischemic stroke or TIA, with fasting triglycerides 135 to 499 mg/dL and LDL-C of 41 to 100 mg/dL, on moderate- or high-intensity statin therapy, with HbA1c <10%, and with no history of pancreatitis, AF, or severe heart failure, treatment with <u>icosapent ethyl (IPE) 2 g twice a day</u> is reasonable to reduce risk of recurrent stroke. <sup>219,220</sup>

Etude REDUCE IT

Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial

Bhatt et al. NEJM 2019; 380:11-22

MACE=17,2% vs 22,0% HR 0,75 [0,68-0,83] p<0,001

=VAZKEPA

Etude en décembre 2019 par AEM

Autorisation de l'AEM début 2021

**Adoption du projet d'avis le 15.12.21 par la HAS**

## Diapositive 8

---

**GS20**

ajouter les résultat succints

GUETTIER SOPHIE; 31/03/2022

# II.RECOMMENDATIONS ESO 2022

Guideline

## **European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack**

Jesse Dawson<sup>1</sup> , Yannick Béjot<sup>2,3</sup>, Louisa M Christensen<sup>4</sup> ,  
Gian Marco De Marchis<sup>5</sup> , Martin Dichgans<sup>6,7</sup>, Guri Hagberg<sup>8,9</sup>,  
Mirjam R Heldner<sup>10</sup>, Haralampos Milionis<sup>11</sup>, Linxin Li<sup>12</sup> ,  
Francesca Romana Pezzella<sup>13</sup>, Martin Taylor Rowan<sup>1</sup>,  
Cristina Tiu<sup>14,15</sup>  and Alastair Webb<sup>12</sup> 

**EUROPEAN  
STROKE JOURNAL**

European Stroke Journal  
I–XLI

© European Stroke Organisation 2022

Article reuse guidelines:

[sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

DOI: 10.1177/23969873221100032

[journals.sagepub.com/home/eso](https://journals.sagepub.com/home/eso)

 SAGE

Y compris AVC  
ischémique  
AVEC cardiopathie  
emboligène  
SANS athérome ...

### **Evidence-based recommendation**

In people with ischaemic stroke or TIA, we recommend aiming for an LDL cholesterol level of  $< 1.8 \text{ mmol/l}$  ( $70 \text{ mg/dl}$ ) to reduce the risk of major cardiovascular events.

Quality of evidence: **Moderate** ⊕⊕⊕

Strength of recommendation: **Strong for intervention** ↑↑

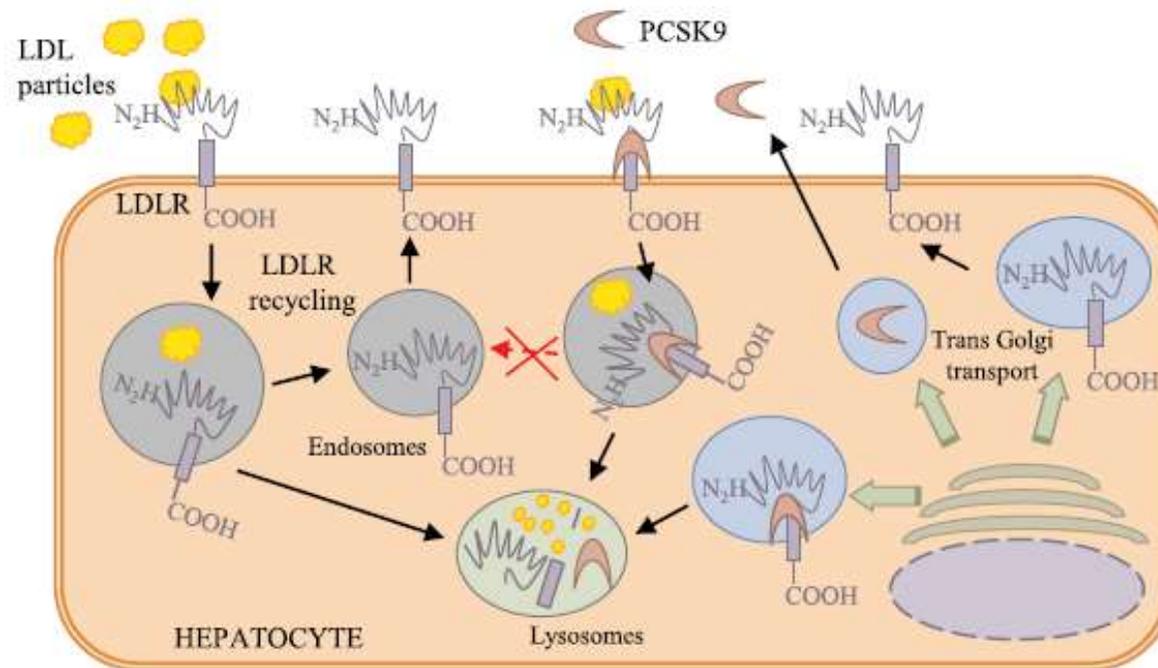
Et si le patient est coronarien...

**< 0,55g/L**

### III. LES INHIBITEURS DE PCSK9

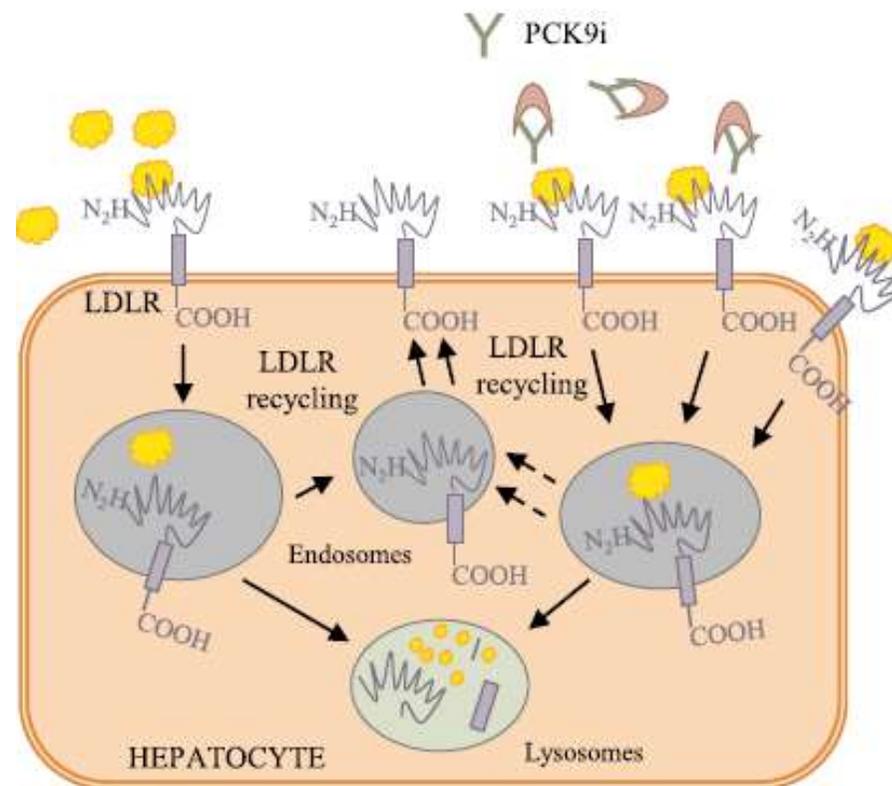
Qu'est ce que la Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin type 9 (PCSK9) ?

