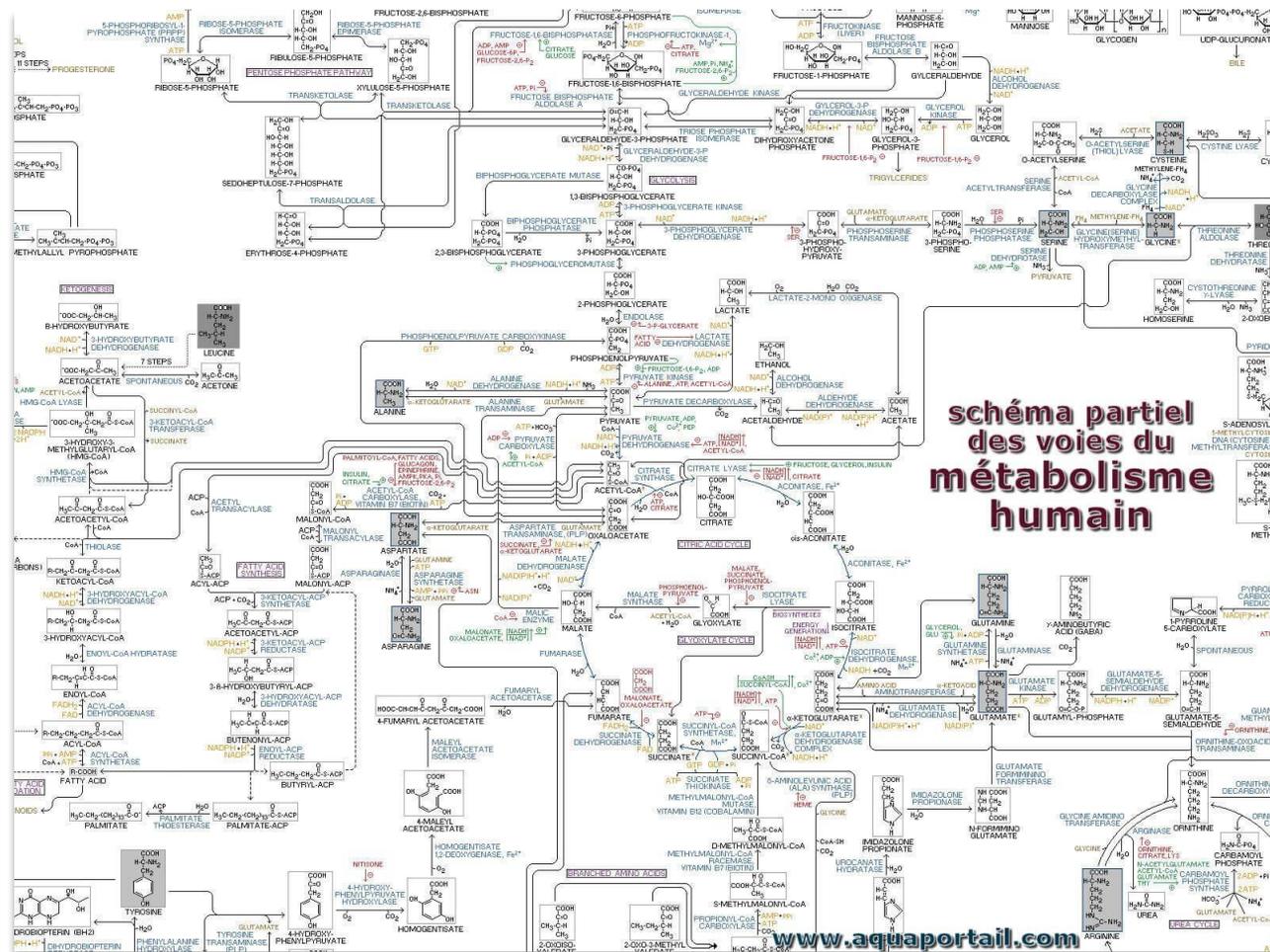


# Quoi de neuf en métabolisme et diabète ?



François Diévert  
Dunkerque

# Disclosures – Dr François Diévert

## Consulting fees or fees for conferences – last 3 years

- Laboratoires pharmaceutiques : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, BMS, Bouchara-Recordati, Hikma, Lily, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Sanofi, Servier

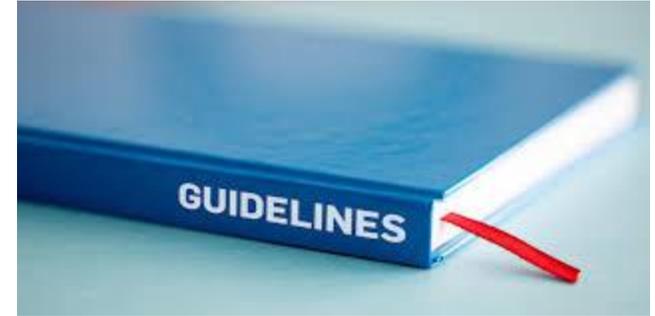
## Other

- Membre du conseil d'administration du Collège national des cardiologues français (CNCF), président du comité scientifique du CNCF, président élu du CNCF, membre (2019-2022 et 2024-2027) du Nucleus of the Council of cardiology practice de la Société européenne de cardiologie (ESC)
- Membre du conseil d'administration de la Société française de cardiologie (SFC) : 2020-2024
- Président du groupe Coeur, vaisseaux et métabolisme de la SFC (2022-2025), membre de la Société française d'hypertension artérielle, du GACI, de l'ESC, de l'EAPCI, de la HFA,
- Président du groupe Pharmacologie Clinique et thérapeutique de la SFC (2011-2018)
- Membre du conseil d'administration du Syndicat national des cardiologues (SNC)
- Membre des comités de rédaction ou de lecture de Réalités Cardiologiques, Le Cardiologue, Le Quotidien du Médecin, theHeart.org



## Diabète

- **Reco HAS**
- GLP1: **FLOW**
- Tirzepatide AMM



## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG** : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL** : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- **Inclisiran** : AMM « paradoxale »
- **LDL épidémio vs intervention** : paradoxes...

## Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2

Validé par le Collège le 30 mai 2024

- **En première intention, proposer une prise en charge non médicamenteuse axée sur les modifications des habitudes de vie efficaces** (programme nutritionnel, lutte contre la sédentarité, activité physique/activité physique adaptée, éducation thérapeutique, etc..) est un préalable indispensable à l'éventuelle mise en place d'un traitement médicamenteux ; sauf dans certaines situations particulières (par exemple hyperglycémie majeure au diagnostic).
- **En deuxième intention**, si la prise en charge non médicamenteuse proposée (changement des habitudes de vie) n'a pas permis d'atteindre les objectifs définis initialement avec le patient, **proposer un traitement médicamenteux en tenant compte du statut cardiovasculaire et rénal du malade.**
- **Lors du choix d'une classe thérapeutique déterminée**, prendre en compte le profil du patient (besoins, situation, préférences, acceptabilité) et les caractéristiques de l'antidiabétique envisagé (indications et contre-indications, efficacité sur le taux d'HbA1c, impacts protecteurs sur les complications cardio-vasculaires et rénales, risque d'hypoglycémie, effet sur le poids, effets secondaires, modalités d'administration, etc..).
- **Au delà de la recherche de l'équilibre glycémique**, les traitements (iSGLT2) et (GLP-1) sont recommandés dans la prise en charge des DT2 pour leurs effets protecteurs cardio-vasculaires et rénaux et/ou impacts sur le poids

En 1<sup>re</sup> intention

## Modification thérapeutique du mode de vie

Dès le diagnostic<sup>4</sup> et tout au long une prise en charge personnalisée et individualisée

### Programme nutritionnel

#### Prise en charge nutritionnelle

- Individualisée et adaptée à la situation (poids initial, comportement alimentaire, niveau socioéconomique, littératie en santé)

### Activité physique

#### Lutte contre la sédentarité

#### Promotion de l'activité physique

#### Activité physique adaptée

- Individualisée
- Modalités (type, durée, intensité, fréquence, accompagnement, contre-indications) selon les recommandations en cours
- Évaluation médicale selon niveau activité physique (faible, modérée, élevée)

### Éducation thérapeutique et accompagnement

- Éducation structurée dès le diagnostic, individualisée, portée par une équipe multidisciplinaire pour acquisition de compétences d'auto-gestion de la maladie

Bilan médical annuel et/ou selon un rythme adapté au patient (facteurs de risque cardiovasculaire, neuropathie périphérique, rétinopathie, néphropathie, grade de risque podologique) ; Identifier/évaluer/prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaire ; Prendre en compte l'environnement social, familial, culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas, ...) et son profil médico-psychologique (niveau de littératie en santé, situation de fragilité, isolement, précarité, autres déterminants, etc.).

En 2<sup>e</sup> intention

## Monothérapie et bithérapie

Maintien des mesures non médicamenteuses MTMV tout au long de la PEC

### MET

- Traitement médicamenteux de première intention pour la normalisation glycémique
- Augmentation progressive pour dosage optimal ou maximum toléré
- En absence de symptômes d'hyperglycémie\*

### MET +/- ISGLT2 ou aGLP1

Selon le statut cardiovasculaire<sup>1</sup> et rénal du patient :

- A dose maximale tolérée MET, et indépendamment de la valeur HbA1c

Molécules/classes thérapeutiques selon statut cardiovasculaire<sup>1</sup> et rénal  
(à réévaluer régulièrement)

**Antécédents de maladie cardiovasculaire avérée** : iSGLT2 ou aGLP1

**Insuffisance cardiaque avérée** : iSGLT2

- Sous traitement optimal de l'Insuffisance cardiaque et/ou néphroprotecteur

À l'initiation d'un traitement glifozine, évaluer les antécédents et risque acidocétoses diabétiques (récurrence d'épisode, maladie intercurrente, régime très faible en glucides ou cétogène)

**Maladie rénale chronique** : iSGLT2

- Sous traitement optimal de l'Insuffisance cardiaque et/ou néphroprotecteur

**Patient à haut risque cardiovasculaire (prévention primaire)** : iSGLT2 ou aGLP1

**Obésité ou surpoids (IMC > ou égale à 30 kg/m<sup>2</sup>)** : aGLP1 à dose antidiabétique

- Suivi rétinien (risque d'une baisse rapide de HbA1c)

**Patient à risque cardiovasculaire modéré (prévention primaire)** :

- iSGLT2 ou aGLP1
- iDPP4
- Autre (SULF, répaglinide, ascarbose)

Quelle que soit la stratégie médicamenteuse, nécessité d'une évaluation à 3/6 mois (efficacité, tolérance, acceptabilité et adhésion du patient), et si objectif PEC initial non obtenu ; plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou aux événements indésirables (événements gastrointestinaux, hypoglycémie, prise de poids, autres)

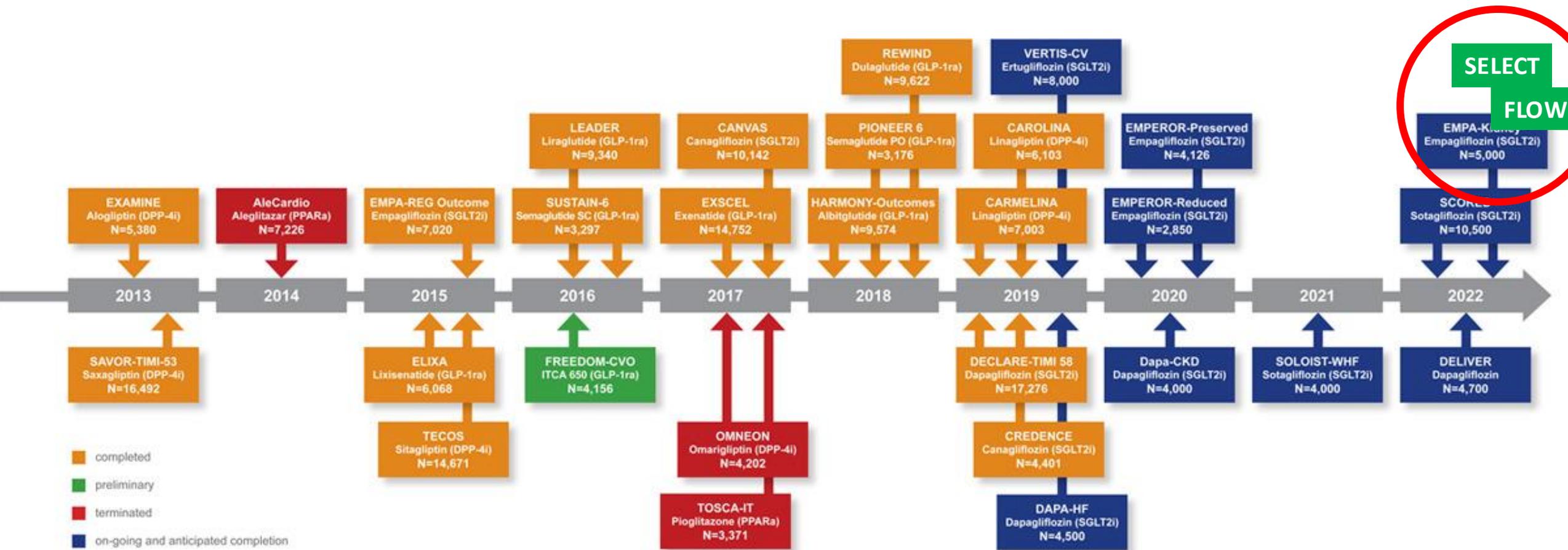
## Diabète

- Reco HAS
- **GLP1: FLOW, SELECT**
- Tirzepatide AMM



## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG** : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL** : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- **Inclisiran** : AMM « paradoxale »
- **LDL épidémio vs intervention** : paradoxes...



# The cornerstone treatments of diabetic kidney disease

## Risk factors management:

Plasma glucose  
Blood pressure  
Weight control  
Smoking cessation  
Lipid control  
Physical activity  
Protein restriction

## ACEi/ARBs

**Captopril** <sup>14</sup>  
**IDNT** <sup>15</sup>  
**RENAAL** <sup>16</sup>

## SGLT2i

**CREDENCE** <sup>8</sup>  
**DAPA-CKD** <sup>9</sup>  
**SCORED** <sup>7</sup>  
**EMPA-KIDNEY**

## MRAs

**FIDELIO-DKD** <sup>13</sup>  
**FIGARO-DKD** <sup>57</sup>

## GLP-1 RAs

**FLOW**

Original Article

# Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Katherine R. Tuttle, M.D., Peter Rossing, M.D.,  
D.M.Sc., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., George  
Bakris, M.D., Florian M.M. Baeres, M.D., Thomas Idorn, M.D., Ph.D., Heidrun Bosch-  
Traberg, M.D., Nanna Leonora Lausvig, M.Sc., Richard Pratley, M.D., for the FLOW  
Trial Committees and Investigators

N Engl J Med  
Volume 391(2):109-121  
July 11, 2024

**Albuminuria categories (mg/g)**

	Normo UACR<30	Micro 30<UACR<300	Macro UACR>300
≥90	Low KDIGO risk	Moderate KDIGO risk	High KDIGO risk
60-90	Low KDIGO risk	Moderate KDIGO risk	High KDIGO risk
45-60	Moderate KDIGO risk	High KDIGO risk	Very high KDIGO risk
30-45	High KDIGO risk	Very high KDIGO risk	Very high KDIGO risk
<30	Very high KDIGO risk	Very high KDIGO risk	Very high KDIGO risk

**eGFR categories  
(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)**

<b>Low KDIGO risk</b>	<b>moderate KDIGO risk</b>	<b>high KDIGO risk</b>	<b>Very high KDIGO risk</b>
---------------------------	--------------------------------	----------------------------	---------------------------------

**CREDESCENCE**  
canagliflozin vs placebo  
HR<sub>[95% CI]</sub> =0.70 [0.59-0.82]

**FIDELIO-DKD**  
finerenone vs placebo  
HR<sub>[95%CI]</sub> =0.82 [0.73-0.93]

**FLOW**  
semaglutide vs placebo

## METHODS



International, double-blind, placebo-controlled  
28 countries



### Type 2 DM and CKD:

GFR 50-75 ml/min +  
ACR 300-5000 mg/g

or

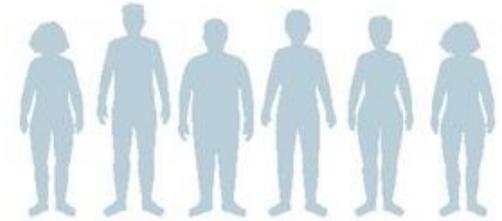
GFR 25-<50 ml/min +  
ACR 100-5000 mg/g



Median follow-up,  
3.4 years



### PARTICIPANTS



WHO

3533 adults

Mean age, 67 years

Men: 70%; Women: 30%

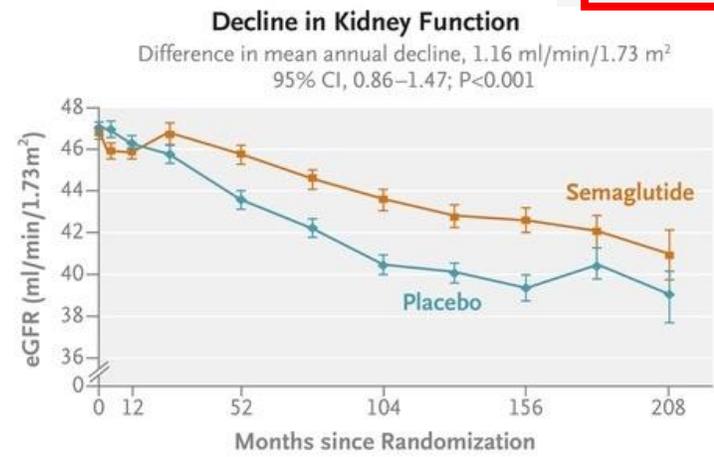
**RESULTS**

The trial was stopped early at a median follow-up of 3.4 years after an interim analysis showed efficacy. The semaglutide group had fewer primary-outcome events than the placebo group, equivalent to a 24% lower risk with semaglutide.

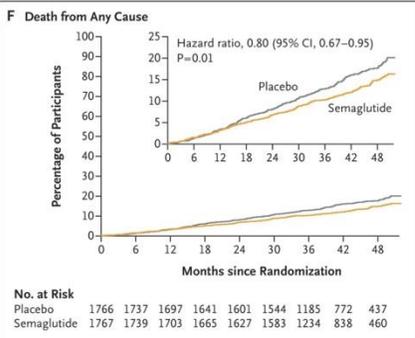
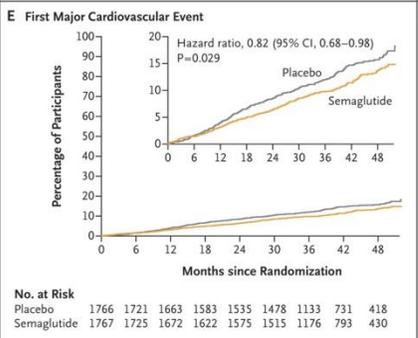
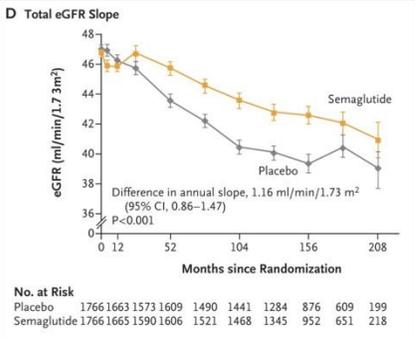
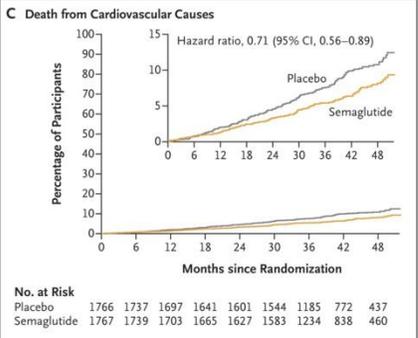
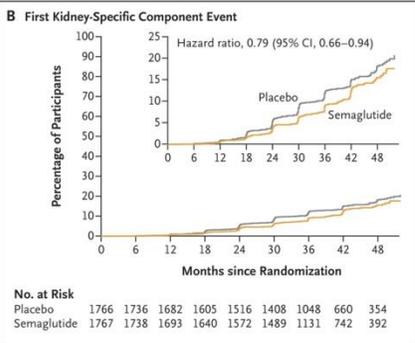
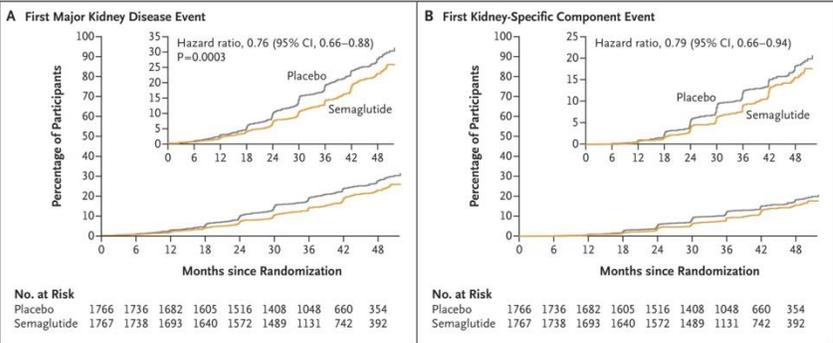
Kidney function declined more slowly in the semaglutide group than in the placebo group.

