



10:15-10:30

Le consortium iVASC : apport de Constances pour  
l'étude de nouveaux facteurs de risque de  
l'athérombose


**Philippe-Gabriel Steg**

AP-HP Bichat

# Le Consortium iVASC: apport de CONSTANCES à l'étude de nouveaux facteurs de risque

**Ph.Gabriel Steg**

Hôpital Bichat, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris,  
Université Paris-Cité, INSERM U-1148-LVTS, Paris, France,  
FACT: French Alliance for Cardiovascular clinical Trials  
Innovation Chair- Institut Universitaire de France

 @gabrielsteg

# PG.Steg – liens d'intérêt

- Bourses de recherche: **Amarin, AstraZeneca, Sanofi**
- Essais cliniques, consulting, orateur: **Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Idorsia, Novartis, Novo-Nordisk, PhaseBio, Pfizer, Sanofi**
- “Senior Associate Editor” de ***Circulation***
- “Chief Medical Officer”, **Bioquantis**

# iVASC: InnoVations in Atherothrombosis Science

**Atherothrombosis: the underlying mechanism for the two most frequent causes of death worldwide**

Worldwide causes of death - 2010

1 Coronary Artery Disease

2 Stroke

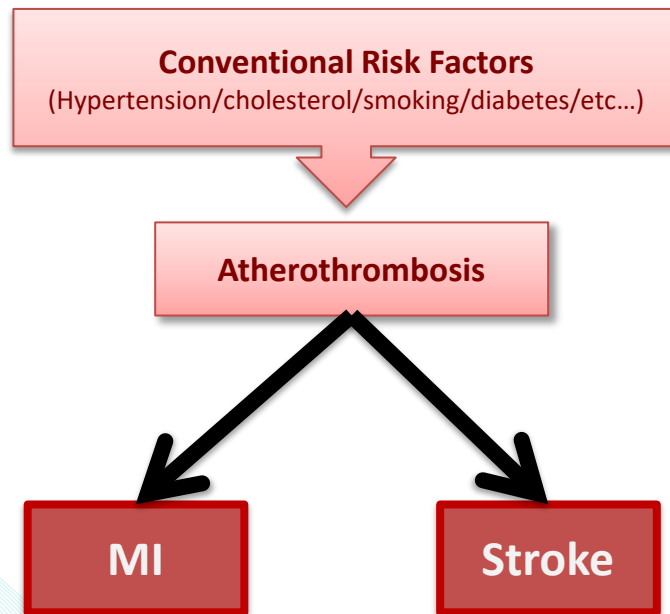
3 COPD

4 Respiratory infections

5 Lung cancer

Lozano et al. *Lancet*  
2012;380: 2095 .

## Neglected cofactors in atherothrombosis initiation, progression and complications



# Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data

Gemma A Figtree, Stephen T Vernon, Nermin Hadziosmanovic, Johan Sundström, Joakim Alfredsson, Clare Arnott, Vincent Delatour, Margrét Leósdóttir, Emil Hagström

62 048 patients with STEMI (2005-2018)