Protéine dégrade les récepteurs au LDL et donc augmente le LDL C circulant



PCSK9i = Anticorps monoclonal Inhibiteur de la PCSK9 :

=> diminue la dégradation des récepteurs au LDL par la PCSK9 et donc diminue le LDL C circulant



- Recommandation :
- Chez les patients à très haut risque\*
- Si LDL-C reste **>0,70g/L**
- = 1.EZETROL puis 2.iPCSK9; Bien que dans les essais de iPCSK9 seulement 3 à 5% étaient sous EZETROL lors de ajout de iPCSK9
- Même schéma que TST (statine pleine dose puis EZETROL)
- 3 RCTs :
  - FOURIER 2017 (Evolocumab; REPATHA),
  - SPIRE 2017 (Bococizumab),
  - ODYSSEY 2018 (Alirocumab, PRALUENT)



## Diapositive 15

---

**GS12** qui peut prescrire? et quelle filière à CAen pour nos patients?  
GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

# Evolocumab

- Injection sous cutanée 140 mg/15 jours ou 420 mg/mois
- Réduit le taux de LDL de 60%



# Evolocumab

- Médicament d'exception
- Prescription annuelle réservée à certains spécialistes :
  - cardiologues
  - diabétologues-endocrinologues
  - internistes
- Prix 220 euros/140 mg ; remboursé si remplit bien l'indication



## Remboursement en fonction de l'indication (JO du 30/07/2020) :

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont :

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.
- En association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c  $\geq$  0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée.
- En association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérese.

# (PRALUENT)

Remboursement en fonction de l'indication (JO du 28/07/2020) :

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.
  - en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (1) (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c  $\geq$  0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.
- 

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne.  
Prescription initiale élargie aux spécialistes en médecine vasculaire ou en neurologie (Communiqué ANSM du 29/04/2022).  
Renouvellement non restreint.

\*patients à très haut risque =

- Antécédent de plusieurs MACE (Major Adverse Cardiovascular Event)
- ou 1 MACE + plusieurs FDR

**Table 5. Very High Risk of Future ASCVD Events**

Very high risk includes a history of multiple major ASCVD events or 1 major ASCVD event and multiple high-risk conditions:
Major ASCVD events
<b>x</b> History of ischemic stroke
Recent acute coronary syndrome (within the past 12 mo)
History of MI (other than recent ACS event listed above)
Symptomatic peripheral arterial disease (history of claudication with ankle-brachial index <0.85 or previous revascularization or amputation)

1 MACE (pour le neurologue : AVC i) + plusieurs FDR parmi

High-risk conditions
Age $\geq 65$ y
Heterozygous familial hypercholesterolemia
History of coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention outside of the major ASCVD events
Diabetes
Hypertension
Chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate, 15–59 mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )
Current smoking

## IV. REVUE DE LA LITTERATURE

### A. TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT ET RÉDUCTION DE RISQUE D'ÉVÈNEMENT VASCULAIRE

# 1.SPARCL

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 10, 2006

VOL. 355 NO. 6

## High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators\*

*Amarenco et al., N Engl J Med 2006; 355:549-559*

# SPARCL

- Essai randomisé contrôlé; français; inclusion entre 1998 et 2001;
- Critères d'inclusion : adultes, IC, (AVCh), AIT entre 1 et 6 mois,  $1,00\text{g/L} < \text{LDL-C} < 1,90\text{g/L}$
- Critères d'exclusion : FA, valve cardiaque prothétique, sténose mitrale, autres cardiopathies emboligènes; dysfonction sinusale, coronaropathie, artériopathie périphérique
- Randomisation Atorvastatine 80mg/J vs placebo
- CPJ : AVC, fatal ou non



les AVCi  
cardio-emboliques  
sont exclus

## Diapositive 23

---

**GS9** inclusion des AVCh si l'investigateur juge que patient à risque d'AVCi ou de SCA; 2% seulement d'AVC h seulement 2% d'AVC h dans chaque groupe

GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

**GS10** => exclusion des cardiopathies emboligènes

GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

# SPARCL

## RESULTATS

4731 patients

GS10

durée médiane de suivi = 4,9ans

## Diapositive 24

---

**GS9** inclusion des AVCh si l'investigateur juge que patient à risque d'AVCi ou de SCA; 2% seulement d'AVC h seulement 2% d'AVC h dans chaque groupe

GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

**GS10** => exclusion des cardiopathies emboligènes

GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

# SPARCL



Groupe Atorvastatine 80mg/jour

Groupe Placebo

*Taux moyen de LDL C  
à l'entrée dans l'étude*

1,33 g/L

1,34 g/L

*Taux moyen de LDL C  
pendant l'étude*

0,73 g/L

1,29 g/L

-53%

GS9

# SPARCL

## RESULTATS

CPJ=

GS10

AVC fatal ou non

## Diapositive 26

---

**GS9** inclusion des AVCh si l'investigateur juge que patient à risque d'AVCi ou de SCA; 2% seulement d'AVC h seulement 2% d'AVC h dans chaque groupe

GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

**GS10** => exclusion des cardiopathies emboligènes

GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

**Table 2. Estimates of the Hazard Ratio for the Primary and Secondary Efficacy Outcome Measures.**

Outcome*	Atorvastatin (N = 2365)	Placebo (N = 2366)	Unadjusted P Value†	Prespecified Adjusted Model‡	
				HR (95% CI)	P Value
	no. (%)				
<b>Primary outcome</b>					
Nonfatal or fatal stroke§	265 (11.2)	311 (13.1)	0.05	0.84 (0.71–0.99)	0.03
Nonfatal stroke	247 (10.4)	280 (11.8)	0.14	0.87 (0.73–1.03)	0.11
Fatal stroke	24 (1.0)	41 (1.7)	0.04	0.57 (0.35–0.95)	0.03
<b>Secondary outcomes</b>					
Stroke or TIA	375 (15.9)	476 (20.1)	<0.001	0.77 (0.67–0.88)	<0.001
TIA	153 (6.5)	208 (8.8)	0.004	0.74 (0.60–0.91)	0.004
Major coronary event¶	81 (3.4)	120 (5.1)	0.006	0.65 (0.49–0.87)	0.003
Death from cardiac causes	40 (1.7)	39 (1.6)	0.90	1.00 (0.64–1.56)	1.00
Nonfatal myocardial infarction	43 (1.8)	82 (3.5)	0.001	0.51 (0.35–0.74)	<0.001
Resuscitation after cardiac arrest	1 (<0.1)	1 (<0.1)	—	—	—
Major cardiovascular event	334 (14.1)	407 (17.2)	0.005	0.80 (0.69–0.92)	0.002
Acute coronary event	101 (4.3)	151 (6.4)	0.001	0.65 (0.50–0.84)	0.001
Any coronary event	123 (5.2)	204 (8.6)	<0.001	0.58 (0.46–0.73)	<0.001
Revascularization¶¶	94 (4.0)	163 (6.9)	<0.001	0.55 (0.43–0.72)	<0.001
Any cardiovascular event	530 (22.4)	687 (29.0)	<0.001	0.74 (0.66–0.83)	<0.001
Death	216 (9.1)	211 (8.9)	0.77	1.00 (0.82–1.21)	0.98

Réduction de  
risque absolue  
à 5 ans = 2,2%  
NNT AVC fatal  
ou non à 5 ans :  
46  
Réduction de  
risque relative :  
16% (AVC)

Réduction absolue  
à 5 ans des major  
cardiovascular  
events = 3,5%

\* Only the first event for each patient is counted.