Serious adverse events were less common in the semaglutide group than in the placebo group.

	Major kidney disease events 	Death from any causes 	Adverse event leading to discontinuation 
<b>Major kidney disease events-</b> kidney failure, ≥50% reduction in GFR, death from CV or kidney-related causes			
<b>Placebo</b> n = 1766 	<b>7.5 events</b> per 100 patient-years	<b>279(15.8%)</b>	<b>211(11.9%)</b>
	<b>HR 0.76</b> (95% CI, 0.66-0.88)	<b>HR 0.80</b> (95% CI, 0.67-0.95)	
<b>Semaglutide</b> n = 1767 	<b>5.8 events</b> per 100 patient-years	<b>227(12.8%)</b>	<b>233(13.2%)</b>
HR= Hazard ratio			



# Primary and Confirmatory Secondary Outcomes.

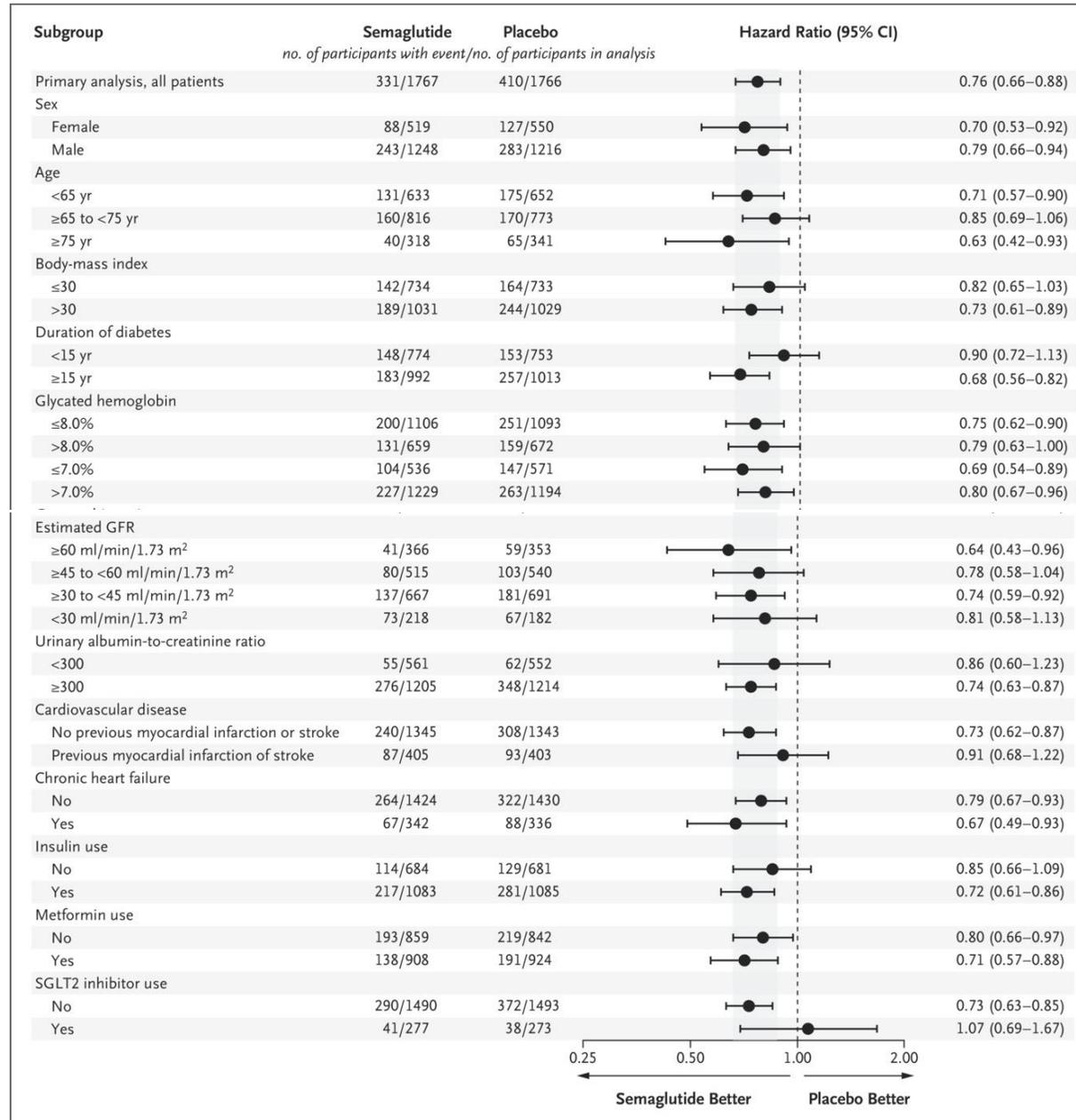


## KIDNEY OUTCOMES

Twenty people would need to be treated with semaglutide over a 3-year period to prevent one major kidney disease event.



# Subgroup Analysis of the Primary Outcome.



## Diabète

- Reco HAS
- **GLP1**: FLOW, **SELECT**
- Tirzepatide AMM

## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG** : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL** : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- **Inclisiran** : AMM « paradoxale »
- **LDL épidémio vs intervention** : paradoxes...



# SELECT Trial Design

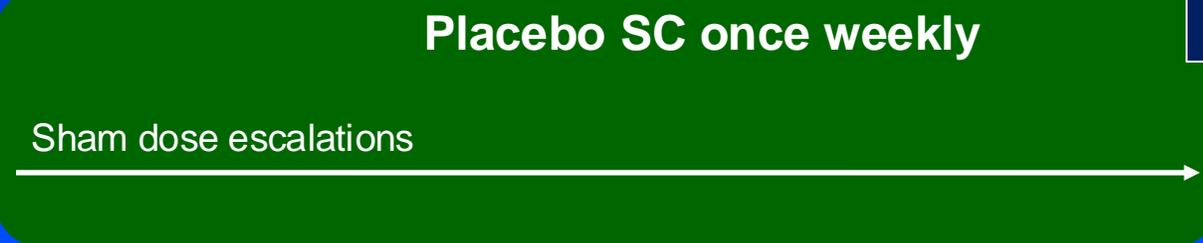
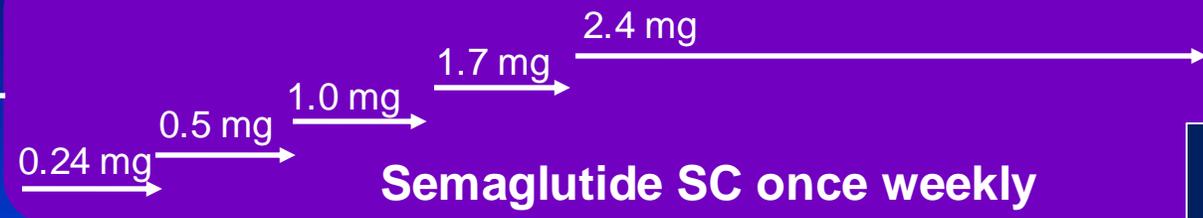
# SELECT

semaglutide | effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity

- Overweight or obesity  
**BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>**
- Established CVD
- **No prior diabetes**  
HbA<sub>1c</sub> < 6.5%
- Age  $\geq 45$  yrs

Randomization

(1:1)



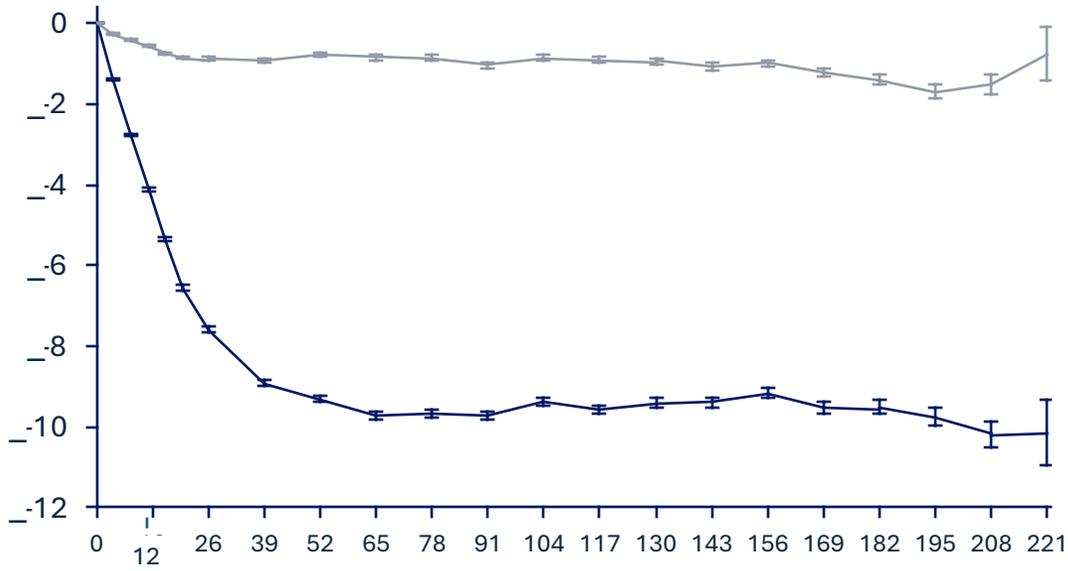
CV death  
MI  
Stroke



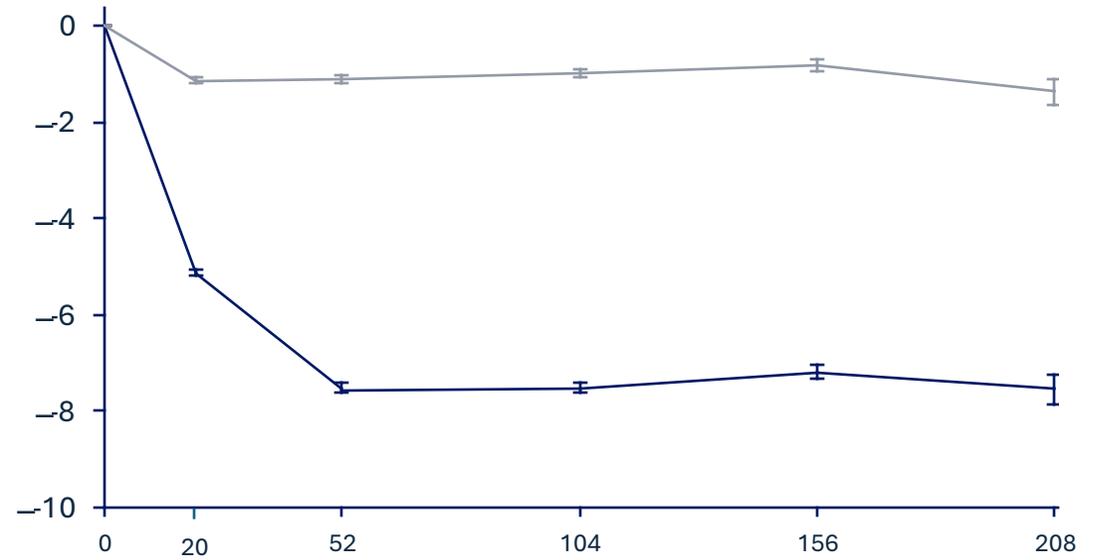
- Trial product added to standard of care for underlying CV disease
- Dose reductions or treatment pauses permitted
- Rx for pts who developed diabetes per investigator, except open label GLP-1RA

# Etude SELECT

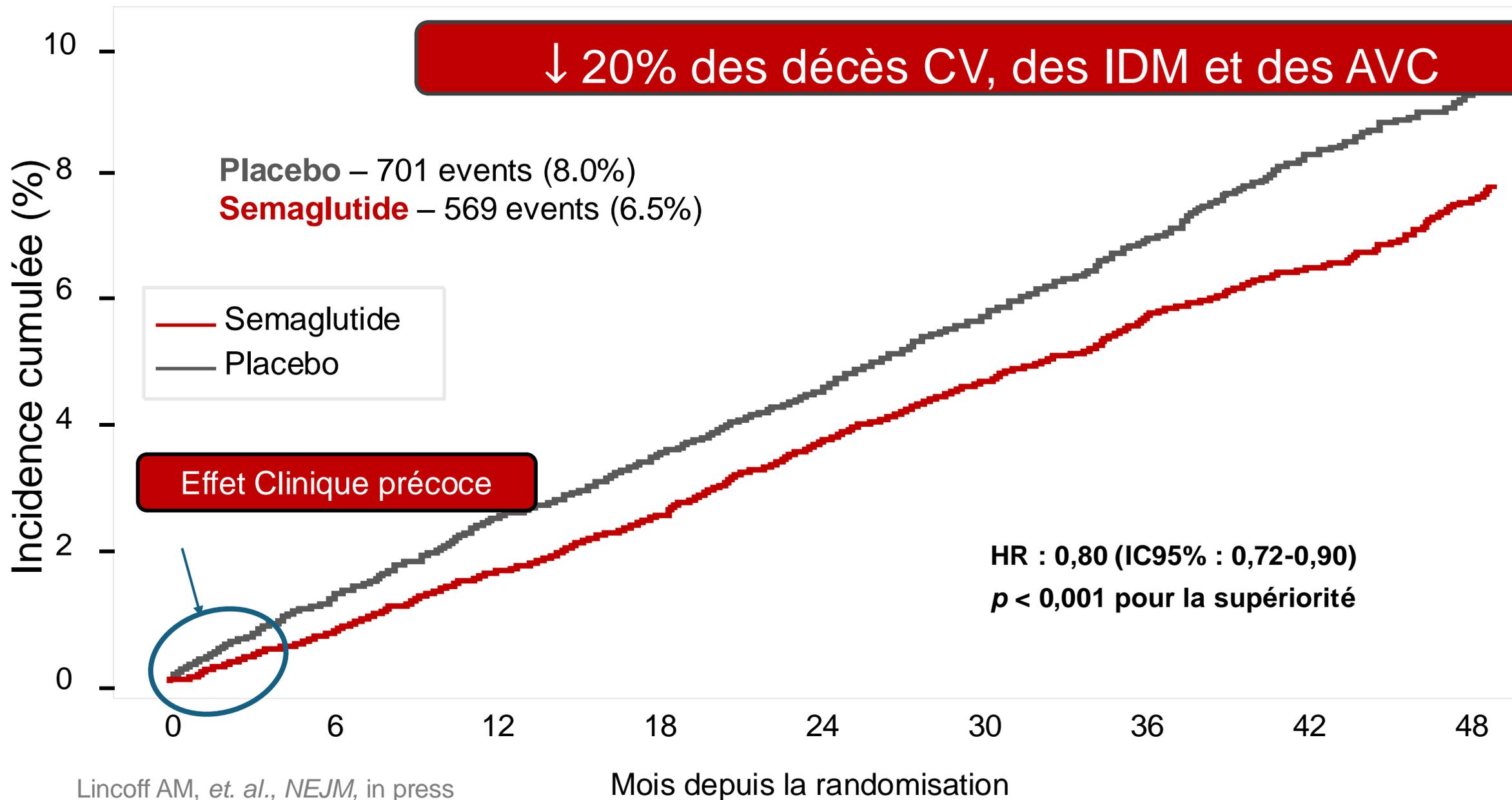
## Variation du poids corporel (%)



## Modification du tour de taille (%)

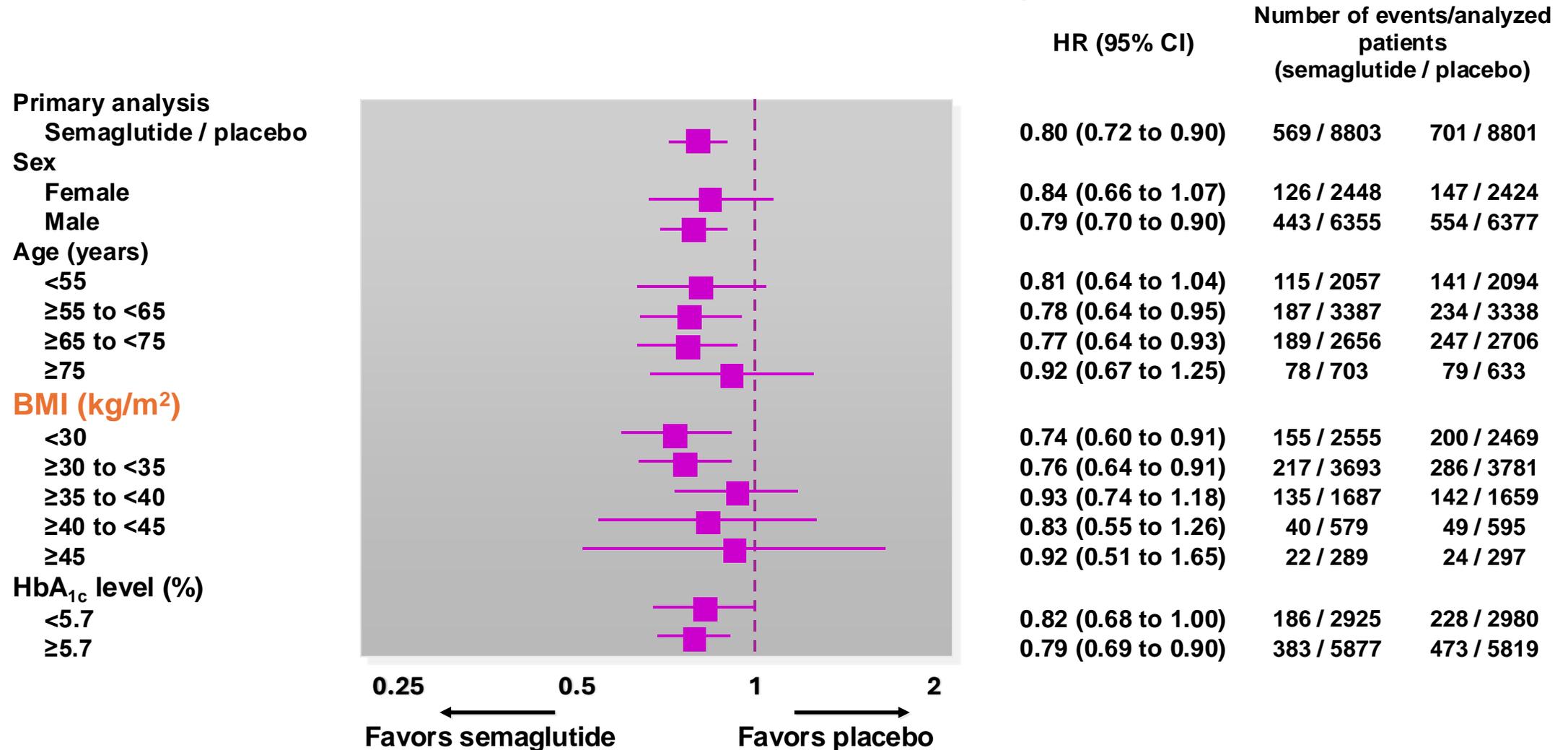


# Etude SELECT : résultat principal



# SELECT Trial – Cardiovascular Efficacy

## Primary Endpoint - Subgroups



# Etude SELECT : effets indésirables durant l'étude

(Pourcentage de patients)	Semaglutide	Placebo	Valeur de p
<b>Effets indésirables sérieux</b>	<b>33,4</b>	<b>36,4</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cardiaques</b>	<b>11,5</b>	<b>13,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infections</b>	<b>7,1</b>	<b>8,4</b>	<b>0,001</b>
<b>Système nerveux</b>	<b>5,0</b>	<b>5,6</b>	<b>0,08</b>
<b>Gastrointestinaux</b>	<b>3,9</b>	<b>3,7</b>	<b>0,48</b>
<b>Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement</b>	<b>16,6</b>	<b>8,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gastrointestinaux</b>	<b>10,0</b>	<b>2,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Metaboliques / nutritionnels</b>	<b>1,2</b>	<b>0,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Effets indésirables d'intérêt special</b>			
<b>Pancréatite aiguë</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,28</b>
<b>En rapport avec une lithiase vésiculaire</b>	<b>2,8</b>	<b>2,3</b>	<b>0,04</b>
<b>En rapport avec la COVID-19</b>	<b>23,9</b>	<b>24,4</b>	<b>0,46</b>
<b>Tumeurs malignes</b>	<b>4,8</b>	<b>4,7</b>	<b>0,92</b>

# Gliflozines, GLP1-ar, MRA... et diabète

## Protection

Cardiaque

Vasculaire

Rénale

# Summary and Interpretations

- Among patients with pre-existing CVD and overweight or obesity, but who do not have diabetes, once weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg reduced the risk of CV

**The SELECT trial is a turning point**

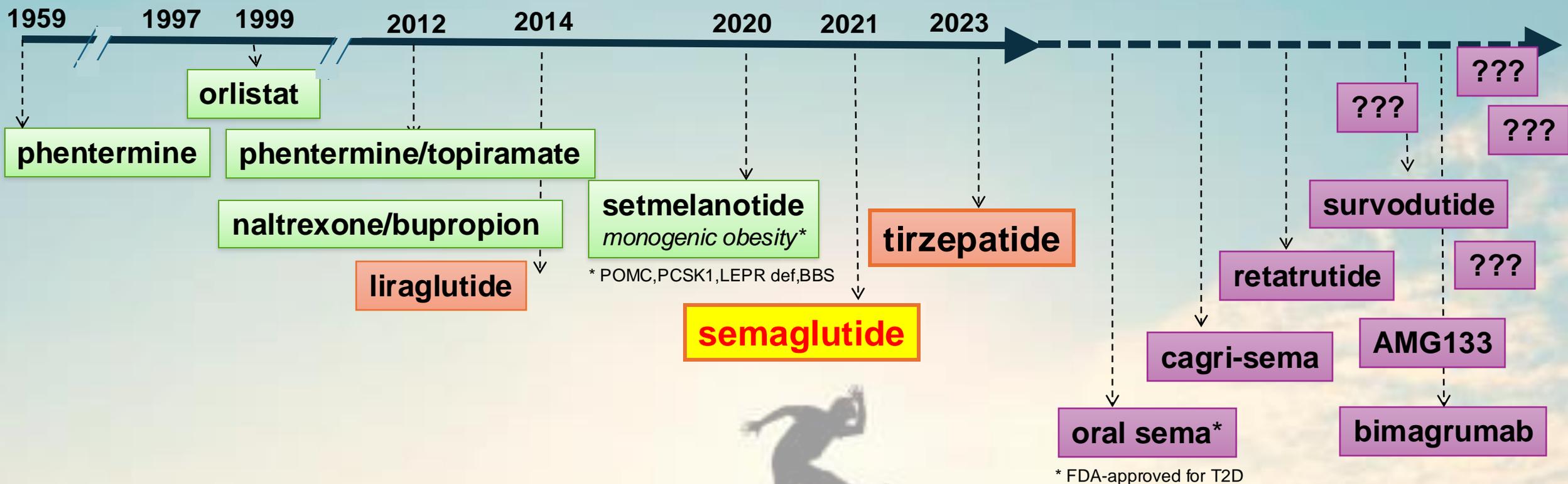
**In secondary prevention**

**Or for the validation of an obesity drug?**

- **Semaglutide 2.4 mg is the first weight management therapy proven in a rigorous RCT to reduce the risk of CV events**, establishing overweight or obesity as a modifiable risk factor for cardiovascular disease.