Patients with a known history of coronary artery disease excluded

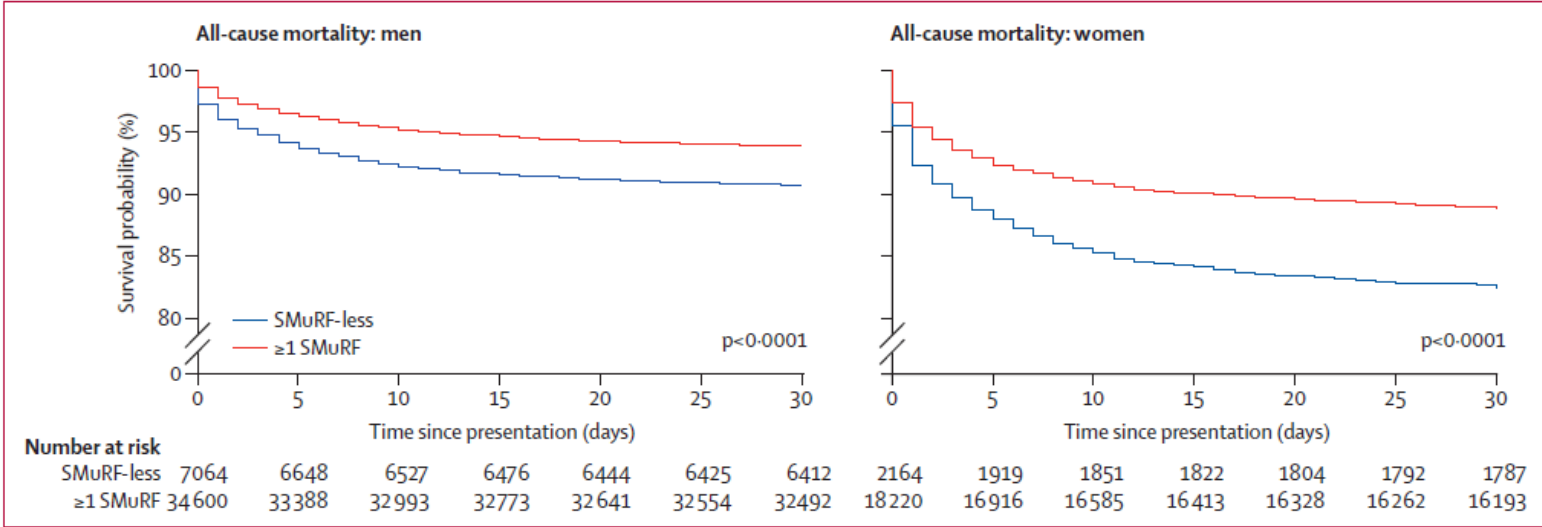
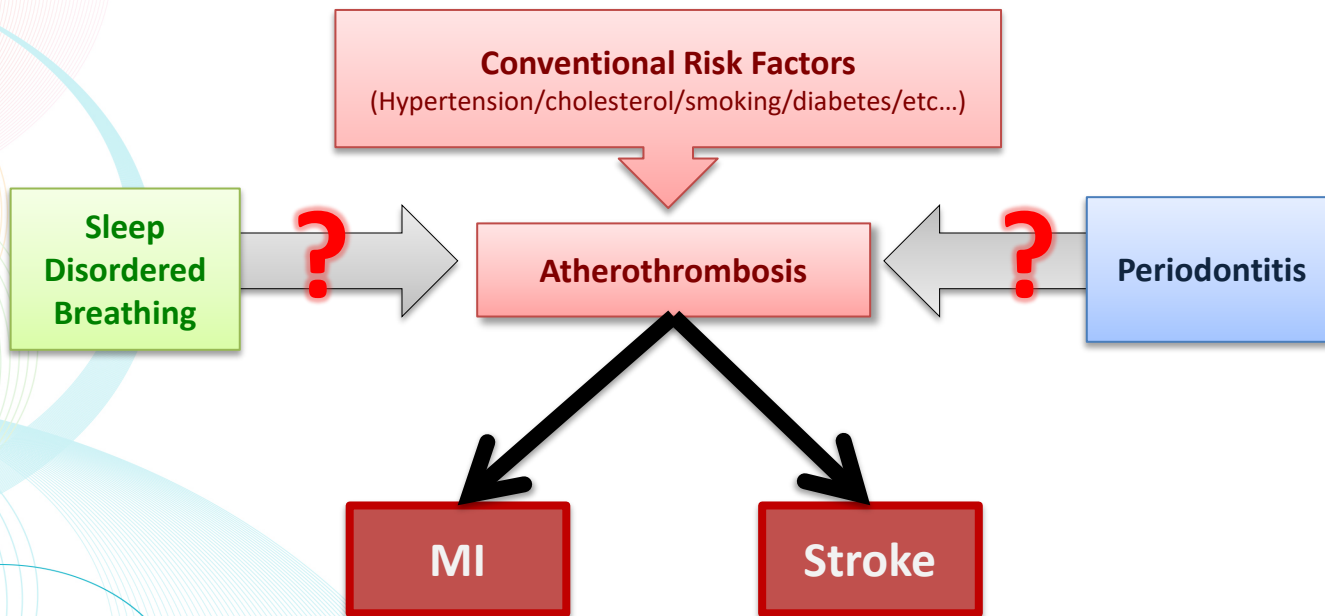