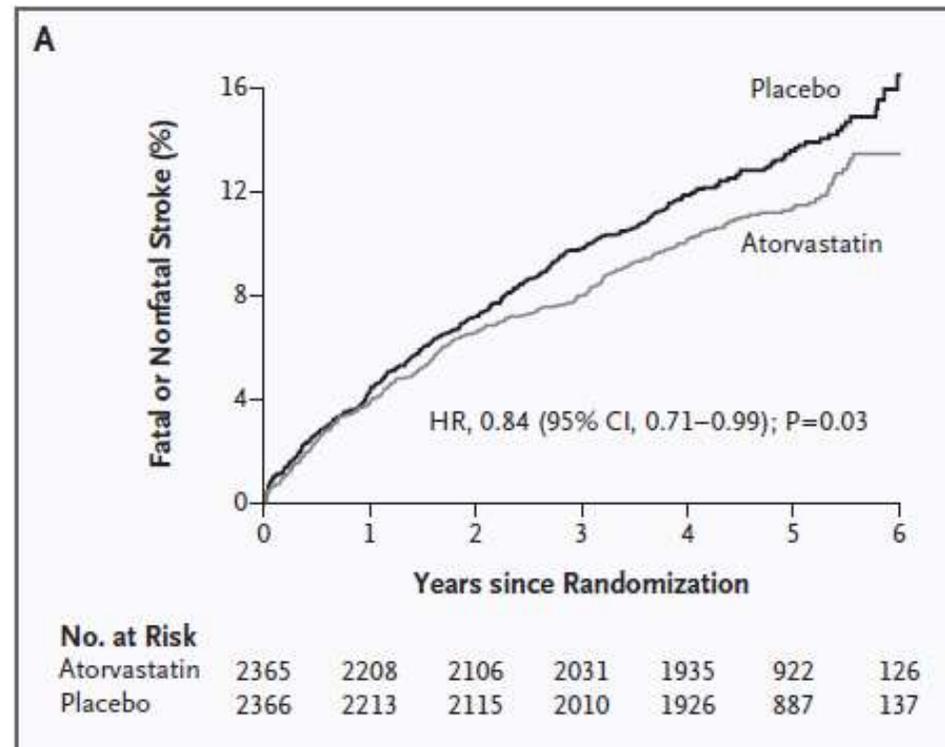
† Unadjusted P values were calculated by the log-rank test.

‡ Treatment hazard ratios (HRs) and P values are from the Cox regression model with adjustment for geographic region, entry event, time since entry event, sex, and age at baseline. CI denotes confidence interval.

§ Numbers of patients in the outcome subgroups do not total the number for the overall outcome because some patients had multiple events or the outcome could not be subclassified.

¶¶ Revascularization includes coronary, carotid, and peripheral revascularization.

# SPARCL



**Figure 2.** Kaplan-Meier Curves for Stroke and TIA.

Results are shown on an intention-to-treat basis with prespecified adjustments for geographic region, entry event (stroke or TIA), time since entry event, sex, and baseline age for the first occurrence of a fatal or nonfatal stroke (Panel A), fatal stroke (Panel B), nonfatal stroke (Panel C), and stroke or TIA (Panel D). HR denotes hazard ratio, and CI confidence interval.

## CONCLUSION SPARCL

Chez les patients ayant fait un AVC i ou AIT <6 mois,  
indemne de pathologie coronarienne ET cardio embolique,

ayant un LDL C > 1,00g/L;

Atorvastatine 80mg/J réduit l'incidence des AVC

(et autres évènements cardio-vasculaires)

## 2.TST (Treat Stroke to Target)

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 2, 2020

VOL. 382 NO. 1

### A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke

P. Amarenco, J.S. Kim, J. Labreuche, H. Charles, J. Abtan, Y. Béjot, L. Cabrejo, J.-K. Cha, G. Ducrocq, M. Giroud, C. Guidoux, C. Hobeau, Y.-J. Kim, B. Lapergue, P.C. Lavallée, B.-C. Lee, K.-B. Lee, D. Leys, M.-H. Mahagne, E. Meseguer, N. Nighoghossian, F. Pico, Y. Samson, I. Sibon, P.G. Steg, S.-M. Sung, P.-J. Touboul, E. Touzé, O. Varenne, É. Vicaut, N. Yelles, and E. Bruckert, for the Treat Stroke to Target Investigators\*

# TST

N'exclut pas les AVCi  
cardio-emboliques  
Mais nécessité  
d'athérome

Essai randomisé contrôlé; multicentrique; France et Corée du sud

## Critères d'inclusion :

- AVC i <3 mois ou AIT <15 jours (moteur ou phasique >10 min);
- **preuve d'athérosclérose cérébrale ou coronarienne** (athérome intra ou extra crânien (symptomatique ou non; pas de % minimum), athérome aortique >4mm, ou antécédent coronarien;
- LDL C >1,00<sup>GS11</sup>g/L

## Critères d'exclusion :

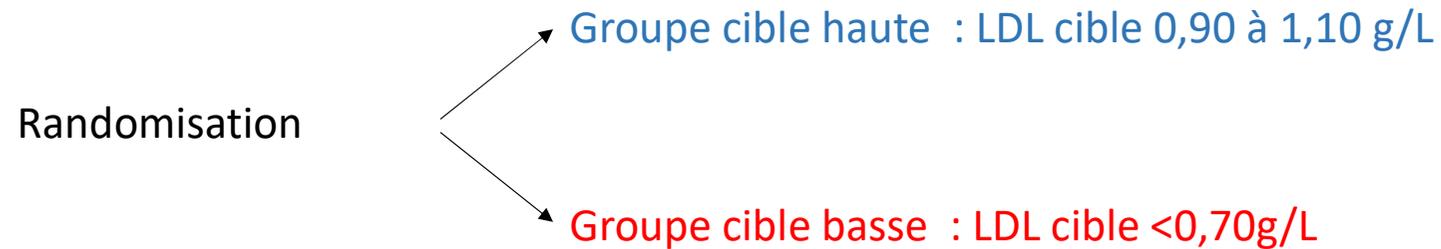
- **ATCD hémorragie cérébrale symptomatique,**
- HTA non contrôlée;
- LDL C <1,00g/L sans statine;
- patient déjà sous traitement hypocholestérolémiant et ne pouvant être majoré

## Diapositive 31

---

**GS11** exclusion de AVC ou AIT lié à dissection, cardiopathie emboligène SANS athérome associé; mais si FA + atherome OK  
GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

# TST



Utilisation de statine et/ou ezetimibe

GS11

CJP : composite : évènement cardiovasculaire majeur (AVCi, IDM, revascularisation urgente coronarienne ou carotidienne liée à récurrence de symptômes, mort d'origine cardiovasculaire)

## Diapositive 32

---

**GS11** exclusion de AVC ou AIT lié à dissection, cardiopathie emboligène SANS athérome associé; mais si FA + atherome OK  
GUETTIER SOPHIE; 10/03/2022