# FDA-approved Anti-Obesity Medications (AOMs)

# AOMs In Development



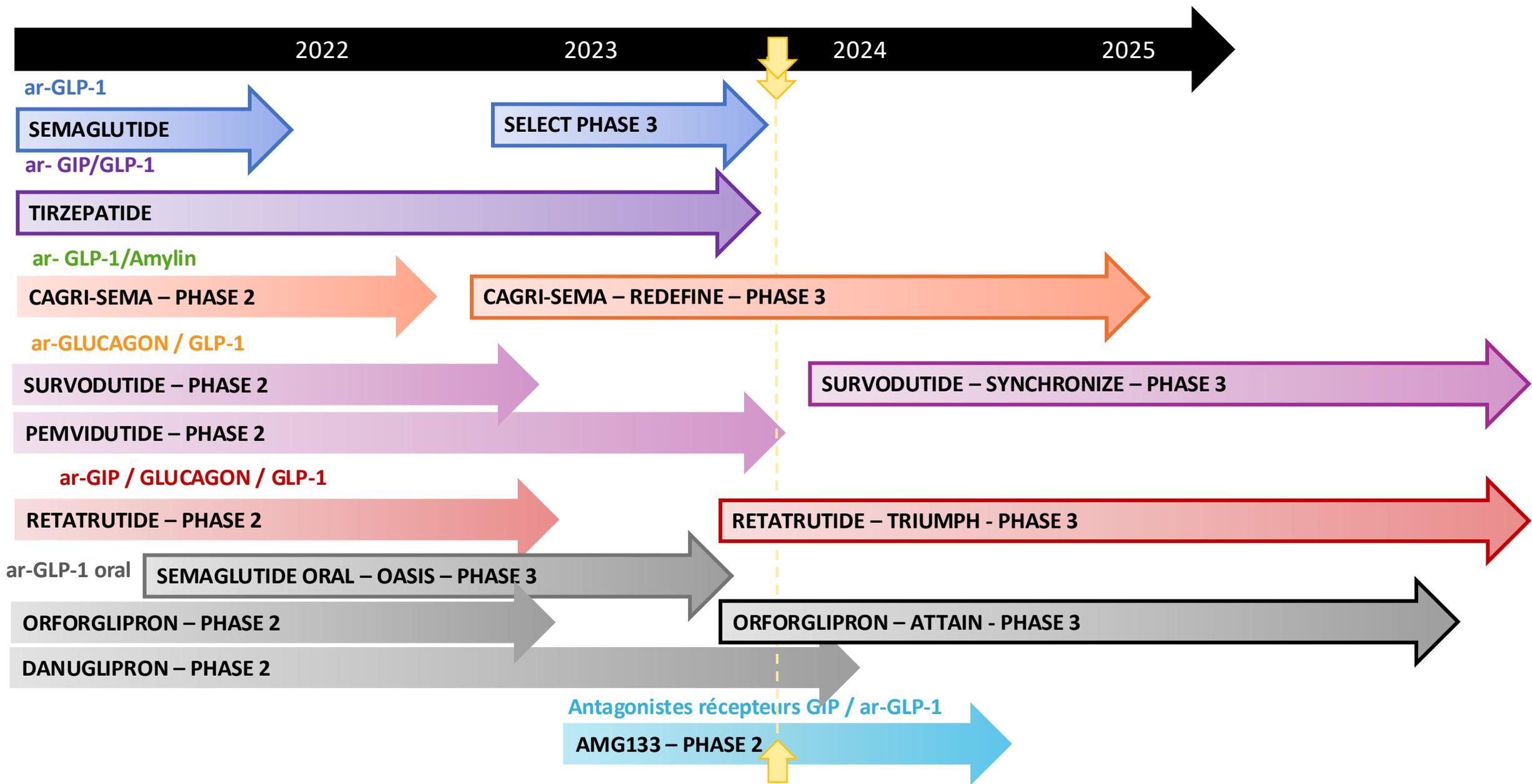
PAST

FUTURE



# Molécules en développement pour la prise en charge de l'obésité

Nutrient-Stimulated Hormone-based therapies (NuSHs)



# **La question**

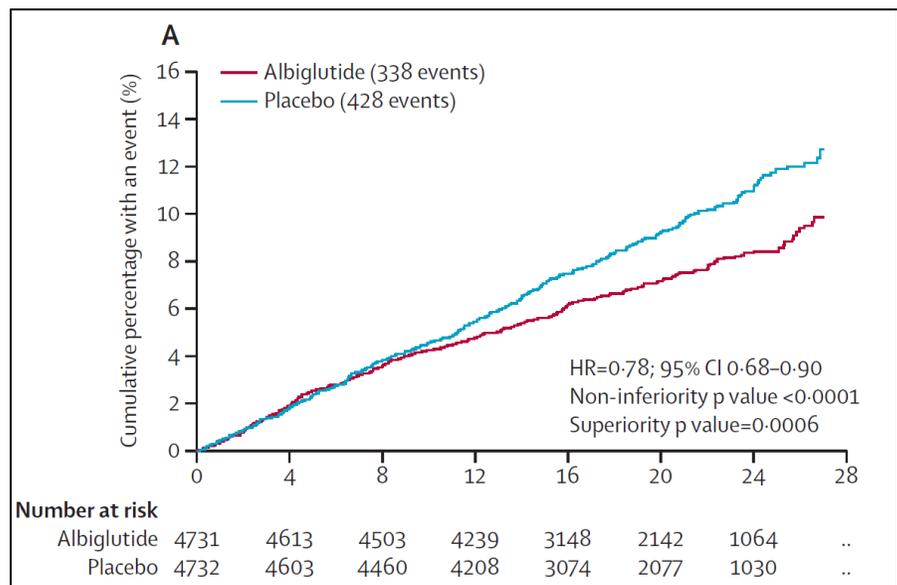
**Effet spécifique du traitement**

**ou**

**effet lié à la diminution du poids?**

# Etude HARMONY: albiglutide

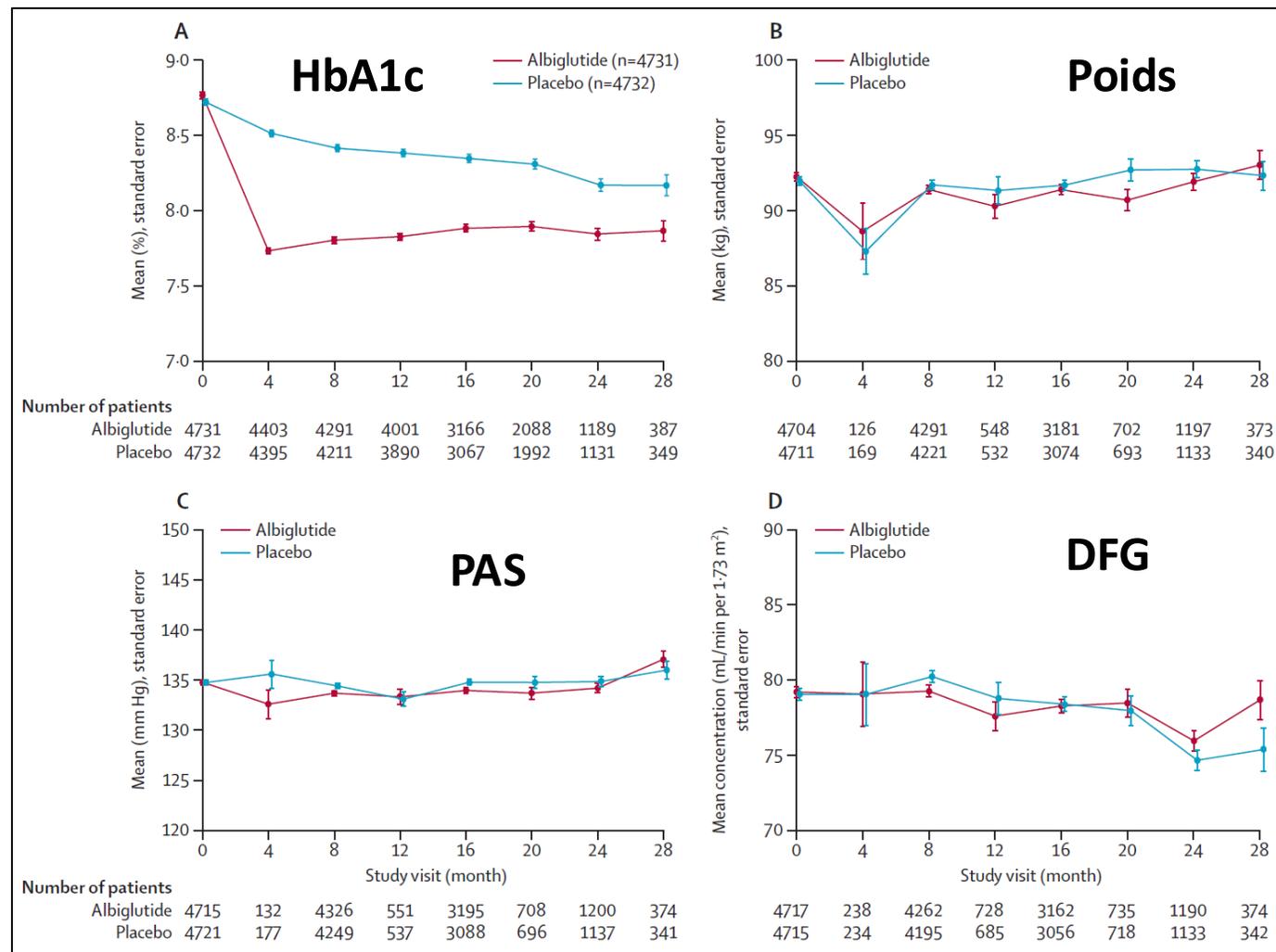
## Critère primaire (décès CV, IDM, AVC)



Suivi médian : 1,5 ans

Published Online October 2, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)



**TABLE 9****Hypothesized Mechanisms of GLP-1RA to Lower CV Events**

<b>Effect</b>	<b>Consequence</b>
■ Blood pressure reduction	■ Reduced myocardial work, reduced filling pressures, pre-/afterload reduction
■ Weight loss	■ Improved CV disease risk profile, lower blood pressure
■ Low-density lipoprotein cholesterol reduction	■ Reduced atherogenesis
■ Anti-inflammatory action	■ Upregulated nitric oxide and suppressed NF-κB activation

Conséquences

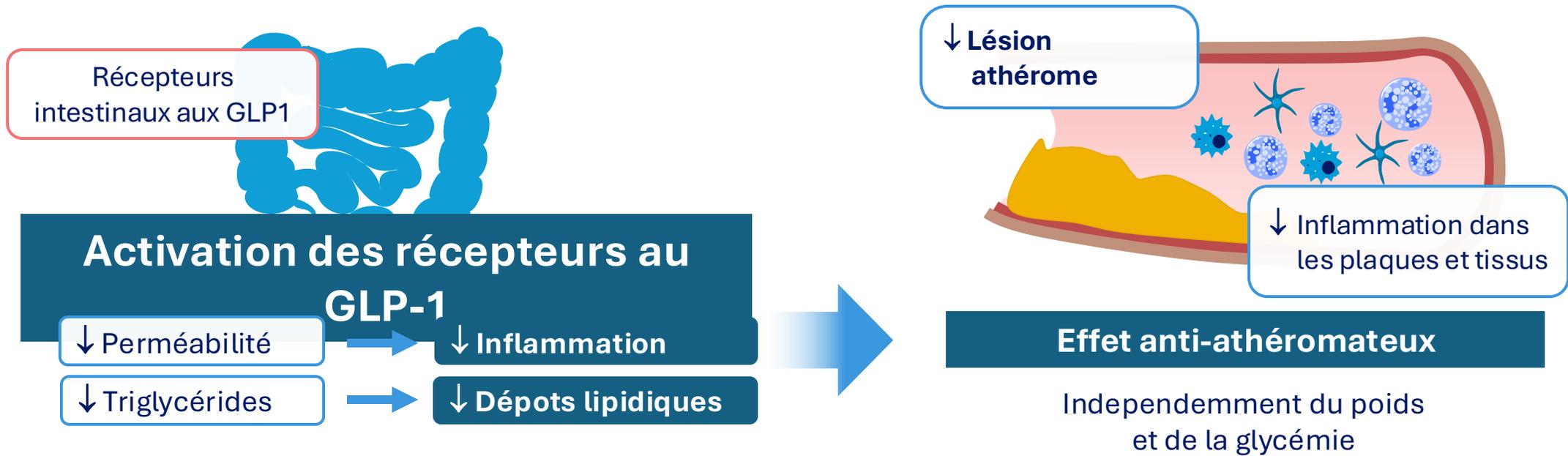
Mécanismes

CV = cardiovascular; GLP-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonists; NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

# Au-delà de l'IMC, quels mécanismes explicatifs ?

## Indépendamment de l'action sur la perte de poids

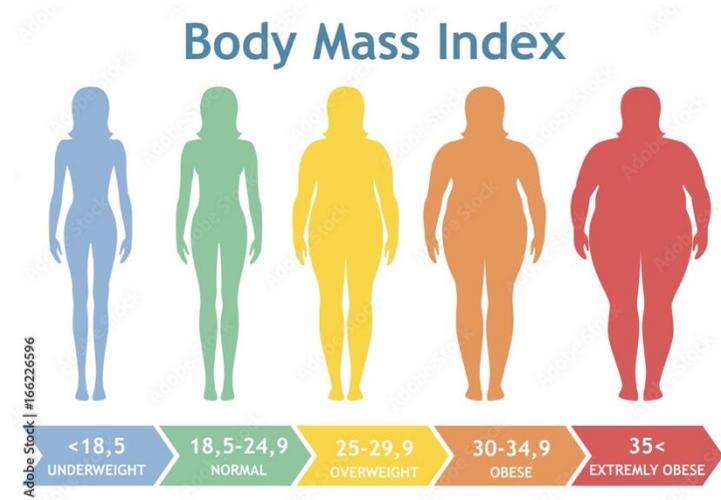
L'activation du récepteur du GLP 1\* a des effets digestifs spécifiques



\* basé sur des modèles animaux

## Diabète

- Reco HAS
- GLP1: FLOW, SELECT
- **Tirzepatide AMM**



## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG** : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL** : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- **Inclisiran** : AMM « paradoxale »
- **LDL épidémio vs intervention** : paradoxes...



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

---

tirzépatide

**MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg,  
7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et  
15 mg,**

solution injectable en stylo pré-rempli

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

---

**Mécanisme d'action**

Le tirzépatide est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules endocrines  $\alpha$  et  $\beta$  du pancréas, dans le cœur, le système vasculaire, les cellules immunitaires (leucocytes), les intestins et les reins. Les récepteurs du GIP sont également exprimés sur les adipocytes. De plus, les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont exprimés dans des zones du cerveau importantes pour la régulation de l'appétit.

**Population cible**

La population cible est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.

## → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO (tirzépate), la Commission propose que la prescription initiale soit réservée aux **professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3**, à savoir :

- Le **médecin spécialiste de l'obésité** (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition »,
- Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU).

La Commission recommande le **statut de médicament d'exception** pour MOUNJARO (tirzépate) dans cette indication.