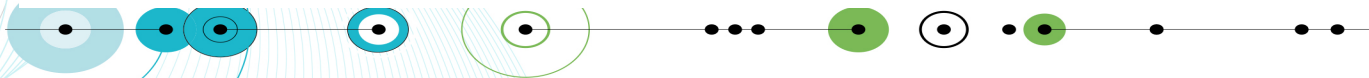
Figure 2: Kaplan-Meier survival curves for all-cause mortality up to 30 days  
SMuRF=standard modifiable cardiovascular risk factor.

## Neglected cofactors in atherothrombosis initiation, progression and complications





- Patients are highly selected
- Patients are recruited separately for each different trial of the same condition
- Setting up RCTs is a lengthy process
- Cost of setting up RCTs is very high





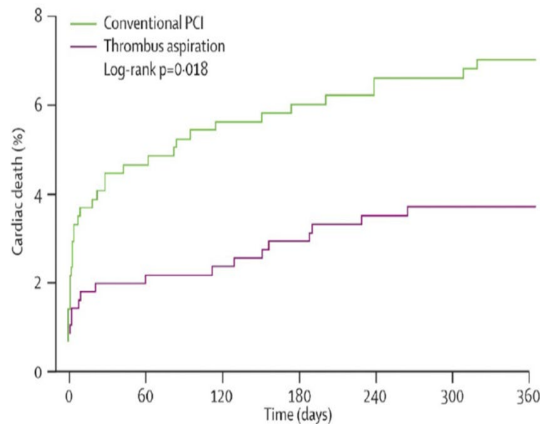
# The swedish model



- A continuous nationwide MI registry
- All national sites participate
- Data collection is standardized
- Follow up is comprehensive and automatic via the national healthcare database
- RCTs are plugged in
  - Informed consent
  - Intervention
  - Specific data collection in acute phase