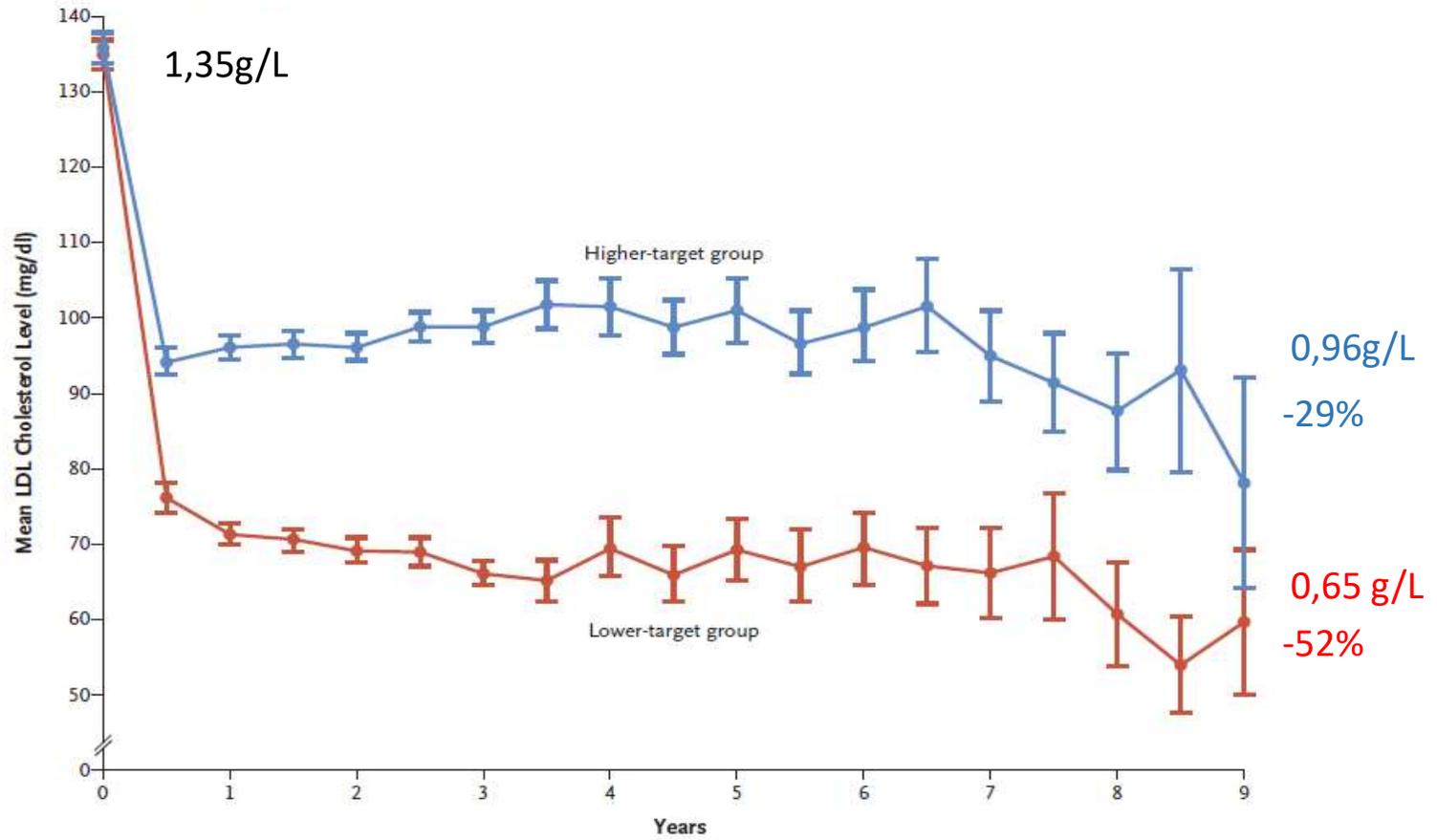
# TST

## **RESULTATS**

2860 patients

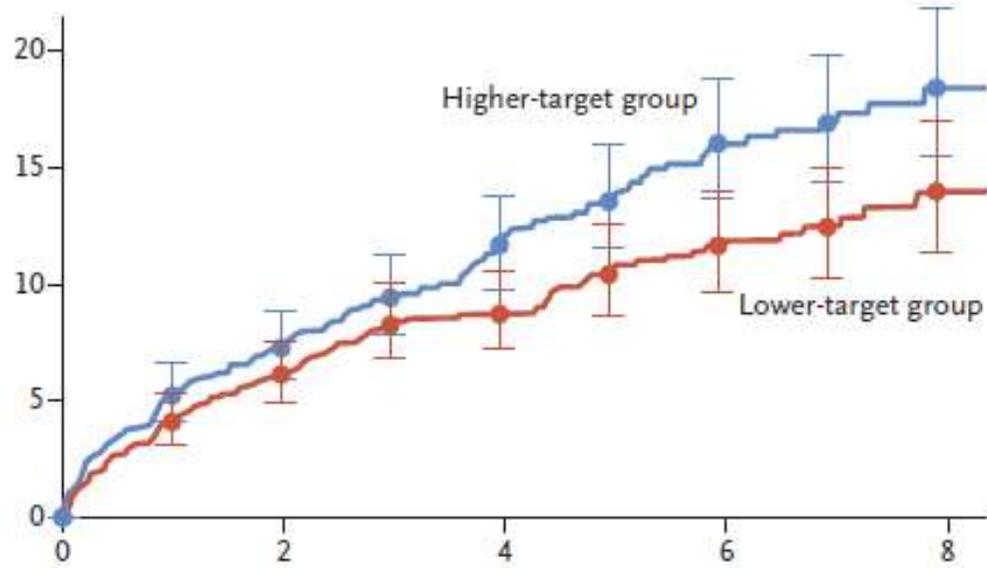
Durée médiane de suivi 3,5 ans

A LDL Cholesterol Level, According to Target Group



CPJ : 8,5% groupe cible basse vs 10,9% groupe cible haute HR 0,78 [0,61-0,98] p=0,04

Pas de différence de taux d'AVC hémorragiques



**Table 2. Hazard Ratios for Adjudicated Clinical End Points.**

End Points	Lower-Target Group (N=1430)	Higher-Target Group (N=1430)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Primary end point</b>				
Major cardiovascular event — no. (%)	121 (8.5)	156 (10.9)	0.78 (0.61–0.98)*	0.04
Death from cardiovascular causes	17 (1.2)	24 (1.7)	—	
Fatal cerebral infarction or stroke of undetermined origin	3 (0.2)	6 (0.4)	—	
Fatal myocardial infarction	1 (0.1)	1 (0.1)	—	
Other cardiovascular death	7 (0.5)	6 (0.4)	—	
Sudden death of undetermined origin	6 (0.4)	11 (0.8)	—	
Nonfatal cerebral infarction or stroke of undetermined origin	81 (5.7)	100 (7.0)	—	
Nonfatal acute coronary syndrome	15 (1.0)	23 (1.6)	—	
Urgent coronary revascularization	5 (0.3)	6 (0.4)	—	
Urgent carotid revascularization	3 (0.2)	3 (0.2)	—	

NNT 42



**Table 2. Hazard Ratios for Adjudicated Clinical End Points.**

End Points	Lower-Target Group (N = 1430)	Higher-Target Group (N = 1430)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Secondary end points</b>				
Myocardial infarction or urgent coronary revascularization — no. (%)	20 (1.4)	31 (2.2)	0.64 (0.37–1.13)	0.12†
Cerebral infarction or urgent revascularization of carotid or cerebral artery — no. (%)	88 (6.2)	109 (7.6)	0.81 (0.61–1.07)	
Cerebral infarction or TIA — no. (%)	120 (8.4)	139 (9.7)	0.87 (0.68–1.11)	
Any revascularization procedure — no./total no. (%)‡	94/1430 (6.6)	99/1430 (6.9)	0.93 (0.70–1.24)	
Carotid artery	17/94 (18)	23/99 (23)	—	
Coronary artery	44/94 (47)	51/99 (52)	—	
Peripheral artery	33/94 (35)	25/99 (25)	—	
<b>Death — no. (%)</b>				
Cardiovascular cause	22 (1.5)	32 (2.2)	0.69 (0.40–1.18)	
Any cause	88 (6.2)	93 (6.5)	0.97 (0.73–1.30)	
Cerebral infarction or intracranial hemorrhage — no. (%)	103 (7.2)	126 (8.8)	0.82 (0.63–1.07)	
Intracranial hemorrhage — no. (%)	18 (1.3)	13 (0.9)	1.38 (0.68–2.82)	
Newly diagnosed diabetes — no. (%)§	103 (7.2)	82 (5.7)	1.27 (0.95–1.70)	



TST

## CONCLUSION

**Après un AVC ischémique ou un AIT  
chez un patient athéromateux (cerveau ou cœur),  
les patients ayant une cible de LDL cholestérol <0,70 g/L  
ont un risque d'évènement cardiovasculaire plus faible  
que ceux avec une cible 0,90 à 1,10g/L**

# SPARCL ET TST

## CONCLUSION

**Ne sont pas représentés :**

- **Les AVC i cardioemboliques SANS maladie athéromateuse par ailleurs**
- **Les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique**

# Traitement de l'hypercholestérolémie

COR	LOE	Recommendations
		<b>Treatment</b>
1	A	1. In patients with ischemic stroke with no known coronary heart disease, no major cardiac sources of embolism, and LDL cholesterol (LDL-C) >100 mg/dL, atorvastatin 80 mg daily is indicated to reduce risk of stroke recurrence. <sup>208,209</sup>
1	A	2. In patients with ischemic stroke or TIA and atherosclerotic disease (intracranial, carotid, aortic, or coronary), lipid-lowering therapy with a statin and also ezetimibe, if needed, to a goal LDL-C of <70 mg/dL is recommended to reduce the risk of major cardiovascular events. <sup>210</sup>

Quid des AVC  
ischémique  
AVEC cardiopathie  
emboligène  
SANS athérome : ?