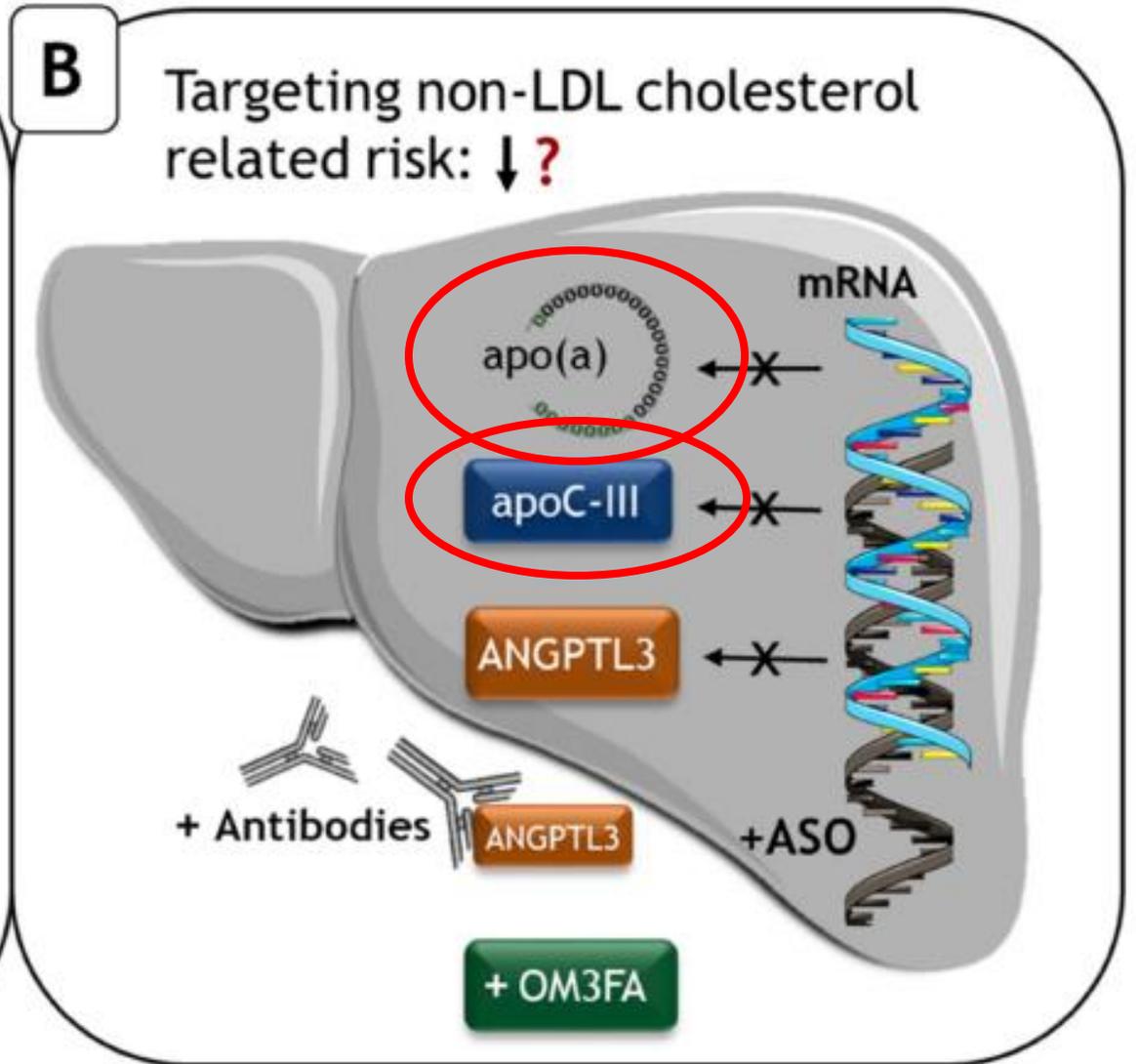
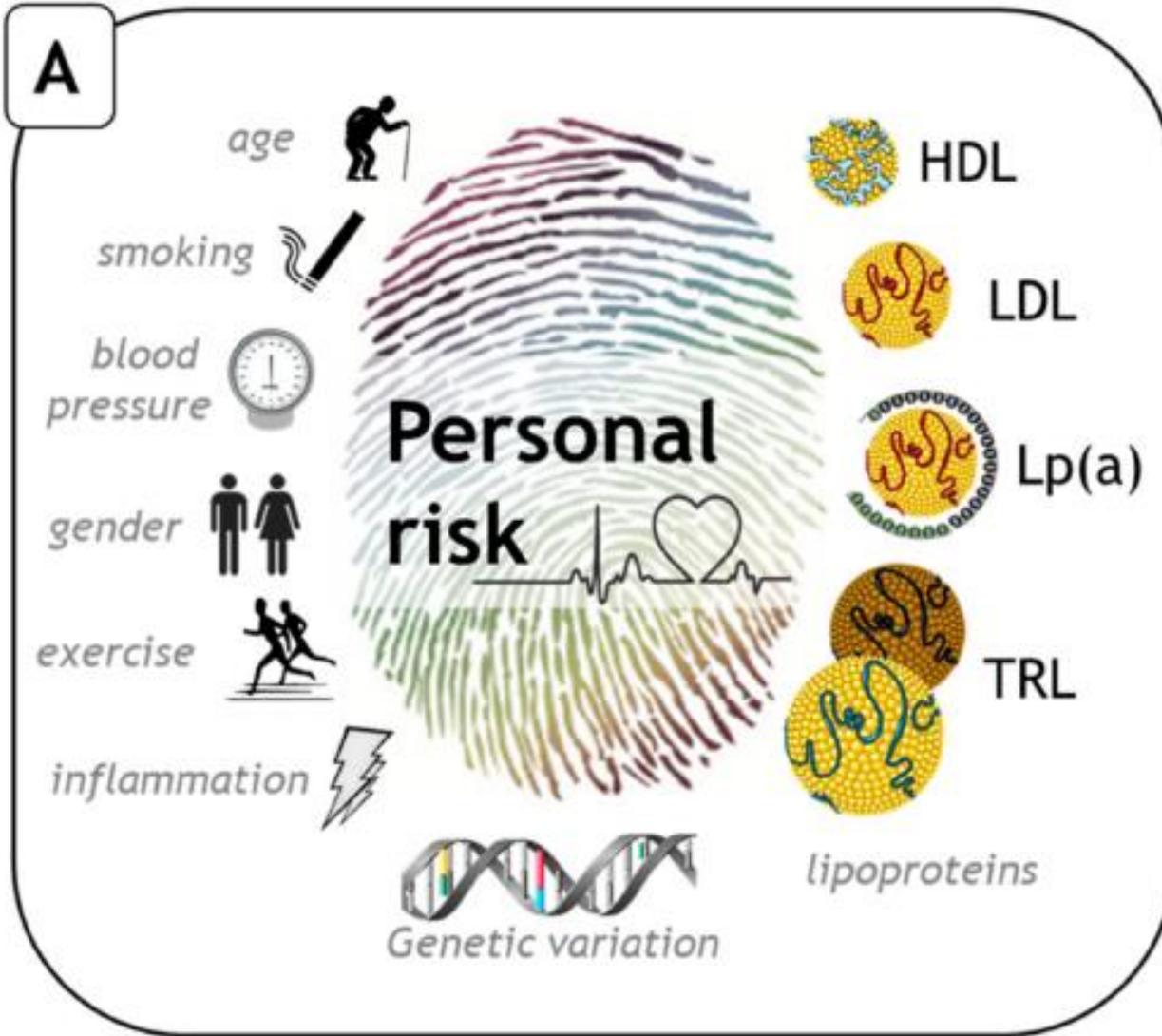
## Diabète

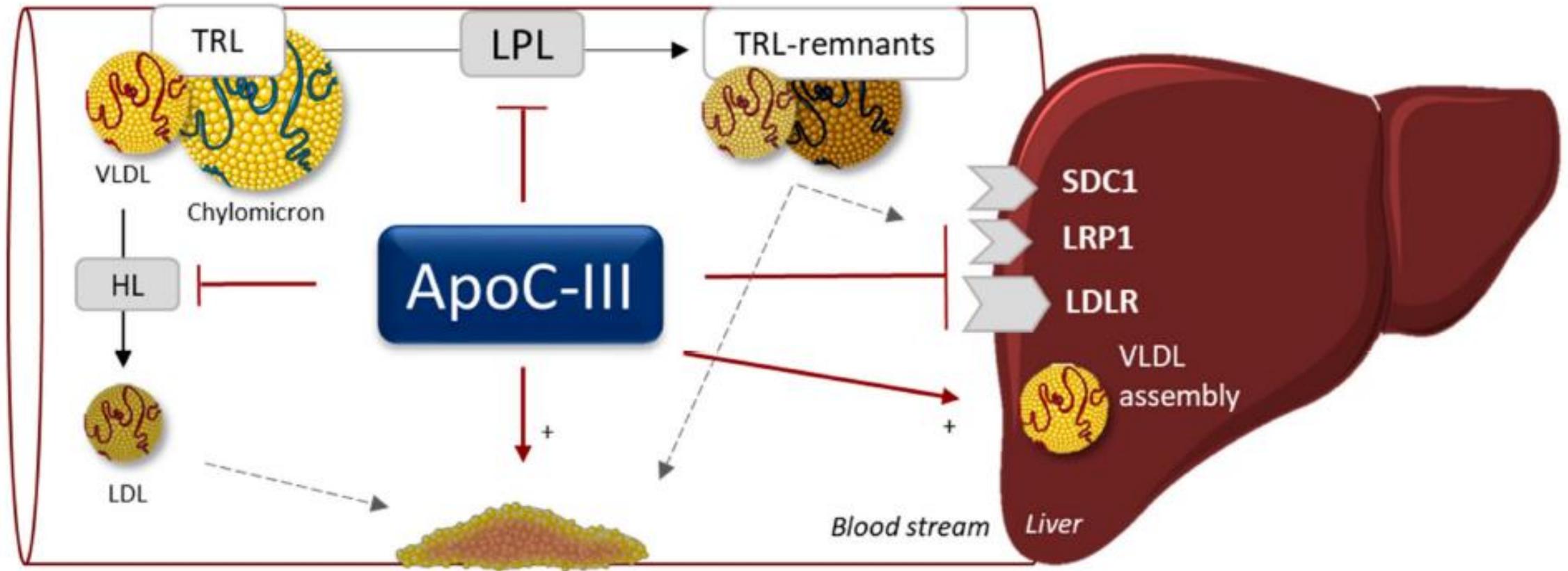
- Reco HAS
- GLP1: FLOW, SELECT
- Tirzepatide AMM



## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG : enfin une diminution du risque de pancréatite!**
- HDL : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- Inclisiran : AMM « paradoxale »
- LDL épidémio vs intervention : paradoxes...





**Figure 3.** Apo-CIII promotes hypertriglyceridemia via different mechanisms. It inhibits lipolysis via inhibiting lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (HL) activities. It delays hepatic clearance of TRL and favors assembly and/or secretion of VLDL. Abbreviations: VLDL, very low-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TRL, triglyceride-rich lipoprotein; SDC1, syndecan-1; LRP1, low-density lipoprotein receptor-related protein 1; LDLR, low-density lipoprotein receptor.

# Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome

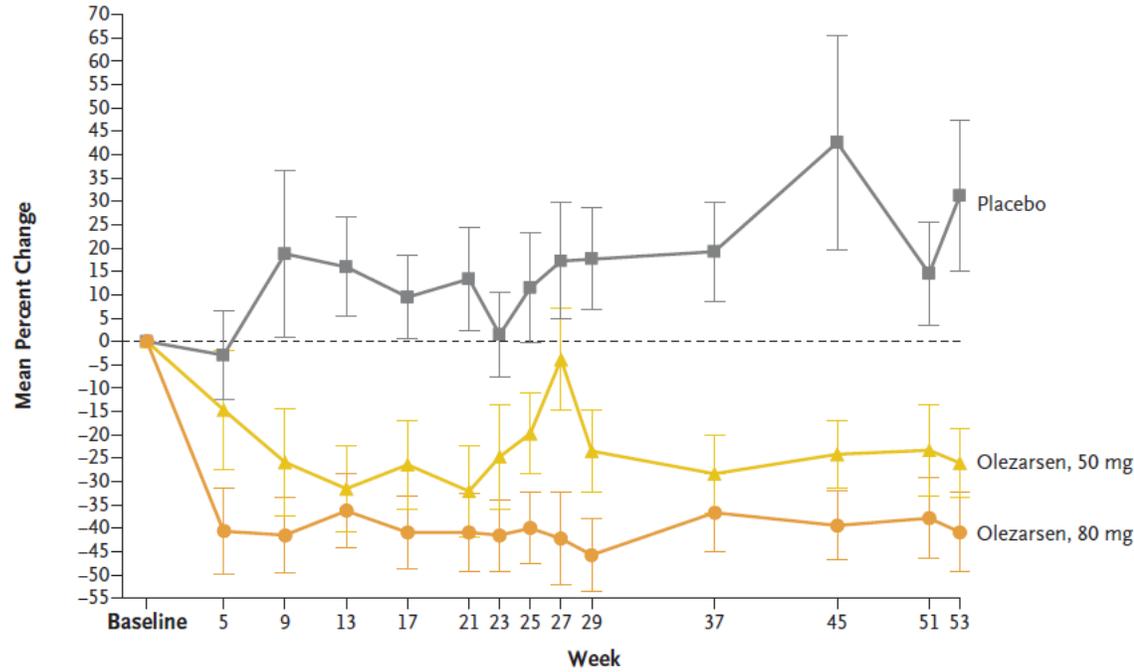
Erik S.G. Stroes, M.D., Ph.D., Veronica J. Alexander, Ph.D.,  
Ewa Karwatowska-Prokopczuk, M.D., Ph.D., Robert A. Hegele, M.D.,  
Marcello Arca, M.D., Christie M. Ballantyne, M.D., Handrean Soran, M.D.,  
Thomas A. Prohaska, M.D., Ph.D., Shuting Xia, M.S., Henry N. Ginsberg, M.D.,  
Joseph L. Witztum, M.D., and Sotirios Tsimikas, M.D., for the Balance Investigators\*

Characteristic	Olezarsen, 80 mg (N=22)	Olezarsen, 50 mg (N=21)	Placebo (N=23)
Age — yr	47.7±13.3	43.2±12.1	44.0±14.7
Sex — no. (%)			
Female	11 (50)	15 (71)	12 (52)
Male	11 (50)	6 (29)	11 (48)
Race and ethnic group — no. (%) <sup>†</sup>			
White	17 (77)	17 (81)	22 (96)
Hispanic or Latino	1 (5)	3 (14)	3 (13)
Asian	3 (14)	3 (14)	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (5)	0
Other	2 (9)	0	1 (4)
Weight — kg	68.4±16.7	61.2±11.6	67.8±16.1
Body-mass index <sup>‡</sup>	25.1±6.0	22.4±3.5	24.2±4.1
History of acute pancreatitis in the previous 10 years — no. (%)	17 (77)	15 (71)	15 (65)
No. of episodes of acute pancreatitis per patient in the previous 10 years <sup>§</sup>	4.8±7.5	4.1±4.4	6.6±16.5
Type 1 or 2 diabetes mellitus — no. (%)	7 (32)	3 (14)	6 (26)
Hypertension — no. (%)	4 (18)	3 (14)	6 (26)
Tobacco user — no. (%)	2 (9)	3 (14)	0
Current thrombocytopenia — no. (%) <sup>¶</sup>	2 (9)	4 (19)	4 (17)
Laboratory measures — mg/dl			
Triglyceride level			
Mean	2613±1499	2684±1235	2596±1256
Median (range)	2086 (683–6898)	2679 (779–5965)	2493 (334–5436)
Apolipoprotein C-III level	27.5±11.6	27.7±10.5	27.7±11.7
Total cholesterol level	277.4±99.3	323.4±100.5	286.0±113.9
LDL cholesterol level	22.8±14.1	17.6±8.5	16.7±8.4
HDL cholesterol level	14.5±4.5	15.7±4.0	14.7±3.8
Total apolipoprotein B level	58.4±17.2	65.2±13.5	59.7±18.9
Apolipoprotein B-48 level	11.6±8.1	18.5±15.3	14.2±14.2
Chylomicron triglyceride level	2477±2123	2302±1265 <sup>  </sup>	2269±1237
Chylomicron-C level plus VLDL cholesterol level <sup>**</sup>	245.7±110.9	293.2±103.1	255.3±114.4
Non-HDL cholesterol level	262.9±100.4	307.6±101.8	271.3±113.3
Previous treatment with volanesorsen — no. (%)	8 (36)	8 (38)	10 (43)
Concomitant medications — no. (%)			
Statin	5 (23)	4 (19)	7 (30)
Omega-3 fatty acid	12 (55)	6 (29)	7 (30)
Fibrate	11 (50)	8 (38)	11 (48)
Other lipid-lowering agent	3 (14)	0	3 (13)

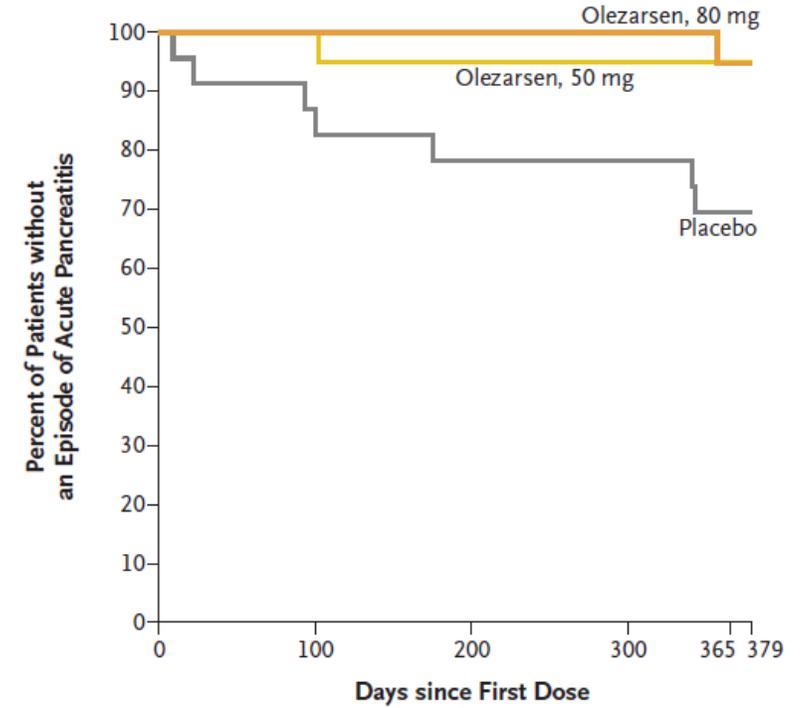
# Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome

Erik S.G. Stroes, M.D., Ph.D., Veronica J. Alexander, Ph.D.

**A** Change in Fasting Plasma Triglyceride Levels



No. of Patients	Baseline	5	9	13	17	21	23	25	27	29	37	45	51	53
Placebo	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21	22	20	19	20
Olezarsen, 50 mg	21	19	18	20	19	15	17	19	18	18	18	19	18	19
Olezarsen, 80 mg	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20	18	19	15	17



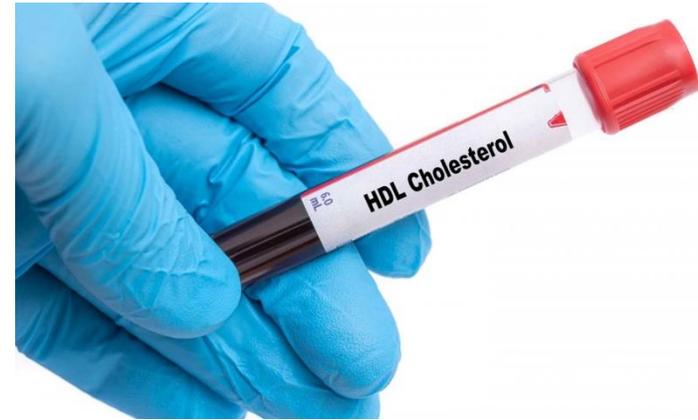
**No. at Risk**

	0	100	200	300	365	379
Placebo	23	19	18	18	14	5
Olezarsen, 50 mg	21	20	19	19	17	5
Olezarsen, 80 mg	22	20	20	19	18	9

**Figure 2.** Kaplan–Meier Curves for the Time to the First Episode of Acute Pancreatitis.

## Diabète

- Reco HAS
- GLP1: FLOW, SELECT
- Tirzepatide AMM



## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- TG : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux**
- Inclisiran : AMM « paradoxale »
- LDL épidémio vs intervention : paradoxes...

# CSL 112 (Apolipoprotein A-I) Infusions and Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II) Trial)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

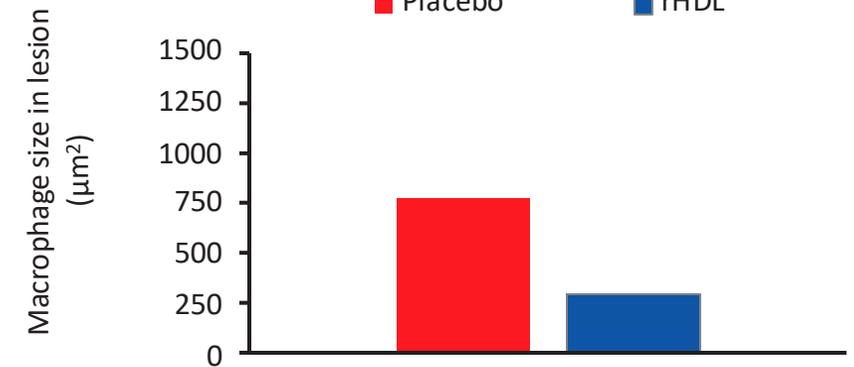
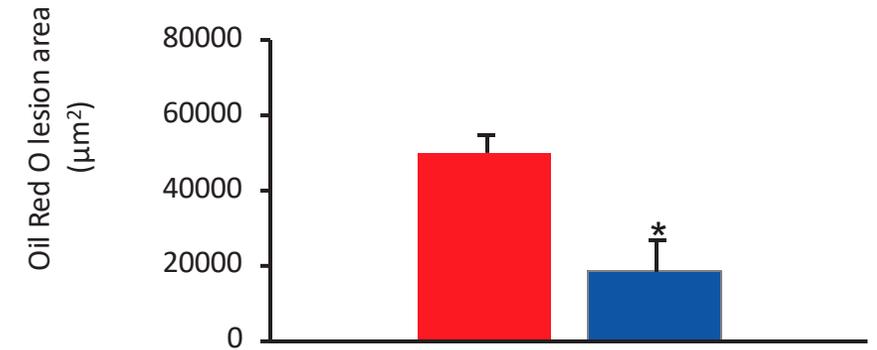
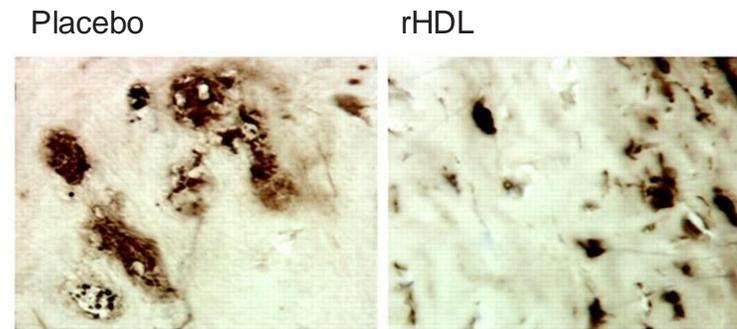
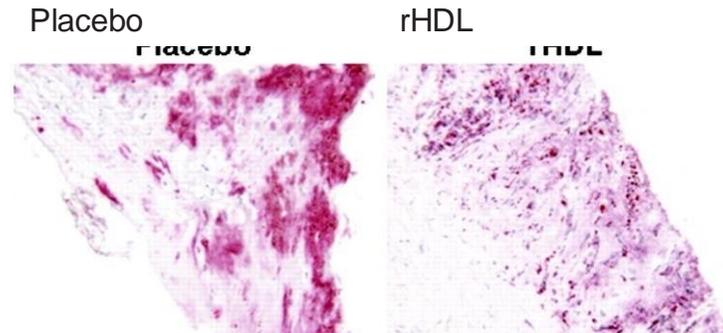
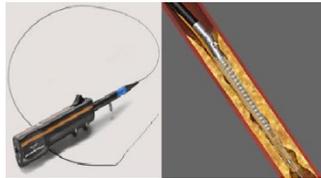
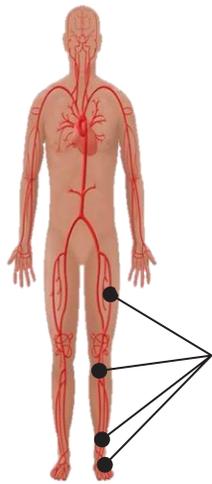
## Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction

C.M. Gibson, D. Duffy, S. Korjian, M.C. Bahit, G. Chi, J.H. Alexander, A.M. Lincoff, M. Heise, P. Tricoci, L.I. Deckelbaum, S.J. Mears, J.C. Nicolau, R.D. Lopes, B. Merkely, B.S. Lewis, J.H. Cornel, J. Trebacz, A. Parkhomenko, P. Libby, F.M. Sacks, T.J. Povsic, M. Bonaca, S.G. Goodman, D.L. Bhatt, M. Tendera, P.G. Steg, P.M. Ridker, P. Aylward, J.J.P. Kastelein, C. Bode, K.W. Mahaffey, S.J. Nicholls, S.J. Pocock, R. Mehran, and R.A. Harrington, for the AEGIS-II Committees and Investigators\*

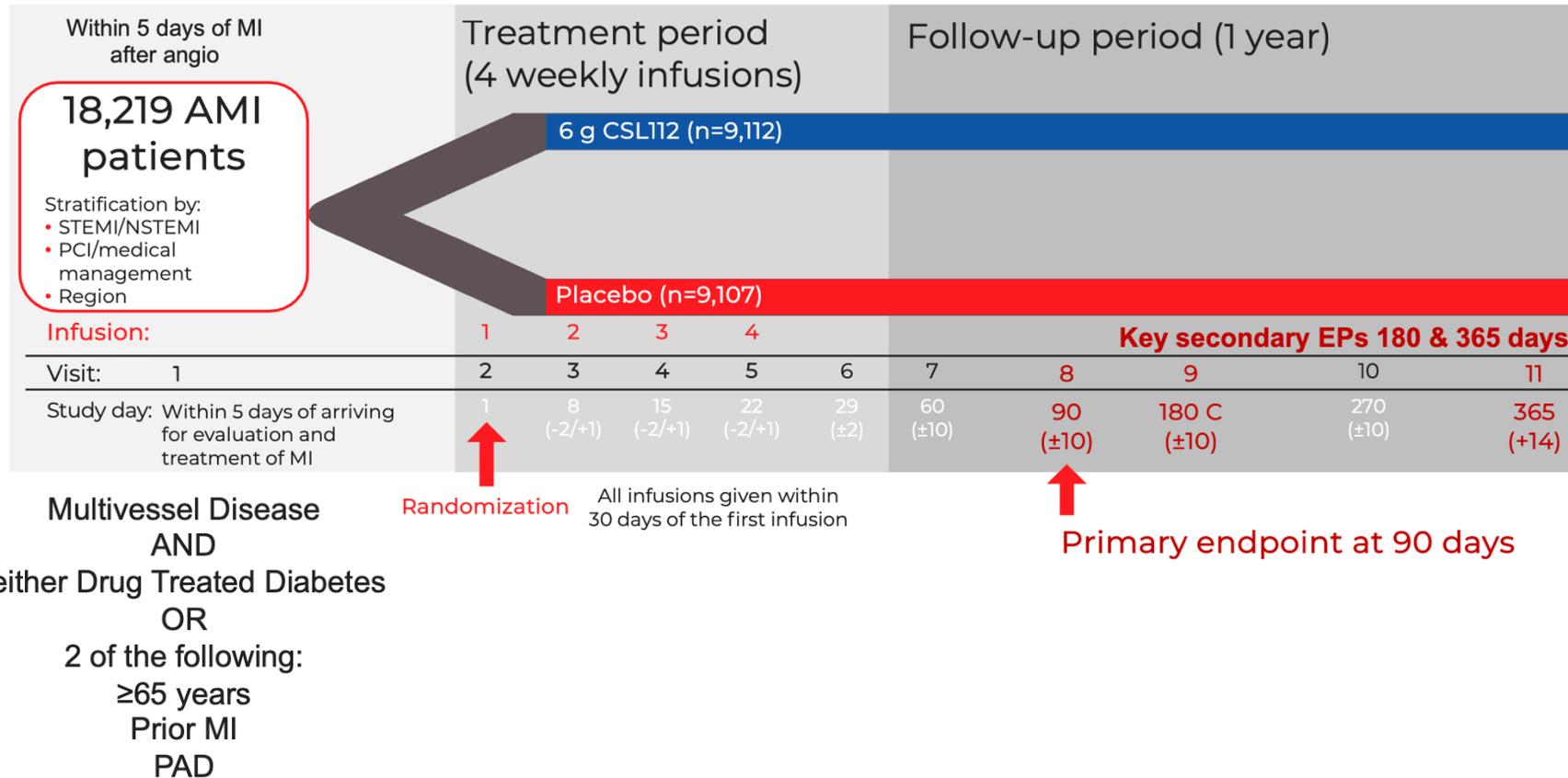
D'après la communication de M Gibson « CSL112 (Apolipoprotein A-I) infusions and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction (ApoA-I event reducing in ischemic syndromes II (AEGIS-II) Trial) » durant les LBCT de l'ACC.24

# Histology Data from Human Femoral Arteries: ApoA-I Infusion Reduces Macrophage & Fat Content in Plaque

A single infusion of ApoA-I (CSL111) reduced femoral plaque by >50% in 5–7 days<sup>1</sup>

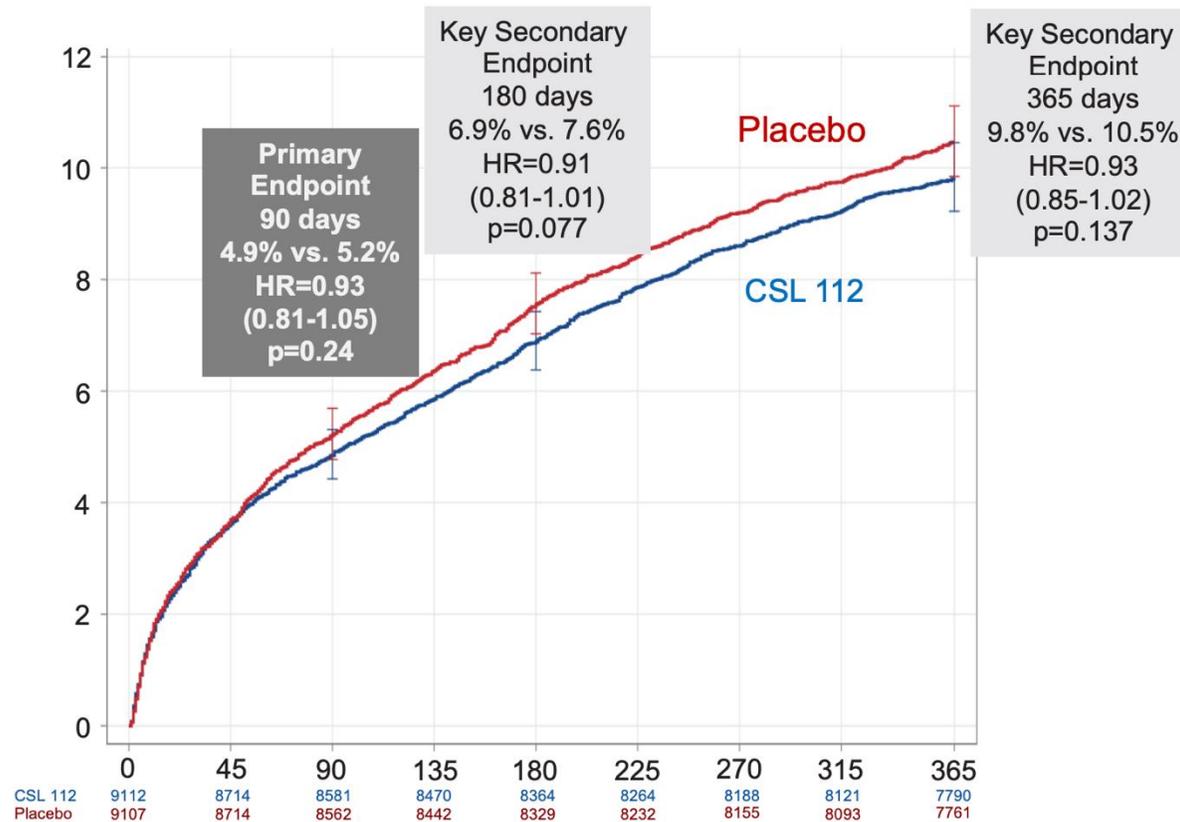


## Méthode de l'étude



Gibson M et al « CSL112 (Apolipoprotein A-I) infusions and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction (ApoA-I event reducing in ischemic syndromes II (AEGIS-II) Trial) » durant les LBCT de l'ACC.24

## Résultats sur le critère primaire Décès CV, IdM ou AVC



D'après la communication de M Gibson « CSL112 (Apolipoprotein A-I) infusions and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction (ApoA-I event reducing in ischemic syndromes II (AEGIS-II) Trial) » durant les LBCT de l'ACC.24

## Diabète

- Reco HAS
- GLP1: FLOW, SELECT
- Tirzepatide AMM



## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG** : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL** : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- **Inclisiran : AMM « paradoxale »**
- **LDL** épidémio vs intervention : paradoxes...

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

inclisiran

**LEQVIO 284 mg,**

solution injectable en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024

- Dyslipidémie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Classe pharmaco-  
thérapeutique**

L'inclisiran est la première thérapie pARNi permettant de réduire le LDL-C plasmatique. Il s'agit d'une nouvelle thérapie inhibant la synthèse de PCSK9.

À ce jour, le laboratoire a sollicité un remboursement de LEQVIO (inclisiran) uniquement en prévention secondaire chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance en prévention secondaire qui reposent sur des co-critères de jugement principaux uniquement biologiques et mesurés sur moins de 18 mois, l'impact supplémentaire de LEQVIO (inclisiran) sur la morbi-mortalité (réduction de la survenue des événements cardio-vasculaires) et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

## **4.2 Autres situations cliniques couvertes par l'AMM**

Pour rappel, le laboratoire n'a actuellement pas sollicité de remboursement de LEQVIO (inclisiran) dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients atteints de dyslipidémie en prévention primaire. Toutefois, bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet de l'inclisiran est attendu sur la réduction du taux de LDL-C chez les adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Néanmoins, dans cette population, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est que partiellement démontré et l'impact sur la qualité de vie reste à démontrer.

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement de LEQVIO (inclisiran) uniquement en prévention primaire dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :**

- avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à la dose maximale tolérée ;
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

**Avis défavorable au remboursement de LEQVIO (inclisiran) dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.**

**En prévention secondaire**, compte tenu du manque de données à ce jour sur la réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires (dans l'attente des données de morbidité des études ORION-4 et VICTORION-2P), LEQVIO (inclisiran) n'a pas sa place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes avec une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie.

## Résultats sur les co-critères de jugement principaux (population ITT)

### → Variation relative (en %) du taux de LDL-C entre l'inclusion et J510

À J510, l'inclisiran a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation relative du taux de LDL-C par rapport à l'inclusion dans les 2 études :

- étude ORION-10 : - 56,3 % vs 1,3 % ;  $\Delta = - 57,6 \%$  (IC<sub>95%</sub> = [- 60,9 ; - 54,4] ; p < 0,0001) ;
- étude ORION-11 : - 49,3 % vs 4,2 % ;  $\Delta = - 53,5 \%$  (IC<sub>95%</sub> = [- 56,7 ; - 50,4] ; p < 0,0001).

## Posologie dans l'indication évaluée

La dose recommandée est de 284 mg d'inclisiran administrée en une seule injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP.

## Population cible

La population cible est estimée à 215 000 patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

## Conditions et statuts

### Conditions de prescription et de délivrance

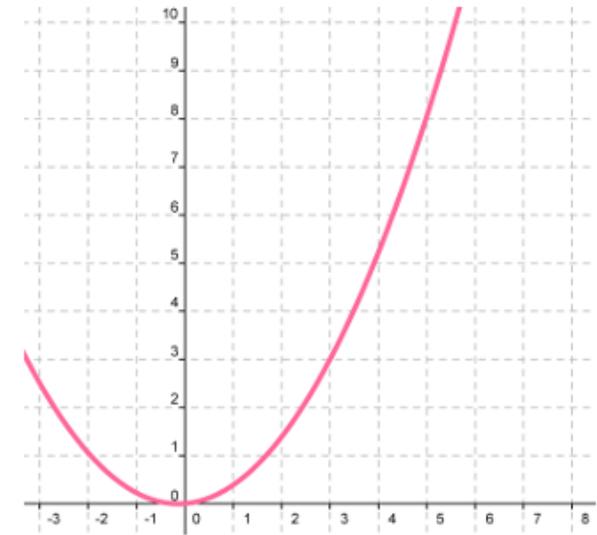
- Liste I
- Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie.
- Renouvellement non restreint

## Recommandations particulières

La Commission recommande le statut de médicament d'exception.

## Diabète

- Reco HAS
- GLP1: FLOW, SELECT
- Tirzepatide AMM

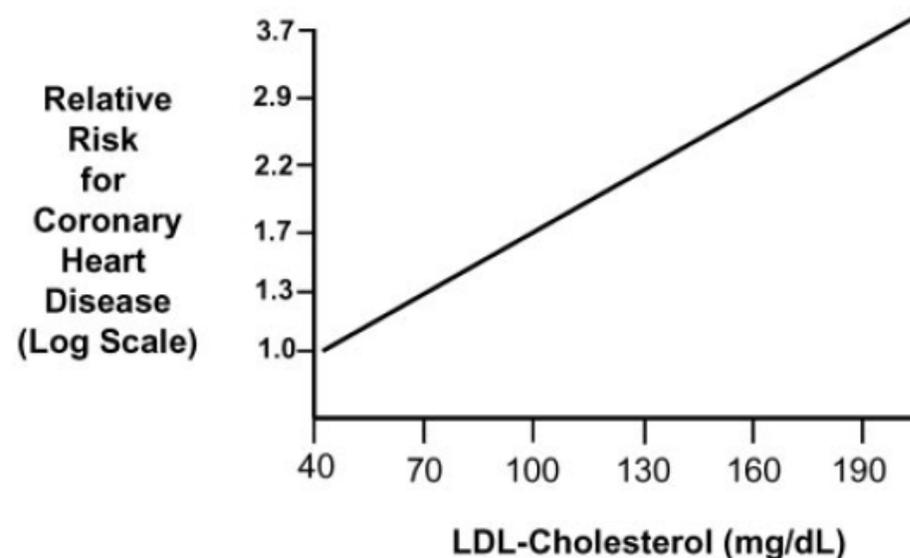


## Lipides des résultats ...paradoxaux sauf 1

- **TG** : enfin une diminution du risque de pancréatite!
- **HDL** : qualité vs quantité, ça ne fait pas mieux
- **Inclisiran** : AMM « paradoxale »
- **LDL épidémio vs intervention** : paradoxes...

## A Summary of Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines

Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, H. Bryan Brewer, Jr, Luther T. Clark, Donald B. Hunninghake,\* Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith, Jr, Neil J. Stone, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program



Log-linear relationship between LDL-cholesterol levels and relative risk for coronary heart disease (CHD). This relationship is consistent with a large body of epidemiological data and with data available from clinical trials of LDL-lowering therapy. These data suggest that for every 30 mg/dL change in LDL-C, the relative risk for CHD is changed in proportion by  $\approx 30\%$ . The relative risk is set at 1.0 for LDL-C=40 mg/dL



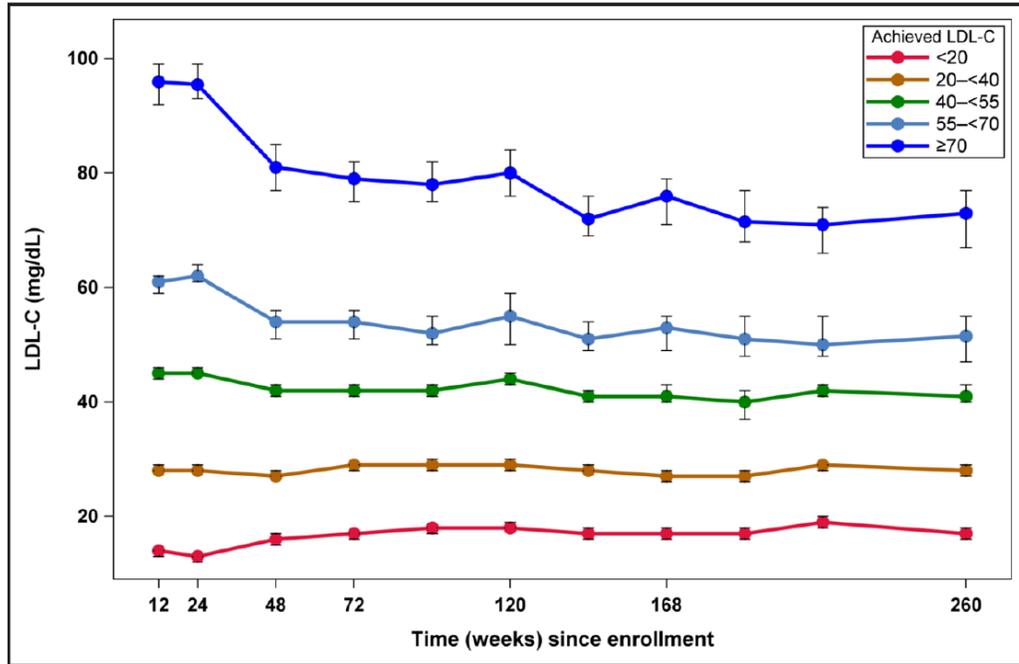
Circulation

**ORIGINAL RESEARCH ARTICLE**

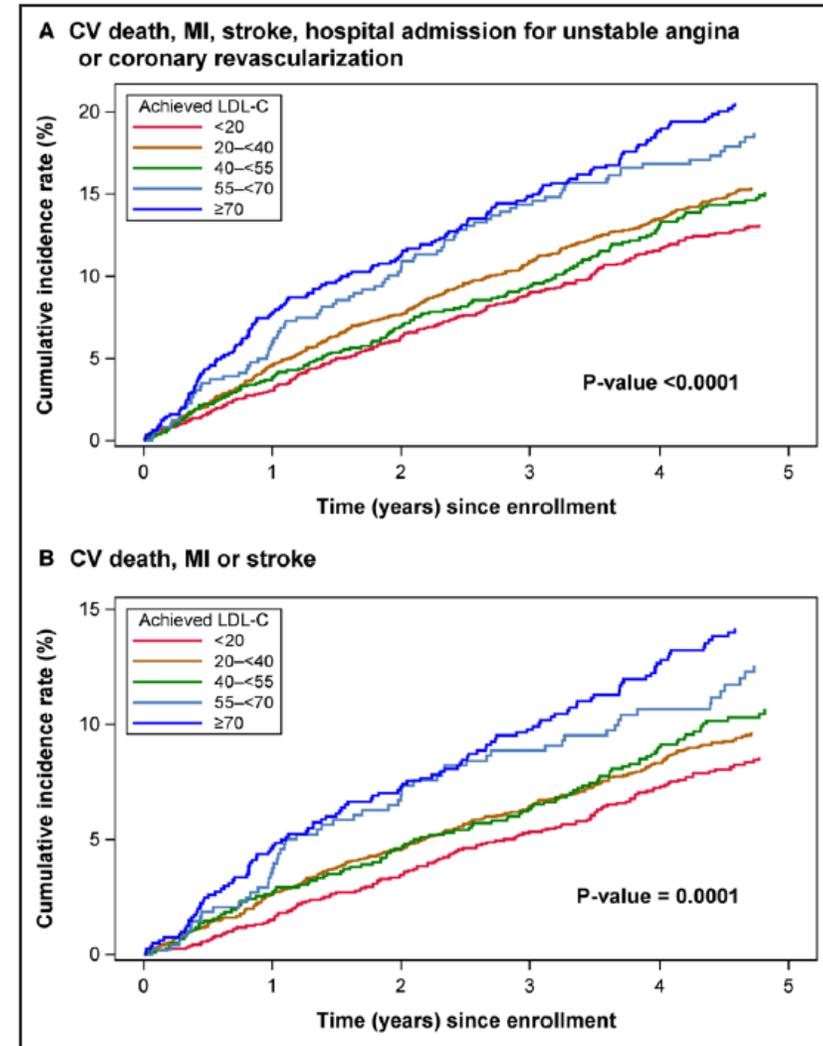


# Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE

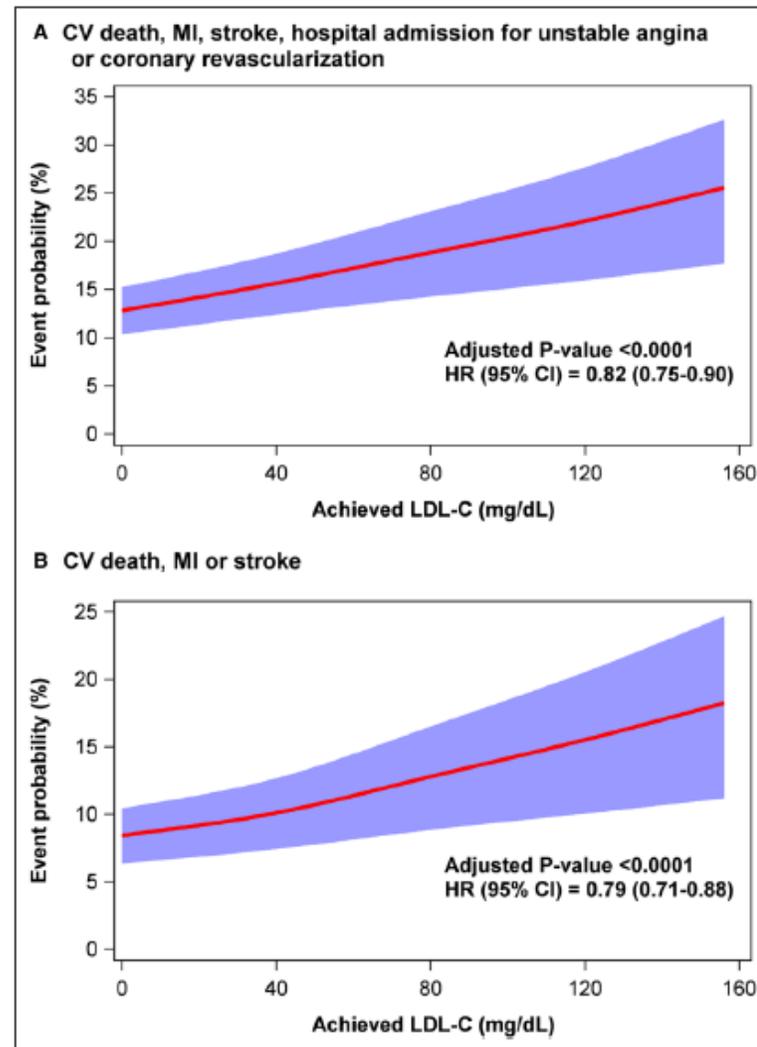
Prakriti Gaba, MD; Michelle L. O'Donoghue<sup>id</sup>, MD, MPH; Jeong-Gun Park, PhD; Stephen D. Wiviott<sup>id</sup>, MD; Dan Atar, MD;



**Figure 1.** Median achieved low-density lipoprotein cholesterol levels over time in FOURIER-OLE. Initial achieved low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level in mg/dL and values at distinct follow-up time points in FOURIER-OLE (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk–Open-Label Extension) for each of the 5 LDL-C categories. Values are medians with 95% CI.