Pas d'exclusion  
des patients  
ayant un ATCD  
d'AVC h

Avec ou sans athérome

### **Evidence-based recommendation**

In people with ischaemic stroke or TIA, we recommend aiming for an LDL cholesterol level of <1.8 mmol/l (70 mg/dl) to reduce the risk of major cardiovascular events.

Quality of evidence: **Moderate** ⊕⊕⊕

Strength of recommendation: **Strong for intervention** ↑↑

FOURIER

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 4, 2017

VOL. 376 NO. 18

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients  
with Cardiovascular Disease

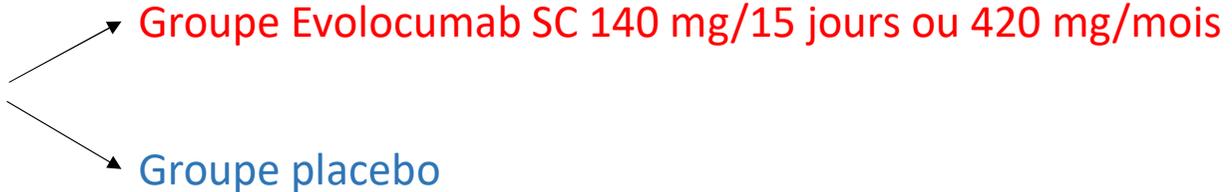
Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,  
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A.,  
Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P.,  
and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators\*

FOURIER Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

# FOURIER

- Essai randomisé contrôlé double aveugle international
- Critères d'inclusion :
  - 40 à 85 ans,
  - + **maladie athéromateuse connue** : antécédent IDM, AVC ischémique, athéromatose périphérique symptomatique;
  - + au moins un FDRCV majeur (diabète, âge >65 ans, tabagisme actif)
  - + LDL C à jeun >0,70g/L sous traitement hypocholestérolémiant optimisé (statine forte intensité, >= atorvastatine 20mg/J +/- ezetimibe)
- Critères d'exclusion : **antécédent d'AVC hémorragique**

# FOURIER

- Randomisation 
  - Groupe Evolocumab SC 140 mg/15 jours ou 420 mg/mois
  - Groupe placebo
- CPJ : major cardiovascular events : décès cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronarienne
- CSJ : décès cardiovasculaire, IDM, AVC

# FOURIER

## **RESULTATS :**

2013 à 2015; suivi médian 26 mois

27 564 patients randomisés 13784 et 13780 patients

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristics	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)
Age—yr	62.5±9.1	62.5±8.9
Male sex—no. (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
White race—no. (%)†	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Weight—kg	85.0±17.3	85.5±17.4
Region		
North America	2,287 (16.6)	2,284 (16.6)
Europe	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
Latin America	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia Pacific and South Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)
Type of atherosclerosis‡		
Myocardial infarction—no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Median time from most recent previous myocardial infarction (IQR)—yr	3.4 (1.0–7.4)	3.3 (0.9–7.7)
Nonhemorrhagic stroke	2686 (19.5)	2651 (19.2)
Median time from most recent previous stroke (IQR)—yr	3.2 (1.1–7.1)	3.3 (1.1–7.3)
Peripheral artery disease—no. (%)	1,858 (13.5)	1,784 (12.9)
Cardiovascular risk factors		
Hypertension—no./total no. (%)	11,045/13,784 (80.1)	11,039/13,779 (80.1)
Diabetes mellitus—no. (%)	5,054 (36.7)	5,027 (36.5)
Current cigarette use—no./total no. (%)	3854/13,783 (28.0)	3923/13,779 (28.5)
Statin use—no. (%)§		
High intensity	9,585 (69.5)	9,518 (69.1)
Moderate intensity	4,161 (30.2)	4,231 (30.7)
Low intensity, unknown intensity, or no data	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimibe—no. (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Other cardiovascular medications—no./total no. (%)		
Aspirin, P2Y <sub>12</sub> inhibitor, or both	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-blocker	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE inhibitor or ARB, aldosterone antagonist, or both	10,803/13,772 (78.4)	10,730/13,767 (77.9)
Median lipid measures (IQR)		
LDL cholesterol—mg/dl	92 (80–109)	92 (80–109)

Soit 5347 patients

\* There were no nominally significant differences between the two groups in baseline characteristics with the exception of weight ( $P=0.01$ ) and the use of aspirin, a P2Y<sub>12</sub> inhibitor, or both ( $P=0.03$ ). To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, HDL high-density lipoprotein, IQR interquartile range, and LDL low-density lipoprotein.

† Race was reported by the patients.

‡ Patients could have more than one type of atherosclerosis.

§ Statin intensity was categorized in accordance with the guidelines of the American College of Cardiology and American Heart Association.<sup>12</sup>