**Figure 2.** Cumulative incidence rates of cardiovascular outcomes in FOURIER-OLE. Cumulative incidence for the primary end point (A; composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospital admission for unstable angina, or coronary revascularization) and the key secondary end point (B; composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke) in FOURIER-OLE (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk–Open-Label Extension). P value for trend in incidence rates across achieved low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) categories.



**Figure 3. Continuous relationship between achieved low-density lipoprotein cholesterol level and the primary and key secondary cardiovascular efficacy outcomes in FOURIER-OLE.**

Adjusted event probability over 5 years for the primary end point (A; composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospital admission for unstable angina, or coronary revascularization) and for the key secondary end point (B; composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke) in FOURIER-OLE (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk—Open-Label Extension). The blue bands represent the 95% CIs. Hazard ratio (HR) and 95% CI are reported per 38.7 mg/dL (1 mmol/L) lower LDL-C level. Probabilities have been adjusted for age, body mass index, sex, race (white versus other), previous myocardial infarction, nonhemorrhagic stroke, history of peripheral arterial disease, history of diabetes, current smoking, high statin use, ezetimibe use, and lipoprotein(a) level at 12 weeks.

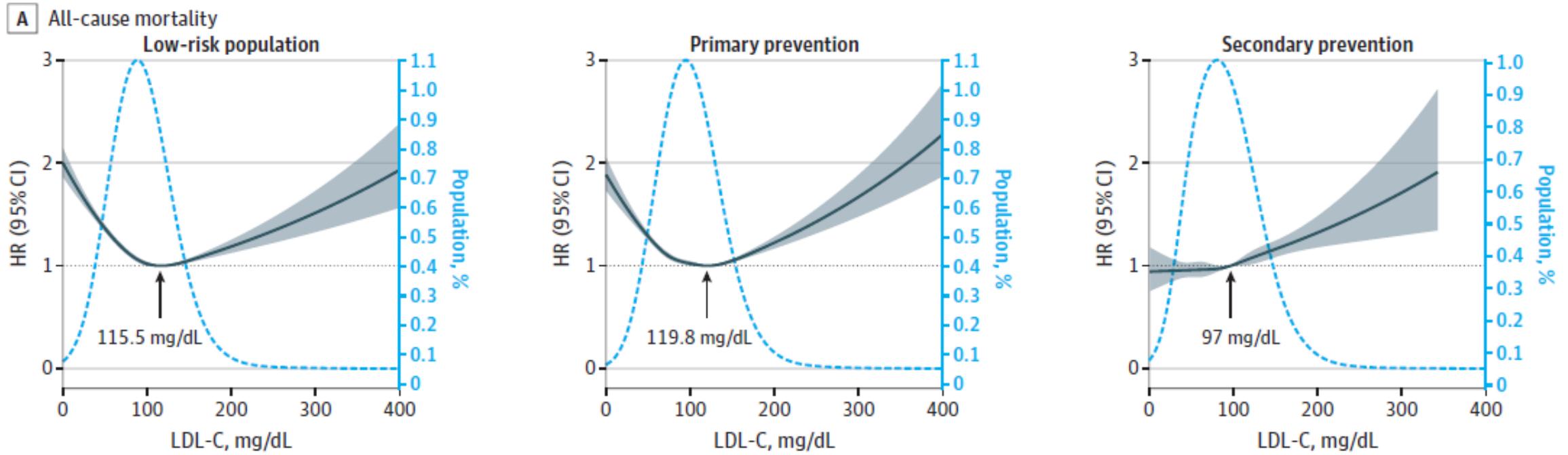
Original Investigation | Cardiology

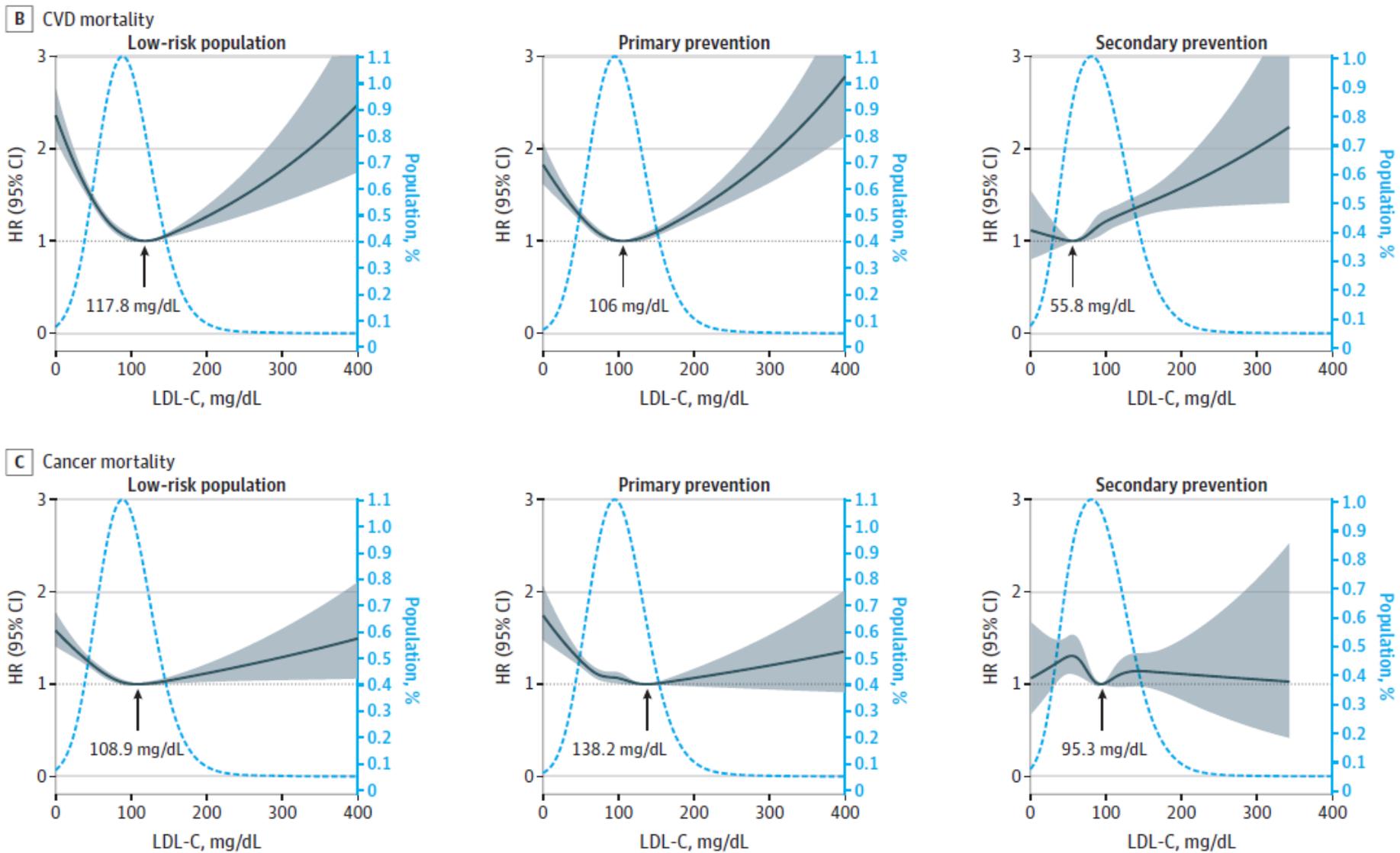
## Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Cardiovascular Disease Risk, and Mortality in China

Liang Chen, MD, PhD; Shi Chen, MD, PhD; Xueke Bai, MS; Mingming Su, MD; Linkang He, MD; Guangyu Li, MD; Guangda He, MD, PhD; Yang Yang, MS; Xiaoyan Zhang, MS; Jianlan Cui, MS; Wei Xu, MS; Lijuan Song, MS; Hao Yang, BS; Wenyang He, BS; Yan Zhang, BS; Xi Li, PhD; Shengshou Hu, MD, PhD

Table. Baseline Characteristics of ChinaHEART Population in Different Risk Stratification Groups

Characteristic	Participants, No. (%)			
	Low-risk population (n = 2 838 354)	Primary prevention (n = 829 567)	Secondary prevention (n = 121 104)	Total (N = 3 789 025)
Age, mean (SD), y	53.3 (9.2)	64.6 (6.9)	61.9 (8.1)	56.1 (10.0)
Sex				
Male	987 521 (34.8)	468 170 (56.4)	61 635 (50.9)	1 517 326 (40.0)
Lipids, median (IQR), mg/dL				
Low-density lipoprotein cholesterol	91.9 (70-115.8)	98.2 (75.7-122.9)	87.3 (62.9-114.3)	93.1 (70.9-117.3)
High-density lipoprotein	54.5 (44.9-66.5)	49.1 (41-59.2)	49.5 (41.4-60.3)	53 (43.7-65)
Total cholesterol	171.7 (146.6-199.5)	177.1 (150.4-206.1)	165.5 (136.5-197.2)	172.9 (146.9-200.7)
Triglyceride	115.1(84.1-164.7)	135.5 (95.7-195.7)	126.7 (92.1-182.5)	119.6 (86.8-171.8)





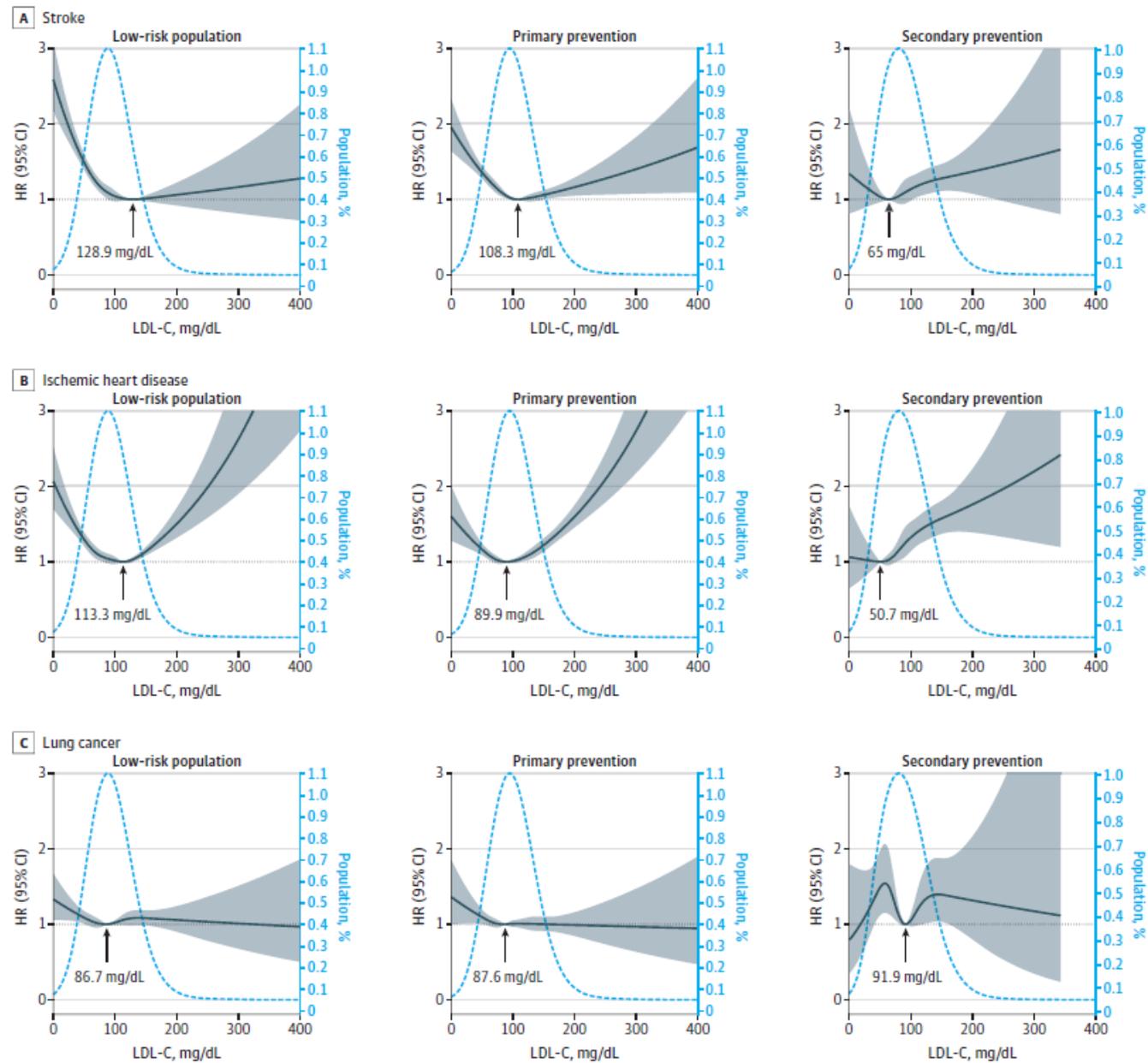
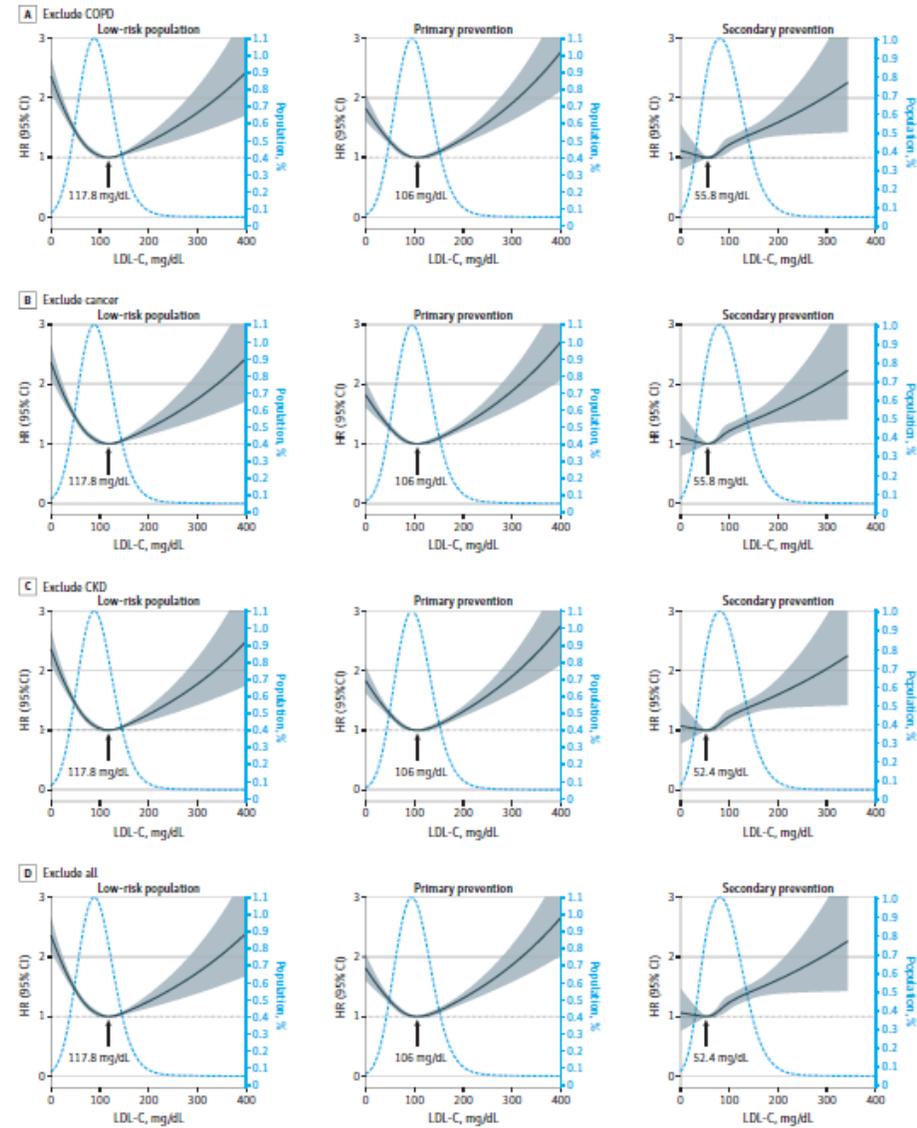
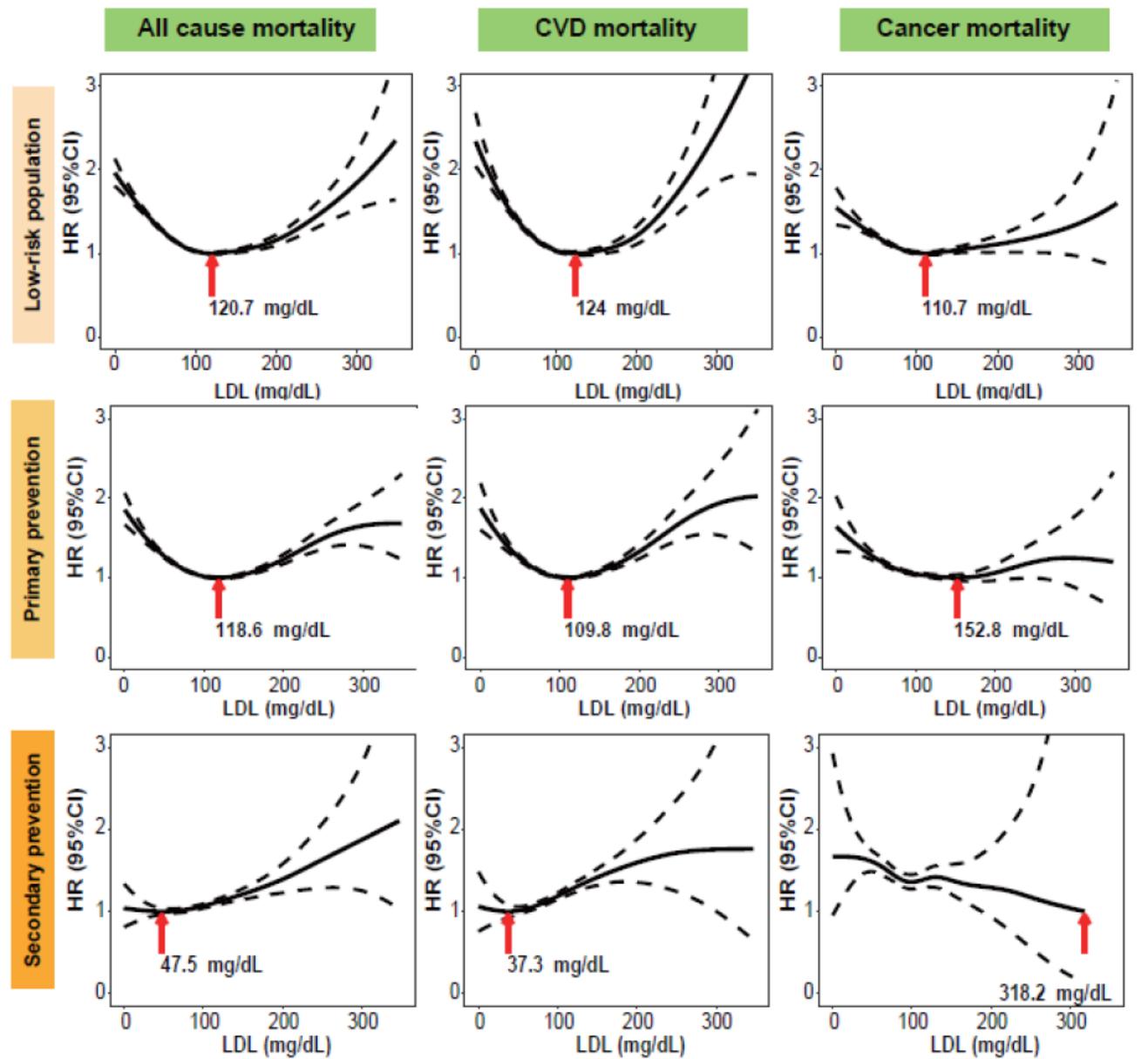