## Diapositive 46

---

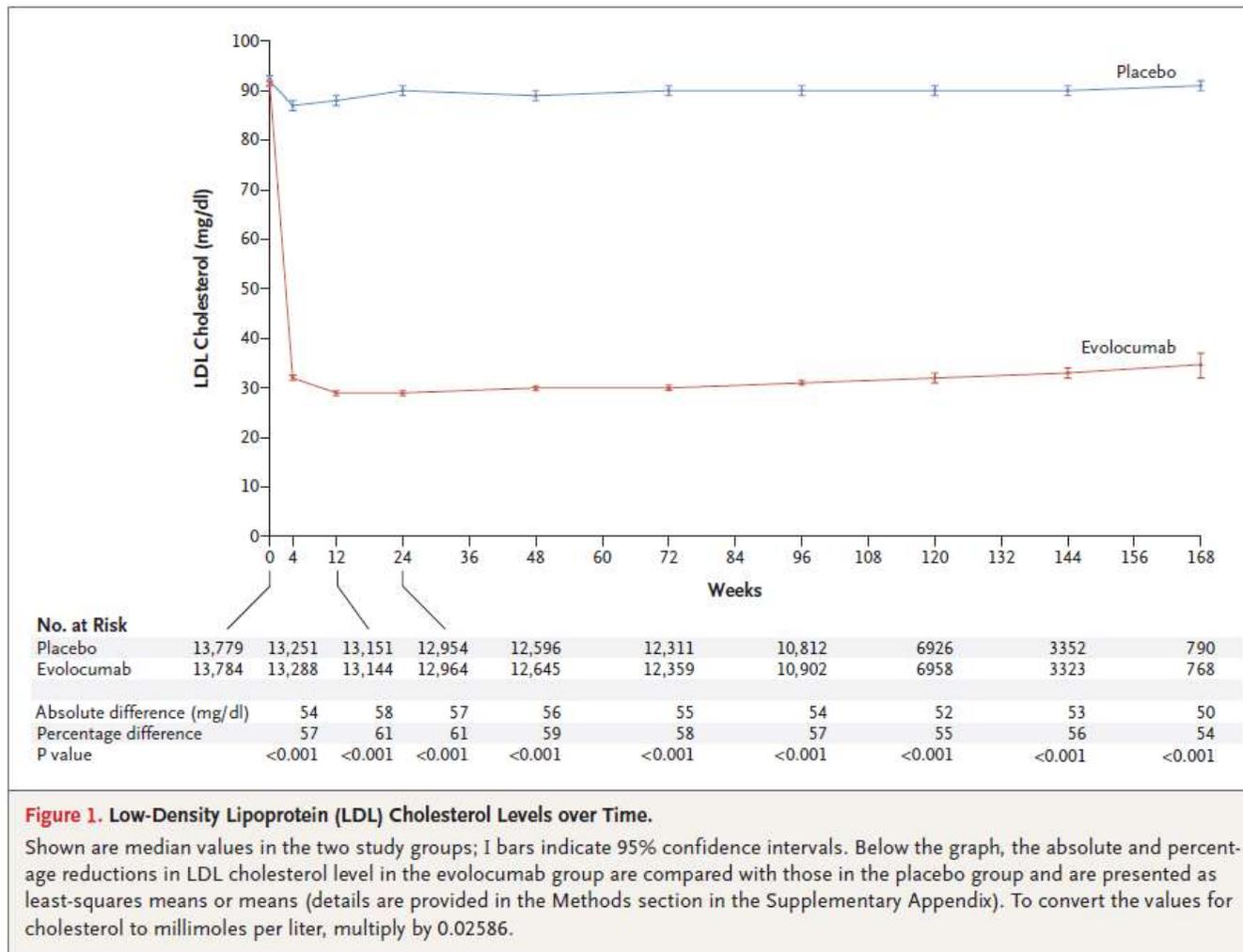
**GS25**

âge moyen 63 ans

19,4% ATCD AVC i, soit 5347 patients (81,1% IDM, 13,2% athéromatose périphérique);

69,3% sous statine forte intensité, 30,4% intensité modérée; 5,2% ezetimibe;

GUETTIER SOPHIE; 31/03/2022



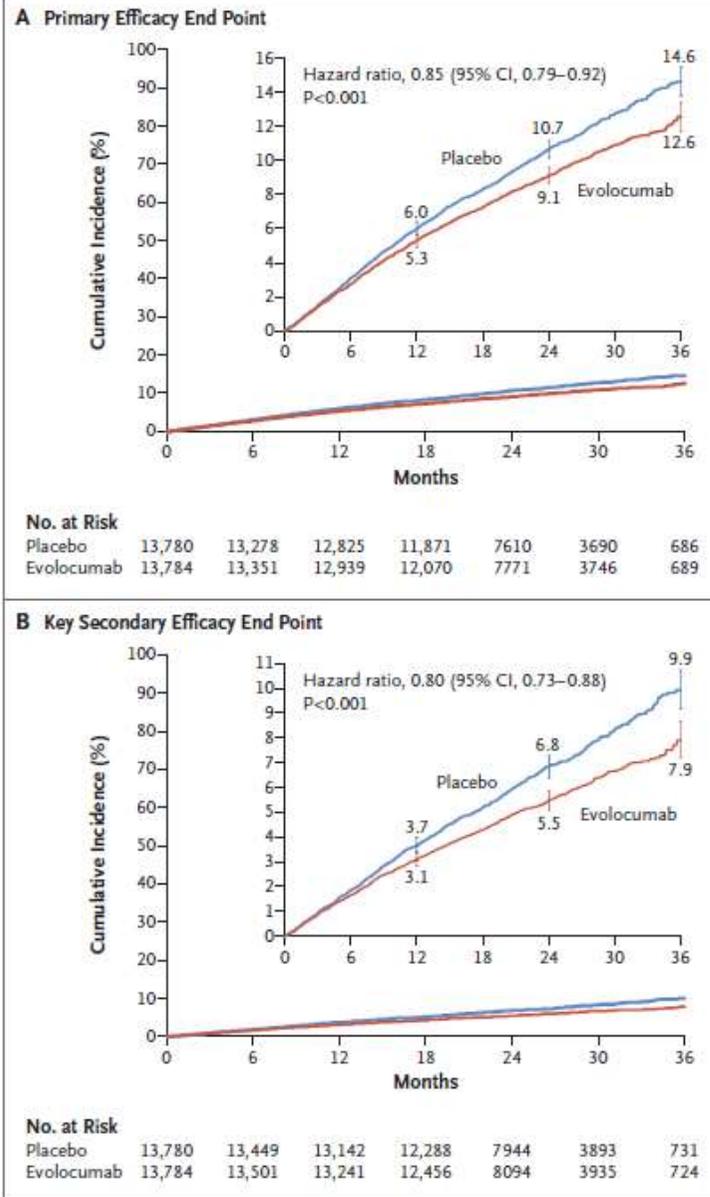
- 59%  
- 0,62g/L

**Table 2. Primary and Secondary End Points.**

Outcome	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

\* Given the hierarchical nature of the statistical testing, the P values for the primary and key secondary end points should be considered significant, whereas all other P values should be considered exploratory.

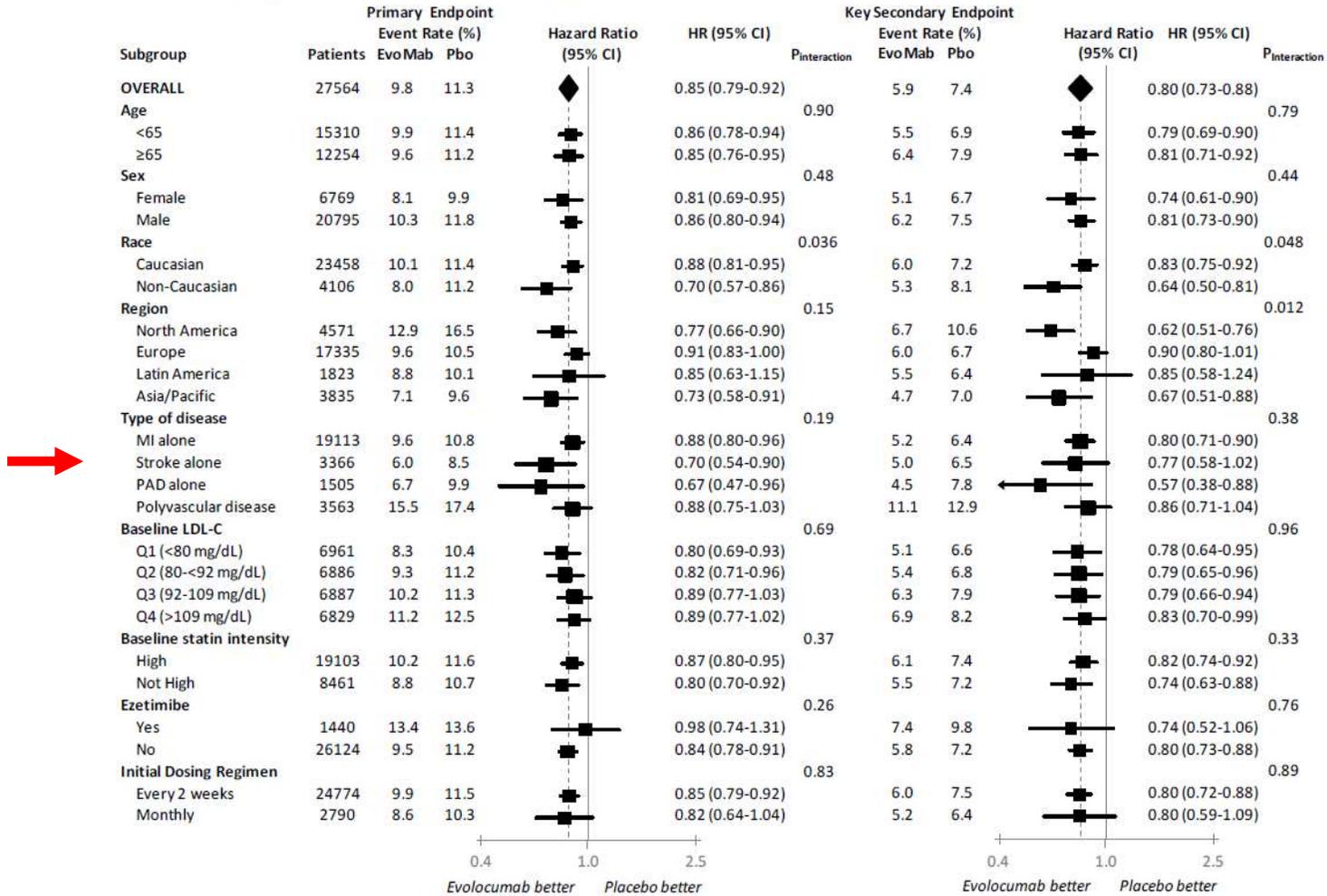
† The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) composite end point consists of coronary heart death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization.



**Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events.**

Panel A shows the cumulative event rates for the primary efficacy end point (the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization), and Panel B shows the rates for the key secondary efficacy end point (the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke). I bars indicate 95% confidence intervals. The Kaplan–Meier rates for the primary end point in the evolocumab group versus the placebo group were as follows: at 1 year, 5.3% (95% confidence interval [CI], 4.9 to 5.7) versus 6.0% (95% CI, 5.6 to 6.4); at 2 years, 9.1% (95% CI, 8.6 to 9.6) versus 10.7% (95% CI, 10.1 to 11.2); and at 3 years, 12.6% (95% CI, 11.7 to 13.5) versus 14.6% (95% CI, 13.8 to 15.5). The Kaplan–Meier rates for the key secondary end point in the evolocumab group versus the placebo group were as follows: at 1 year, 3.1% (95% CI, 2.8 to 3.4) versus 3.7% (95% CI, 3.4 to 4.0); at 2 years, 5.5% (95% CI, 5.1 to 5.9) versus 6.8% (95% CI, 6.4 to 7.3); and at 3 years, 7.9% (95% CI, 7.2 to 8.7) versus 9.9% (95% CI, 9.2 to 10.7). P values were calculated with the use of log-rank tests. The insets show the same data on an enlarged y axis.

Supplementary Figure S5 – Efficacy in Key Subgroups



# FOURIER

**L'ajout d'évolocumab aux statines**

**chez les patients ayant fait un AVC ischémique (entre autres)**

**et ayant toujours un LDL C >0,70g/L**

**réduit significativement le risque d'évènements cardiovasculaires,**

**avec une réduction relative de 20% du risque de [décès cardiovasculaire, IDM, AVC]**

## Diapositive 51

---

**GS23** -30% de recution de risque d'AVC  
GUETTIER SOPHIE; 31/03/2022

FOURIER

**Ne sont pas représentés :**

- **Les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique**

## IV. REVUE DE LA LITTERATURE

### B. TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT ET AUGMENTATION DE RISQUE D'AVC HEMORRAGIQUE

## CLINICAL AND POPULATION SCIENCES

---

# Lipid-Lowering Therapy and Hemorrhagic Stroke Risk

Comparative Meta-Analysis of Statins and PCSK9 Inhibitors

Borja E. Sanz-Cuesta<sup>1</sup>, MD; Jeffrey L. Saver<sup>2</sup>, MD

## Méta-analyse

comparant les taux d'AVC h dans tous les essais randomisés évaluant les statines et anti PCSK9; recherche d'un lien causal par étude des relations doses-réponses des traitements hypolipémifiants (forte doses vs faible doses) et selon la présence et le type d'AVC index (aucun vs AVC i ou AIT vs AVC h).

## RESULTATS

36 essais statines (204 918 patients)

5 essais inhibiteurs PCSK9 (76 140 patients)

coronariens, athéromateux, AVC etc...

En global :

**Augmentation du risque d'AVC h dans groupe statines : RR= 1,15, p=0,04**

Pas d'augmentation RR AVC h dans groupe I PCSK9, p=0,77

Patients	Statin / PCSK9i Dose	Expected HS Risk Magnitude if Medication is HS-Causing	Statins		PCSK9is	
			Risk ratio/ Hazard ratio (95% CI)	P value	Risk ratio/ Hazard Ratio (95% CI)	P value
<u>Nonstroke + Stroke</u>	Any dose	Low	1.15 (1.00-1.32) <sup>11</sup>	0.04	0.93 (0.58-1.51)	0.77

Effet dose :

- Statine forte intensité/dose : **augmentation du risque d'AVC h : RR=1,53**; p=0,002 (7 essais, 62 204 patients)
- IPCSK9 forte dose/intensité : pas d'augmentation du risque d'AVC h p=0,99 (1 essai; 27 564 patients)

Patients	Statin / PCSK9i Dose	Expected HS Risk Magnitude if Medication is HS-Causing	Statins		PCSK9Is	
			Risk ratio/ Hazard ratio (95% CI)	P value	Risk ratio/ Hazard Ratio (95% CI)	P value
<u>Nonstroke + Stroke</u>	High dose or high lipid-lowering	Medium	1.53 (1.16-2.01) <sup>10</sup>	0.002	HR trend across 5 LDL levels* <sup>18</sup>	0.99

Selon type d'AVC index :

- Statines : (5 essais, 9772 patients)

AVC i/AIT : **augmentation du risque d'AVC h: RR=1,43** ; p=0,04

AVC h : **augmentation du risque d'AVC h : HR=4,06**

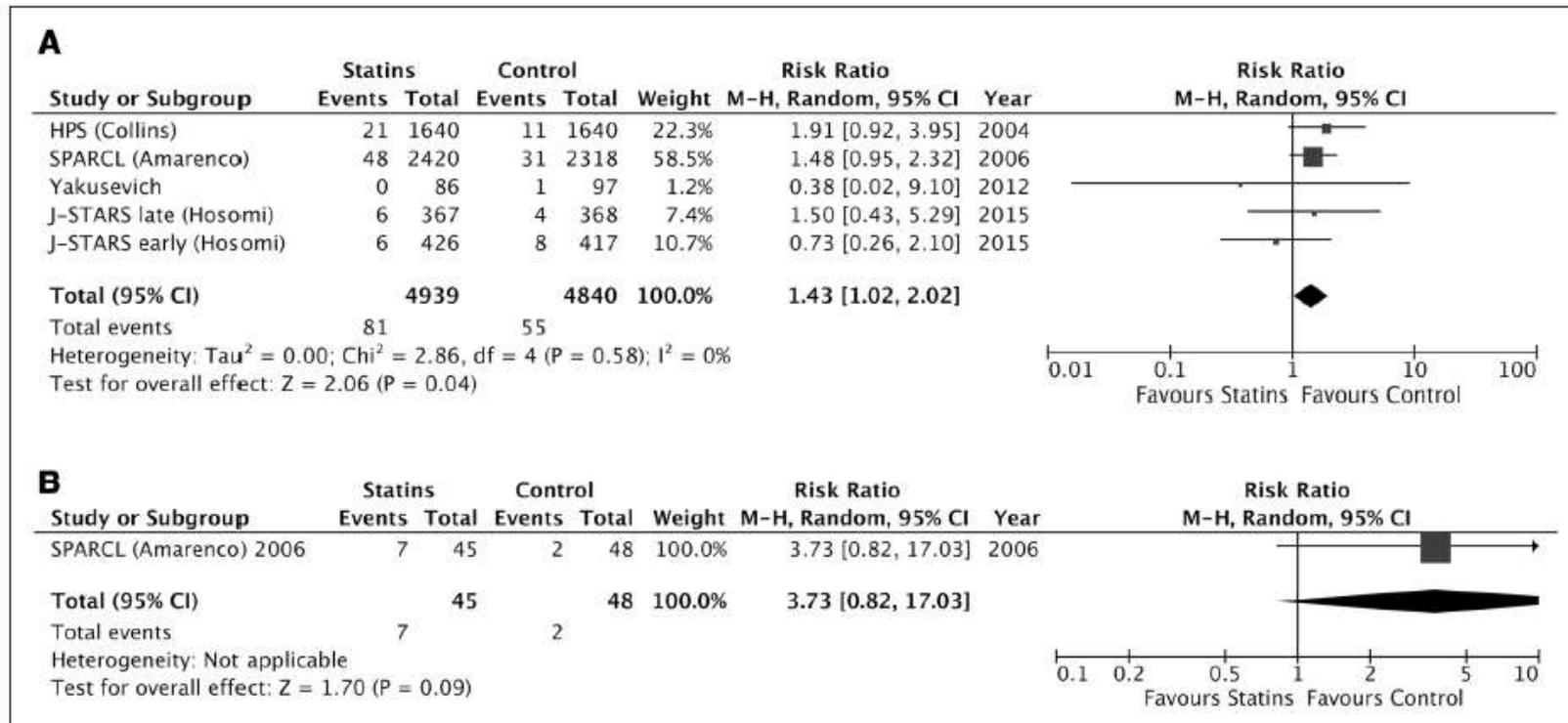
- IPCSK9 : (1 essai (FOURIER), 5337 patients)