Figure 4. Associations Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and Cardiovascular Disease Mortality in Different Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Groups With Exclusion of Individuals With Baseline Chronic Disease



Graphs show multivariate adjusted hazard ratios (HRs; solid lines) and 95% CIs (shaded areas). Dashed lines show the fraction of the population with different LDL-C levels. Arrows indicate the concentration of LDL-C with the lowest risk of mortality. Analyses used the variables in model 3. To convert LDL-C to nanomoles per liter, multiply by 0.0259. CKD indicates chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



---

Cardiovascular Disease

## Association between low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in statin non-users: a prospective cohort study in 14.9 million Korean adults

Sang-Wook Yi <sup>1\*</sup>, Sang Joon An,<sup>2</sup> Hyung Bok Park,<sup>3</sup> Jee-Jeon Yi<sup>4</sup> and Heechoul Ohrr<sup>5</sup>

---

**Results:** During 8.8 years (mean) of follow-up, 94 344 individuals died from CVD. LDL-C had U-curve associations with mortality from CVD and its subtypes, except haemorrhagic stroke. Optimal range was 90–149 mg/dL for CVD; 70–114 for ischaemic heart

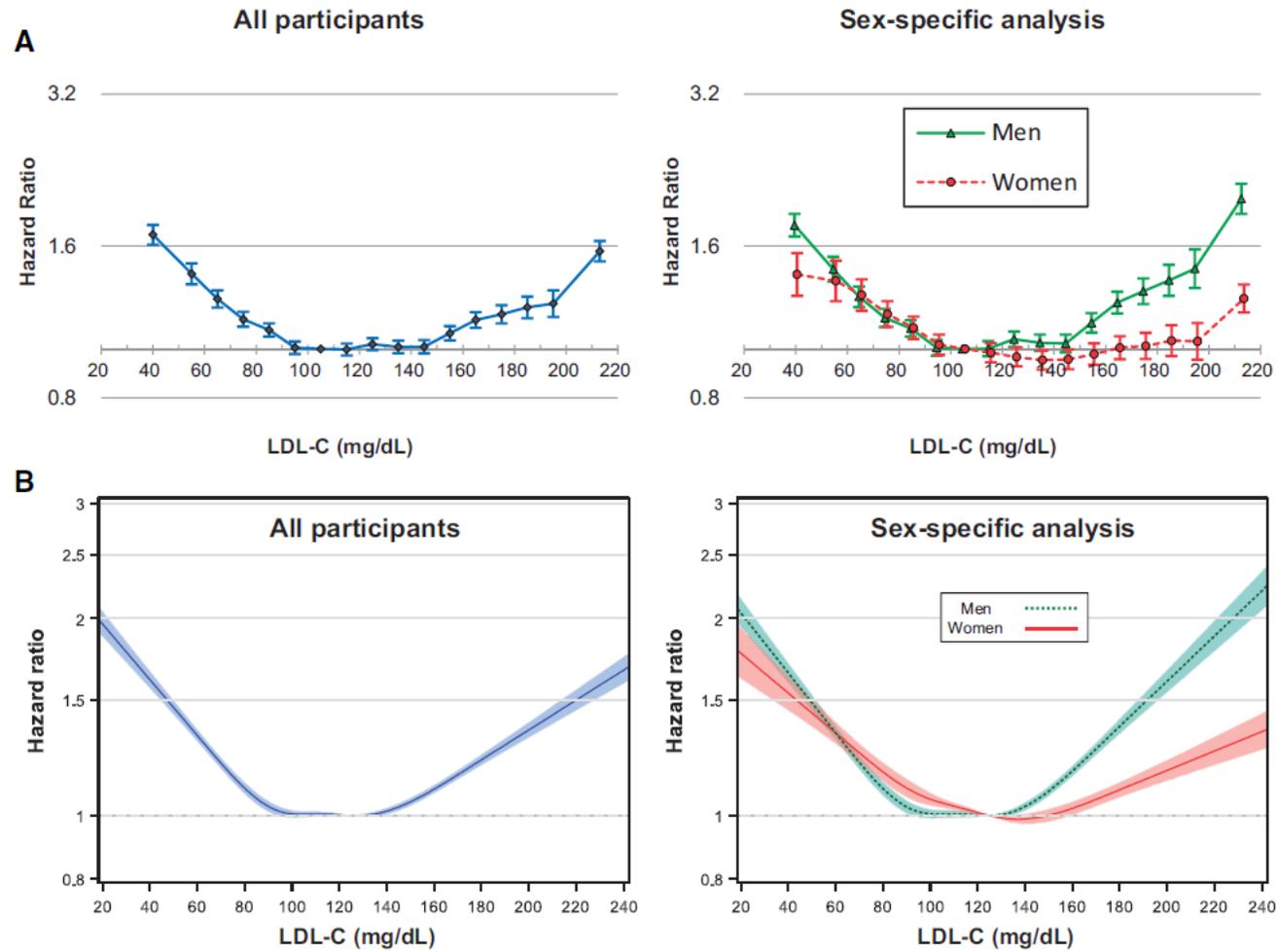
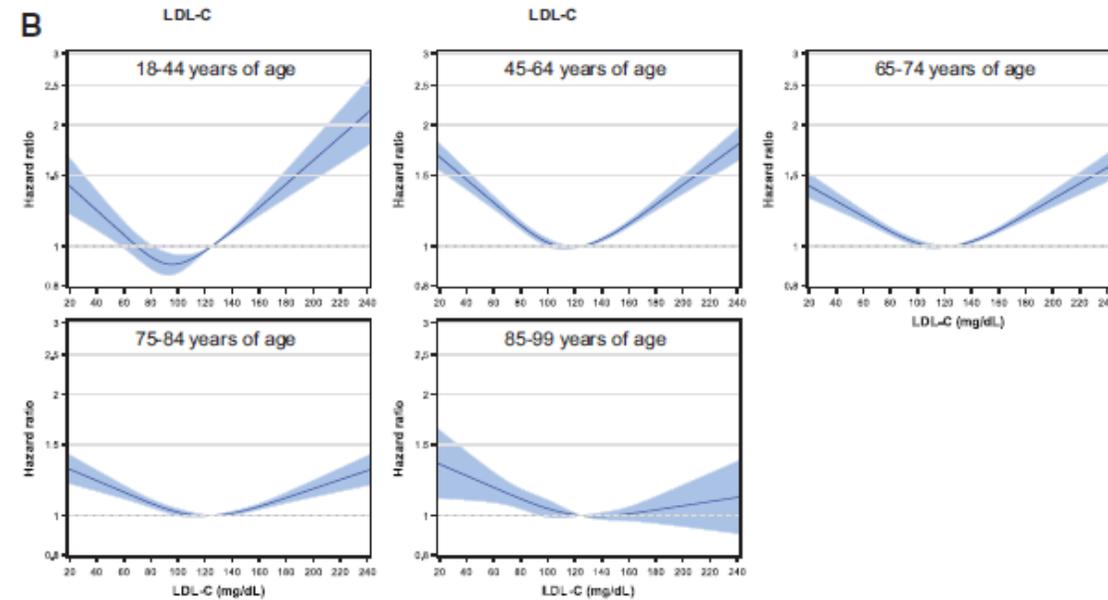
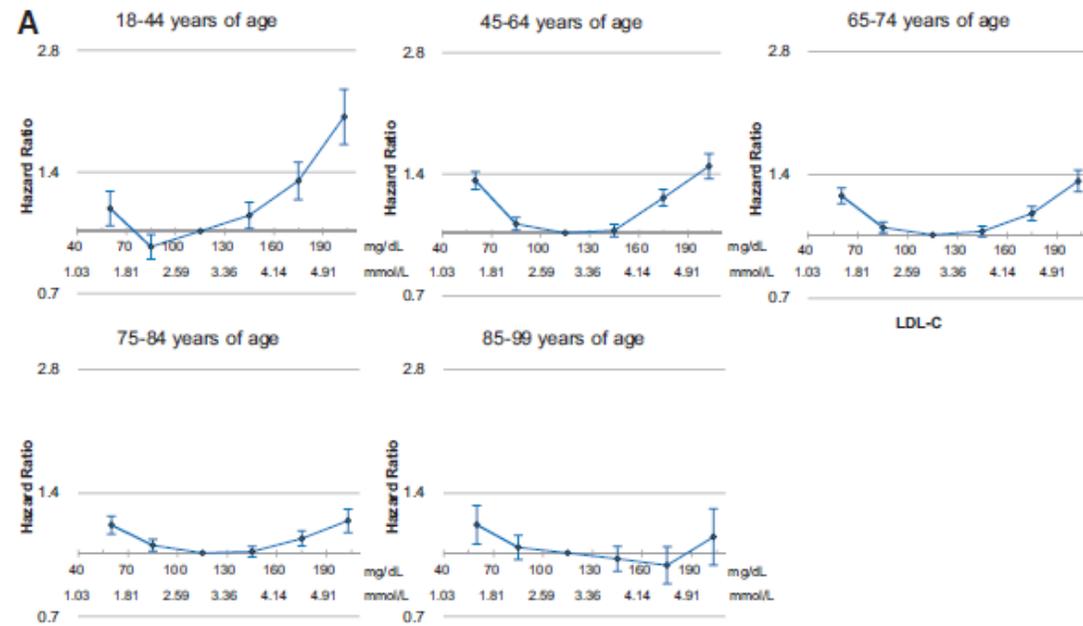
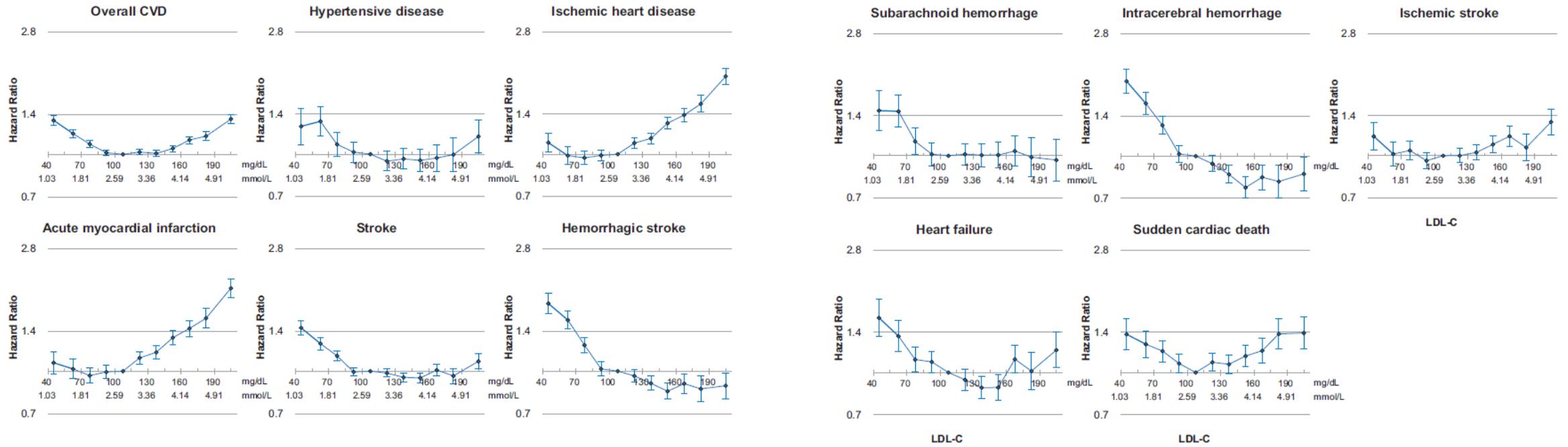


Figure 1 Age- and sex-adjusted hazard ratios across 17 categories of LDL-C for CVD mortality. (A) LDL-C categories (mg/dL: <50, 50–59 to 190–199 by







OPEN ACCESS



Check for updates

# Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study

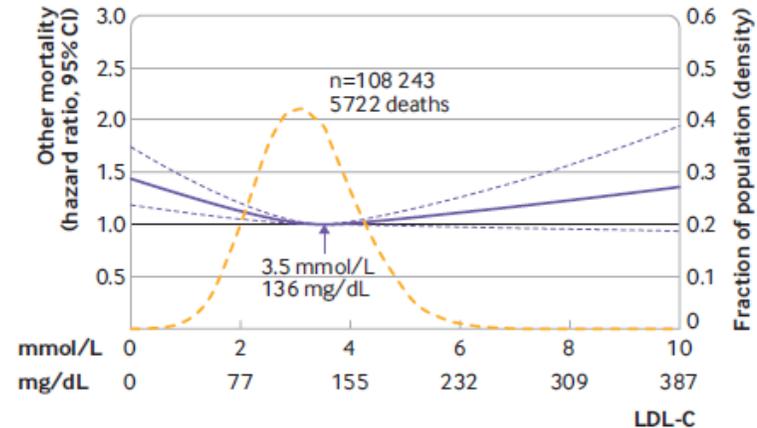
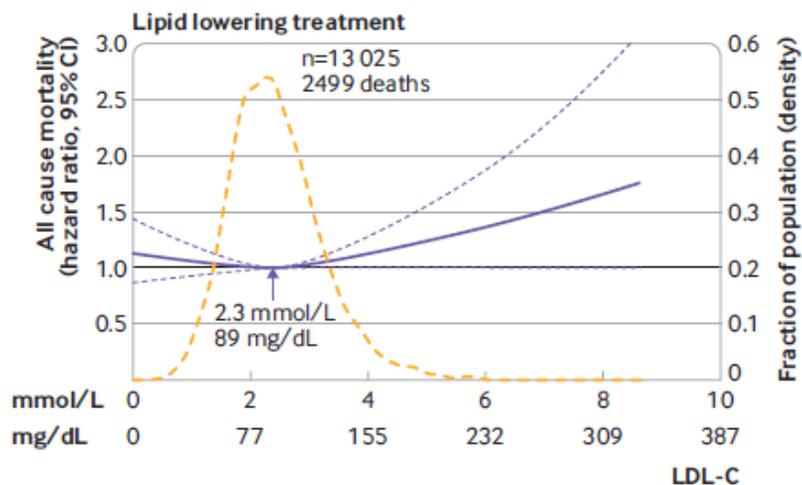
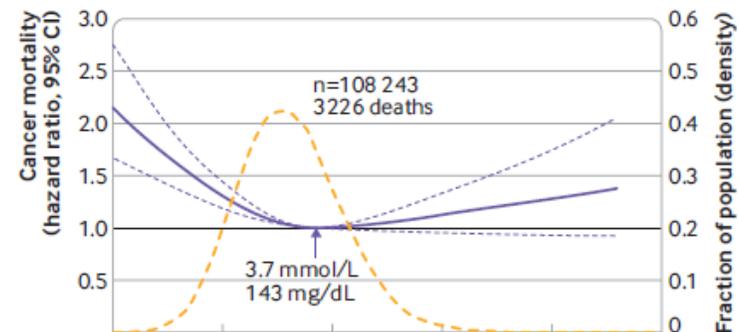
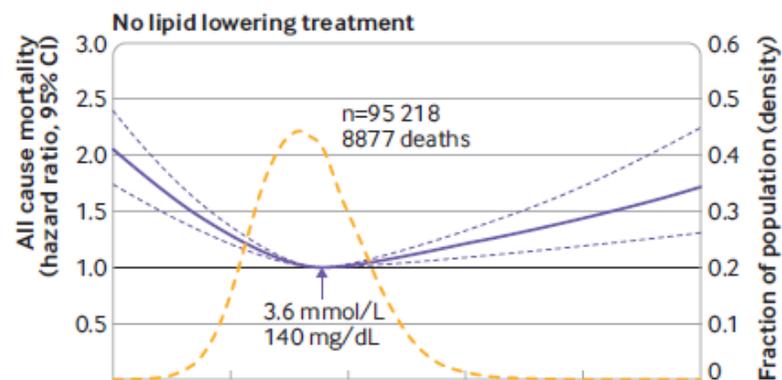
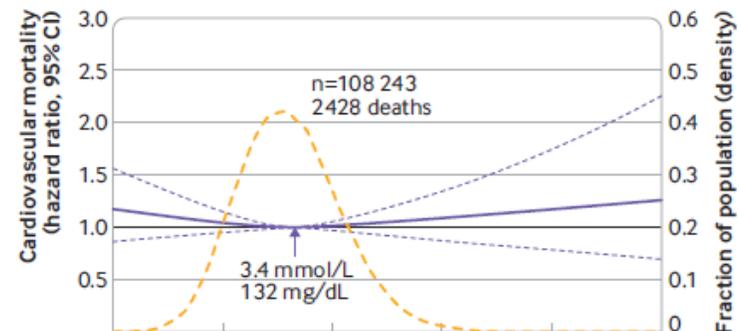
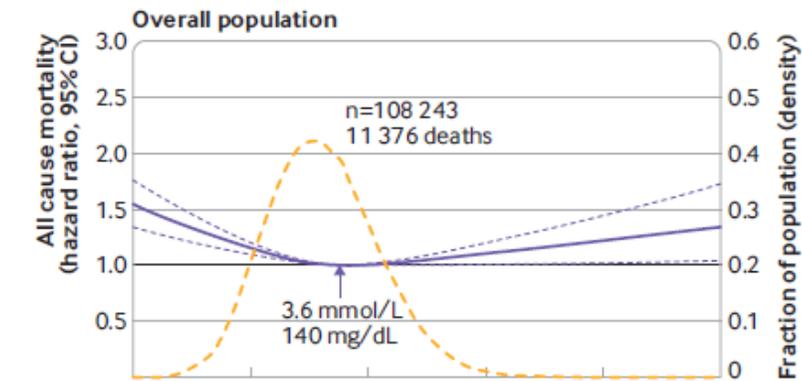
Camilla Ditlev Lindhardt Johannesen,<sup>1,2,3,4</sup> Anne Langsted,<sup>1,2,3,4</sup>  
Martin Bødtker Mortensen,<sup>1,2,3,4,5</sup> Børge Grønne Nordestgaard<sup>1,2,3,4</sup>

## SETTING

Denmark; the Copenhagen General Population Study recruited in 2003-15 with a median follow-up of 9.4 years.