AVC i/AIT : pas d'augmentation du risque d'AVC h : p=0,97

Patients	Statin / PCSK9i Dose	Expected HS Risk Magnitude if Medication is HS-Causing	Statins		PCSK9is	
			Risk ratio/ Hazard ratio (95% CI)	P value	Risk ratio/ Hazard Ratio (95% CI)	P value
AIS/TIA	Any dose	Medium	1.43 (1.02-2.02)	0.04	0.99 (0.47–2.07) <sup>17</sup>	0.97
ICH	Any dose	Extremely High	4.06* (0.84-19.57) <sup>2</sup>	0.10		

AIS – acute ischemic stroke; HS – hemorrhagic stroke; ICH – intracerebral hemorrhage; LDL – low density lipoprotein; TIA – transient ischemic attack

\* The more exact hazard ratio was used when available. For the remaining analyses, risk ratios were used.



**Figure 3. Forest plots showing risk of hemorrhagic stroke.**

**A**, Risk of hemorrhagic stroke in statin randomized clinical trials (RCTs) in patients with index ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA); **(B)** risk of hemorrhagic stroke in statin RCTs in patients with index hemorrhagic stroke. HPS indicates Heart Protection Study trial; J-STARS, Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke trial; and SPARCL, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial.

Patients	Statin / PCSK9i Dose	Expected HS Risk Magnitude if Medication is HS-Causing	Statins		PCSK9Is	
			Risk ratio/ Hazard ratio (95% CI)	P value	Risk ratio/ Hazard Ratio (95% CI)	P value
<u>Nonstroke</u> + Stroke	Any dose	Low	1.15 (1.00-1.32) <sup>11</sup>	0.04	0.93 (0.58-1.51)	0.77
<u>Nonstroke</u> + Stroke	High dose or high lipid-lowering	Medium	1.53 (1.16-2.01) <sup>10</sup>	0.002	HR trend across 5 LDL levels* <sup>18</sup>	0.99
AIS/TIA	Any dose	Medium	1.43 (1.02-2.02)	0.04	0.99 (0.47-2.07) <sup>17</sup>	0.97
ICH	Any dose	Extremely High	4.06* (0.84-19.57) <sup>2</sup>	0.10		

AIS – acute ischemic stroke; HS – hemorrhagic stroke; ICH – intracerebral hemorrhage; LDL – low density lipoprotein; TIA – transient ischemic attack  
 \* The more exact hazard ratio was used when available. For the remaining analyses, risk ratios were used.

**Figure 5.** Summary heat-map figure-table showing relative risk of hemorrhagic stroke for statins and PCSK9Is (proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors) in different patient groups and different doses/achieved lipid-lowering.

## CONCLUSION

**Les statines augmentent le risque d'AVC h de façon dose dépendante  
et de façon dépendante du type d'AVC index;  
les inhibiteurs de PCSK9 n'augmentent pas ce risque  
(quand ils viennent en adjonction aux statines)**

Les IPCSK9 pourraient être privilégiés chez les patients à haut risque d'AVC h?

## Diapositive 61

---

### GS13

Augmentation du risque d'AVC h mais diminution significative des évènements ischémiques !

=> On ne doit pas conclure à un arrêt de prescription des statines apres un AVC i! masi besoin d'étudier les patients ayant un ATCD d'AVC h

GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

GS15

GS16

GS17

JAMA Neurology | **Original Investigation**

# Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Meng Lee, MD; Chun-Yu Cheng, MD; Yi-Ling Wu, DrPH; Jiann-Der Lee, MD, PhD; Chia-Yu Hsu, MD;  
Bruce Ovbiagele, MD

Février 2022

## Diapositive 62

---

**GS15** STUDY SELECTION This meta-analysis included randomized clinical trials that compared more intensive vs less intensive LDL-C-lowering statin-based therapies and recorded the outcome of recurrent stroke among patients with stroke.

GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

**GS16** MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was recurrent stroke, and the secondary outcomes were major cardiovascular events and hemorrhagic stroke.

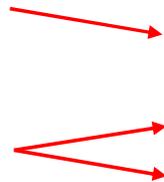
GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

**GS17** 20163 patients enrôlée moyenne de suivi 4 ans

GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

Table 2. Association of More Intensive vs Less Intensive LDL-C-Lowering Statin-Based Therapies With Primary and Secondary Outcomes Among Patients **With a History of Stroke**

End point	LDL-C lowering, No./total No. (%)		RR (95% CI)	NNT or NNH in 4 y (95% CI)
	More intensive	Less intensive		
Analysis restricted to patients with ischemic stroke as entry event				
Stroke <sup>22,23,25,28,30</sup>	342/4679 (7.3)	395/4654 (8.5)	0.87 (0.76-0.99)	90 (49-1176)
MACE <sup>22,23,25,26,28,30</sup>	628/5899 (10.6)	771/5883 (13.1)	0.82 (0.74-0.90)	42 (29-76)
Ischemic stroke <sup>22,23,25,28,31</sup>	277/4708 (5.9)	334/4673 (7.1)	0.83 (0.71-0.96)	83 (49-352)
Hemorrhagic stroke <sup>22,23,25,28,31</sup>	55/4708 (1.2)	37/4673 (0.8)	1.47 (0.97-2.21)	NA
All-cause mortality <sup>22,23,30</sup>	164/1954 (8.4)	159/1965 (8.1)	1.05 (0.85-1.29)	NA

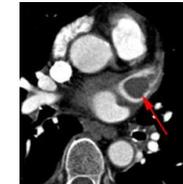


# III.SYNTHESE

**AVC ischémique**  
((sans ATCD AVC h?))

PAS de  
cardiopathie  
emboligène

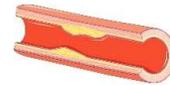
Cardiopathie  
emboligène



PAS de  
maladie  
athéromateuse

**Maladie  
athéromateuse**

PAS de  
maladie  
athéromateuse



**+FDRV multiples**

High-risk conditions
Age >65 y
Heterozygous familial hypercholesterolemia
History of coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention outside of the major ASCVD events
Diabetes
Hypertension
Chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate, 15–59 mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )
Current smoking

**LDL C < 1g/L**  
**Atorvastatine 80mg/J**

**LDL C < 0,70g/L**  
**Statine forte intensité**  
**+/- Ezetimibe**  
**+/- antiPCSK9**

LDL C <?



## Diapositive 64

---

**GS14** (( )) car n'apparaît pas dans les recos  
GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

# III.SYNTHESE

**AVC ischémique**  
((sans ATCD AVC h?))

**EUROPEAN  
STROKE JOURNAL**



**LDL C < 0,70g/L**  
**Statine forte intensité**  
**+/- Ezetimibe**  
**+/- antiPCSK9**

## Diapositive 65

---

**GS26** (( )) car n'apparaît pas dans les recos  
GUETTIER SOPHIE; 24/03/2022

**Merci de votre attention**