## RESULTS

Among 108 243 individuals aged 20-100, 11 376 (10.5%) died during the study, at a median age of 81. The association between levels of LDL-C and the risk of all cause mortality was U shaped, with low and high levels associated with an increased risk of all cause mortality. Compared with individuals with

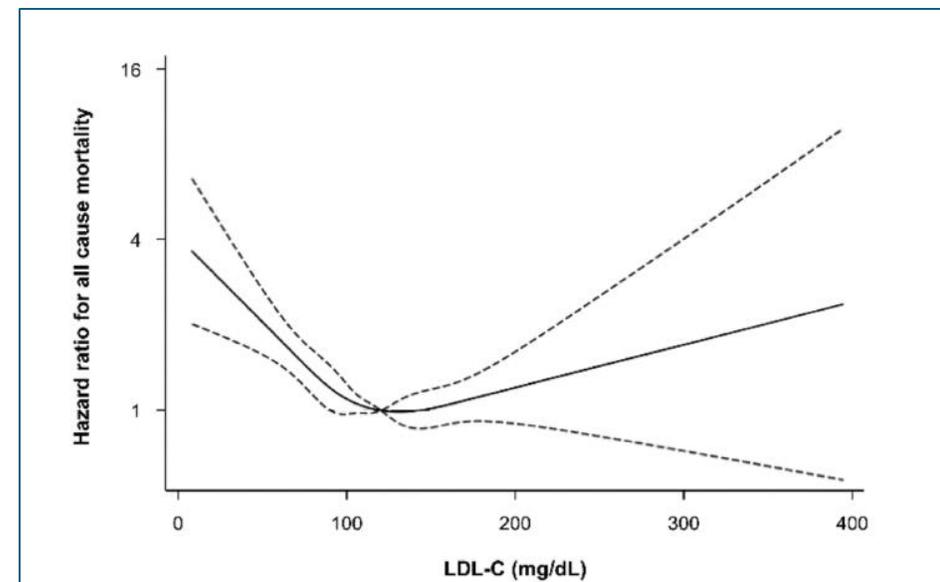


Article

## Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality Outcomes in Non-Statin Users

Ki-Chul Sung <sup>1,\*</sup>,† , Ji Hye Huh <sup>2,\*</sup> , Seungho Ryu <sup>3</sup> , Jong-Young Lee <sup>1</sup>, Eleonora Scorletti <sup>4,5</sup>, Christopher D Byrne <sup>4</sup>, Jang Young Kim <sup>6,†</sup>, Dae Sung Hyun <sup>7</sup>  and Sang-Baek Ko <sup>7</sup>

and cardiovascular disease (CVD), cancer, and all-cause mortality in non-statin users. A total of 347,971 subjects in Kangbuk Samsung Health Study (KSHS, 57.4% men, mean follow up: 5.64 ± 3.27 years) were tested. To validate these associations, we analyzed data from another cohort (Korean genome and epidemiology study, KoGES, 182,943 subjects). All subjects treated with any lipid-lowering therapy and who died during the first 3 years of follow up were excluded. Five groups were defined according to baseline LDL-C concentration (<70 70–99 100–129 130–159

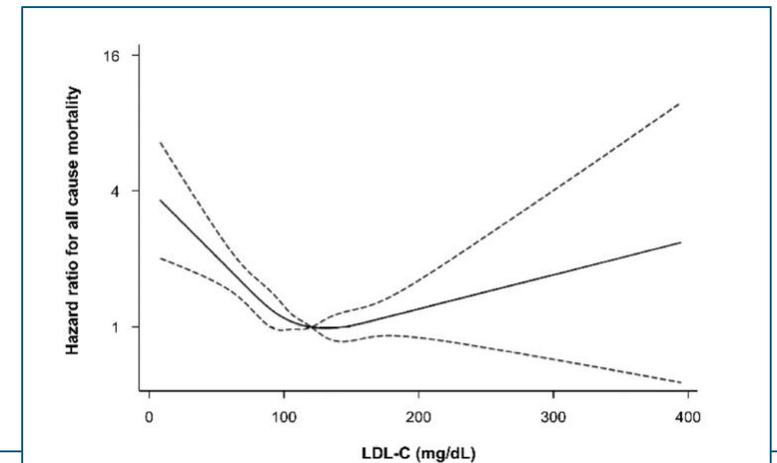


## Diabète

- Reco HAS : **Penser cœur et reins (DFG, RAC!)**
- **GLP1**- FLOW, SELECT : **au-delà de la glycémie... et du poids**
- Tirzepatide- AMM: **l'obésité, vous n'avez pas fini d'en entendre parler**

## Lipides

- **TG** : **moins de pancréatite si TG très élevés**
- **HDL** : **ni** en qualité **ni** en quantité
- **Inclisiran** : AMM « paradoxale »
- **LDL** épidémio vs intervention : **paradoxes...**



## Nutritional quality of diet characterized by the Nutri-Score profiling system and cardiovascular disease risk: a prospective study in 7 European countries

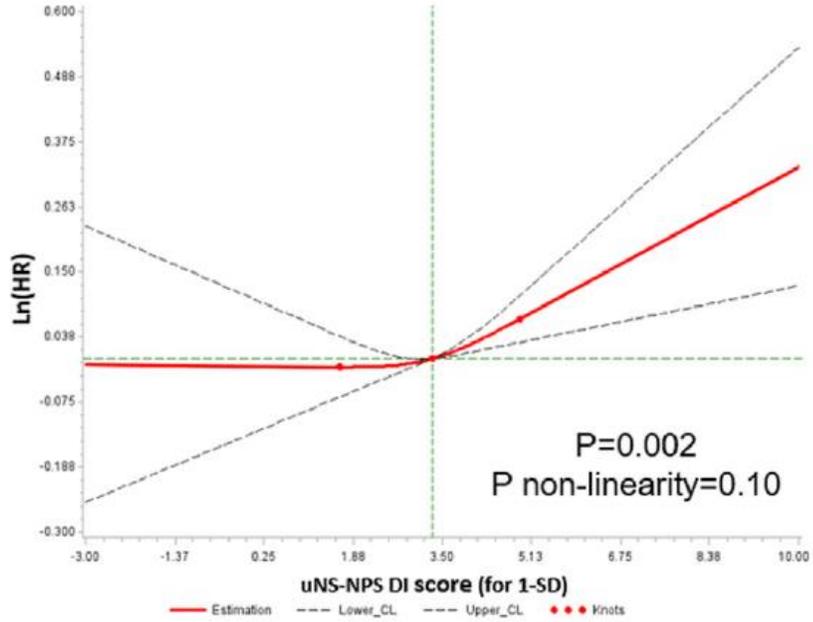
Mélanie Deschasaux-Tanguy,<sup>a,\*</sup> Inge Huybrechts,<sup>b</sup> Chantal Julia,<sup>a,c</sup> Serge Hercberg,<sup>a,c</sup> Barthélémy Sarda,<sup>a</sup> Morgane Fialon,<sup>a</sup> Nathalie Arnault,<sup>a</sup> Bernard Srour,<sup>a</sup> Emmanuelle Kesse-Guyot,<sup>a</sup> Léopold K. Fezeu,<sup>a</sup> Carine Biessy,<sup>b</sup> Corinne Casagrande,<sup>b</sup> Bertrand Hemon,<sup>b</sup> Elisabete Weiderpass,<sup>b</sup>

oa

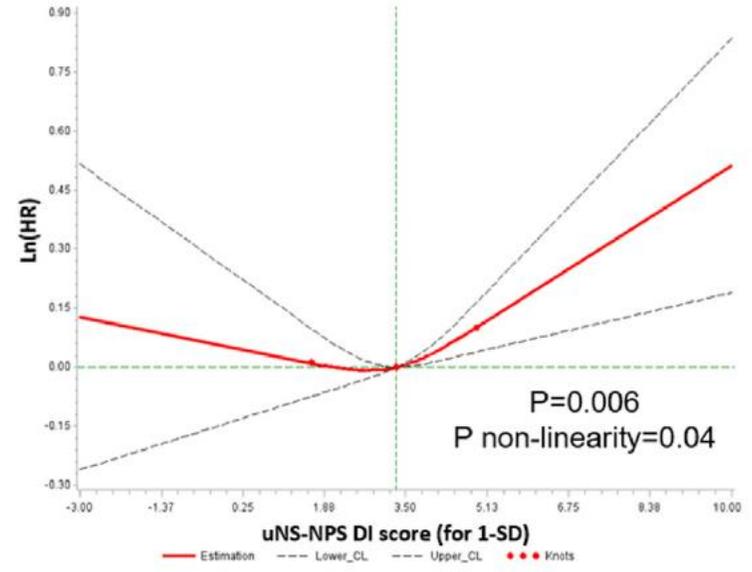


**Interpretation** In this large prospective study among European adults, a higher risk of cardiovascular diseases (total and several subtypes) was observed in individuals consuming a diet with a lower nutritional value, as graded by the uNS-NPS score. This brings new evidence on the relevance of the updated nutrient profile underlying the Nutri-Score to characterize foods with a healthier nutrient profile.

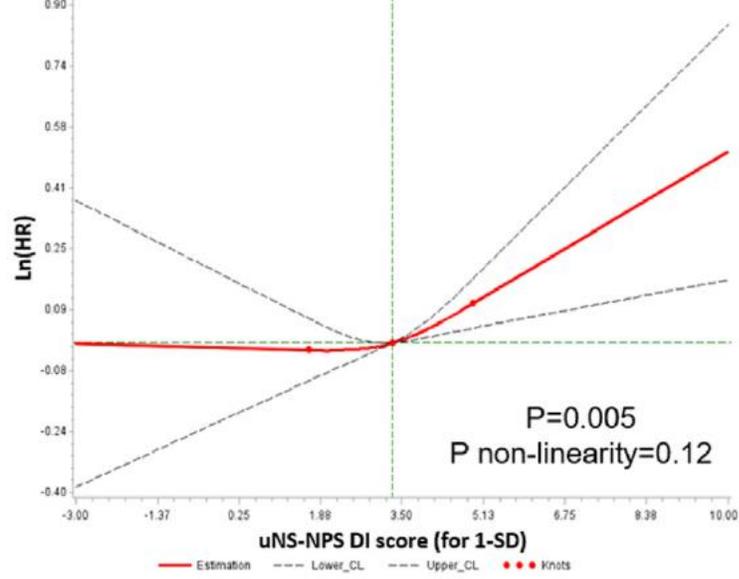
### A Cardiovascular diseases



### C Myocardial infarction



### E Stroke





**Merci de votre attention**

# Etudes récentes à large échelle

## Relation épidémiologique entre LDL et mortalité de causes diverses

Pays	N	Suivi (années)	Mort. totale	Mort. CV	Mort. non CV	Spécificité	Comment.
<b>Chine 2022</b>	4,4 M	4,6	U	U	Variation selon case et clinique	Agés de 35 à 75 ans Prospective	Différences de résultats si P1 ou P2 Relation maintenue en excluant comorbidités
<b>Corée 2019</b>	347971	5,64	U	U	U (cancer)	Pas de statine Décès des 3 premières années exclus	Grande différence dans la relation avec le LDL entre hommes et femmes
<b>Corée 2024</b>	14,9 M	8,8		U	ND	Pas de statine Toutes causes de mort. CV	Nadir LDL variable selon type de décès CV Relation plus faible au-delà de 75 ans
<b>Danemark 2020</b>	108 243	9,4	U	Plat	U		LDL optimal : 1,40 g/l si pas d'hypolip., 0,89 g/l si hypolip.
<b>USA 2022</b>	14 035	23,4	J inversé	U	ND	Prospective NHANES	LDL très élevé corrélé à mort. CV mais pas à mort. totale

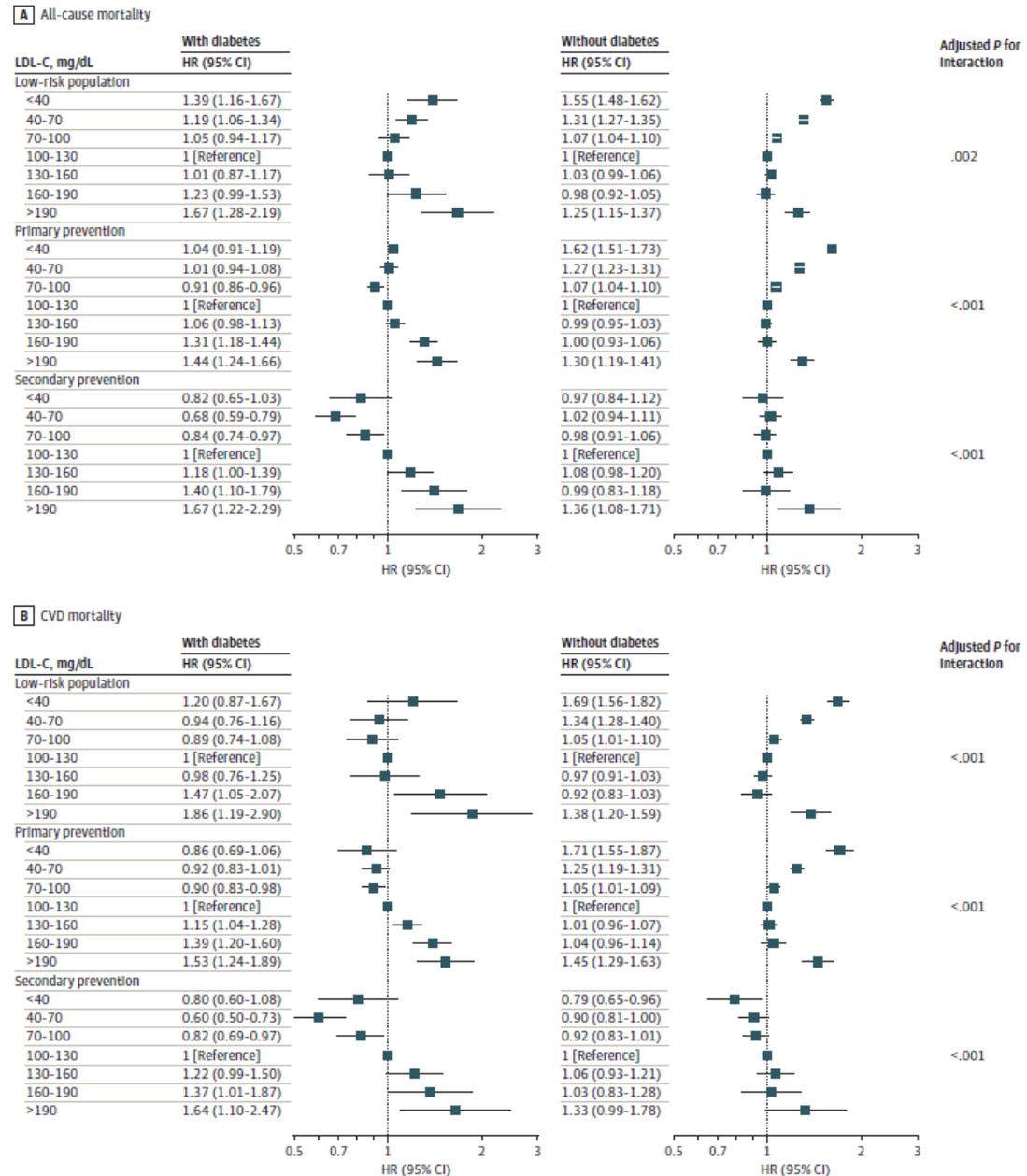
## LDL (en g/l) associé aux plus faibles mortalités

	Chine 2024	Corée 2022	Corée 2019	Danemark 2020	USA 2022
<b>Mortalité totale</b>					
Cohorte	1,17	1,00-1,29	1,20-1,39	1,40	1,00-1,90
P1	1,19				
P2	0,97				
Sans hypolipémiant				1,40	
Sous hypolipémiant				0,89	
Excluant cancers et maladie coronaire à inclusion				1,36	
<b>Mortalité CV</b>					
Cohorte	1,17	0,90-1,49	1,20-1,39	1,32	1,00-1,30
P1	1,06				
P2	0,55				
<b>Mortalité non CV</b>					
Cohorte					1,00-1,30
P1					
<b>Mortalité par cancer</b>					
Cohorte	1,08	0,70-1,29		1,43	
P1	1,38				
P2	0,95				
<b>Mortalité non cancer non CV</b>					
Cohorte				1,36	

Figure 3. Associations Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and All-Cause and Cardiovascular Disease (CVD) Mortality in Different Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Groups Stratified by Diabetes Status

# LDL et mortalité totale et CV

## chez les diabétiques et les non diabétiques Chine 2024



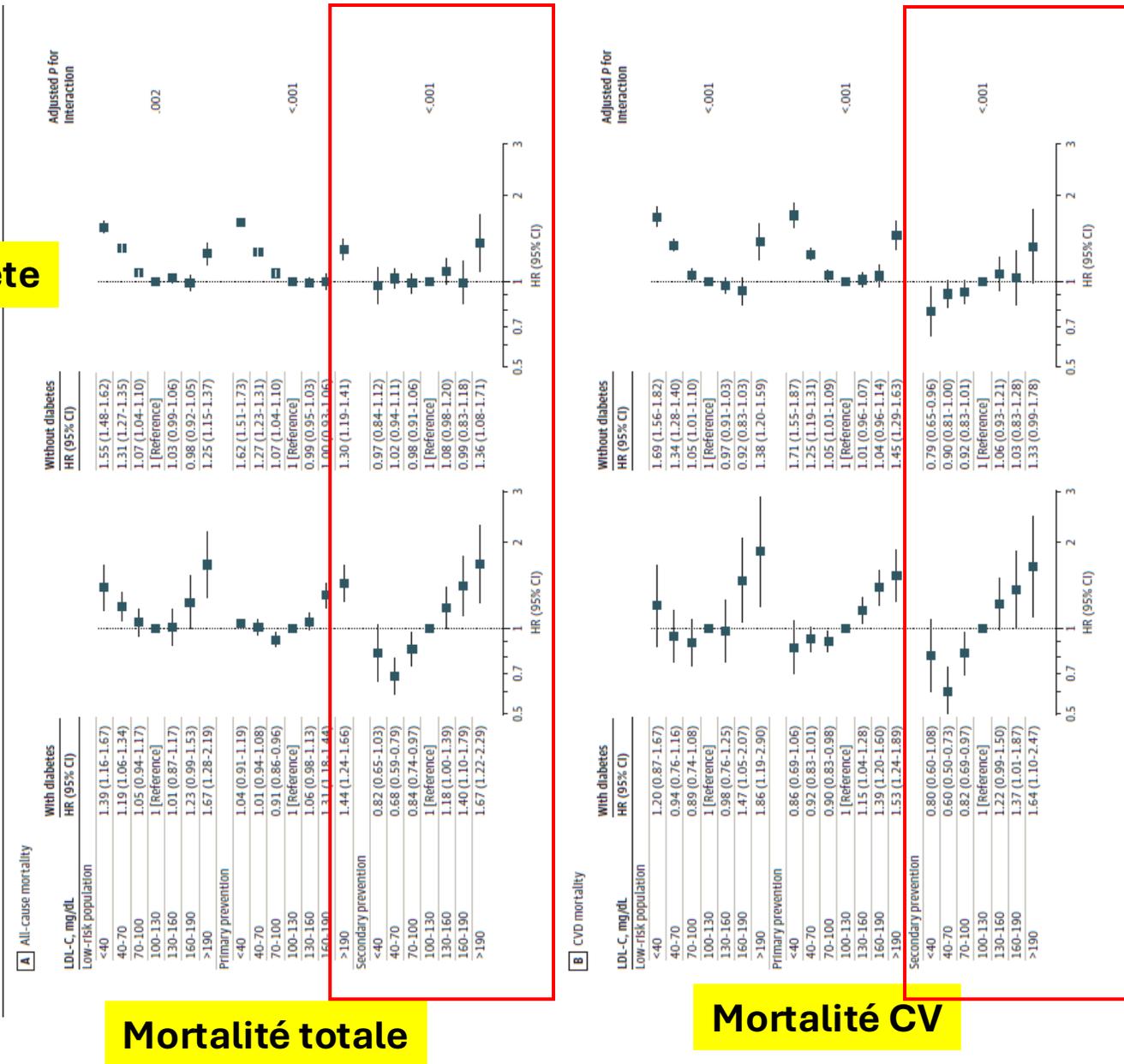
# LDL et mortalité totale et CV

chez les diabétiques et les non diabétiques  
Chine 2024

Pas de diabète

Diabète

Figure 3. Associations Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Different Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Groups Stratified by Diabetes Status



Mortalité totale

Mortalité CV

# Analyse

- **Concordance** des données malgré des méthodes différentes
- Chapitres « **discussion** » très développés
- Impossibilité de rendre compte d'une **corrélacion inverse**, même en excluant les patients malades (cancers ou autres à l'inclusion) ou en excluant les décès des 1 à 3 premières années de suivi.
- Le **LDL** a le plus souvent été **calculé à l'inclusion** dans l'étude et sert ensuite de référence quelle que soit la durée du suivi, sauf dans l'étude du NHANES.
- Le **statut (IMC, sarcopénie...)** tant à l'inclusion que lors du suivi n'est pas connu, sauf dans l'étude du NHANES.

# Synthèse

- **La valeur « optimale » de LDL est différente selon les situations cliniques** : plus basse en prévention secondaire que primaire (étude chinoise), plus basse en cas de diabète qu'en son absence (étude danoise)
- **le LDL semble principalement causal lorsqu'il est très élevé** : notamment au-dessus de 1,90 g/l et qu'il est probablement utile de le diminuer amplement et précocement
- **La relation entre LDL et risque dépend de la situation clinique et des comorbidités** : incitant à diminuer le LDL en fonction du risque absolu, lorsqu'il est inférieur à 1,90 g/l
- **Les preuves du bénéfice en prévention secondaire sont fortes** : en matière de prévention des récurrences pour traiter avec des cibles basses au moins inférieures à 0,55 g/l, mais il n'y a pas de preuve de réduction de la mortalité totale lorsque le LDL atteint ou le LDL de départ est bas

# En pratique

Niveau de LDL Niveau de risque	LDL bas (< 1,00 g/l ou 0,70 g/l)	LDL intermédiaire	LDL > 1,90 g/l
Risque faible	Pas de traitement	Traitement à discuter	Traitement
Risque intermédiaire	Traitement à discuter	Traitement souhaitable	Traitement
Risque élevé ou prévention secondaire	Traitement (bénéfice CV mais par mortalité)	Traitement	Traitement

**Un grand merci à tous**



**cncf**  
Collège National des Cardiologues Français

# 36<sup>e</sup> CONGRÈS DU CNCF

COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES FRANÇAIS

Du jeudi 17 au samedi 19  
OCTOBRE 2024

CENTRE DES CONGRÈS  
**ANTIBES**  
JUAN-LES-PINS