# The TASTE trial: Effect of Thrombectomy in AMI

**Large effect size in TAPAS  
(2008)**



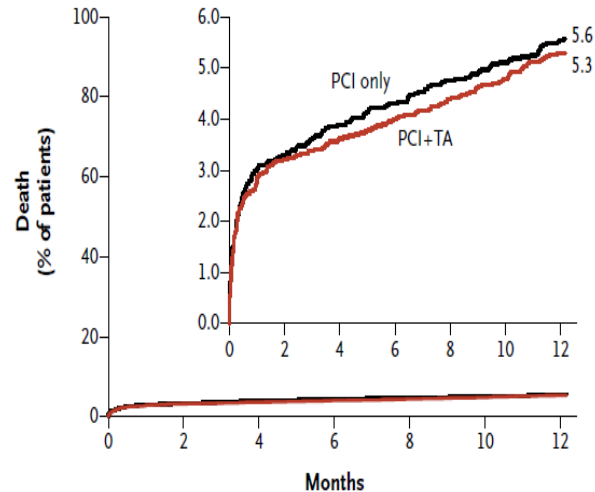
University Medical Center Groningen

Vlaar P, et al. TAPAS 1-year clinical outcome. Lancet 2008;371:1915-20



**No difference in TASTE  
(2013)**

Cumulative Risk of Death

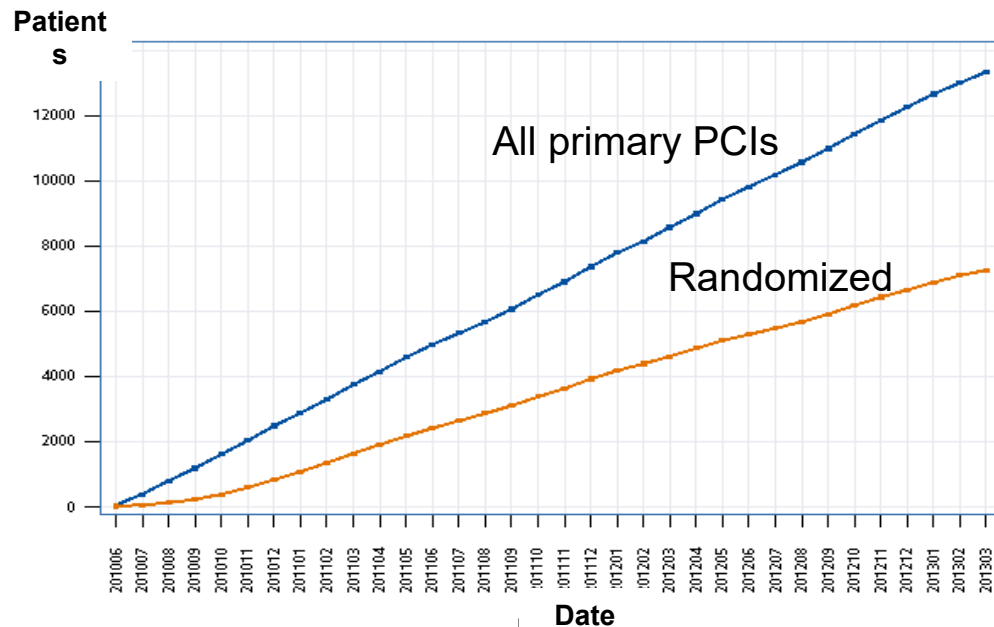


TAPAS trial (N=1071) showed a large benefit  
vs. TASTE (N=7244) showed no benefit of thrombus aspiration

Vlaar PJ, et al. Lancet 2008;371:1915-20.  
Frøbert O, et al. N Engl J Med 2013.  
Lagerqvist B, et al. N Engl J Med. 2014.

**Most swedish pts undergoing PCI nationwide were randomized in the trial:  
increased representativeness of the trial population**

### *TASTE* inclusion rate



# Simpler, cheaper and more externally valid trials...

## The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?

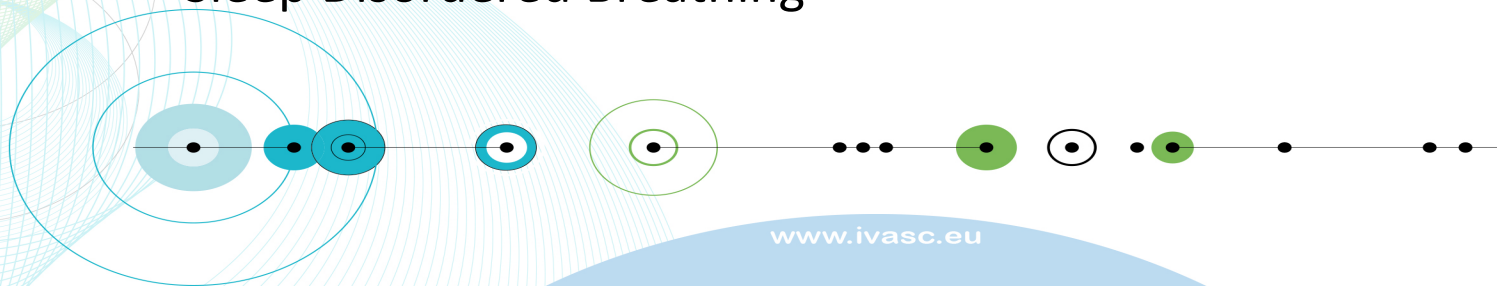
Michael S. Lauer, M.D., and Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D.

Related article, p. 1

Lauer MS et al. *N Engl J Med*  
2103; 369:1579.

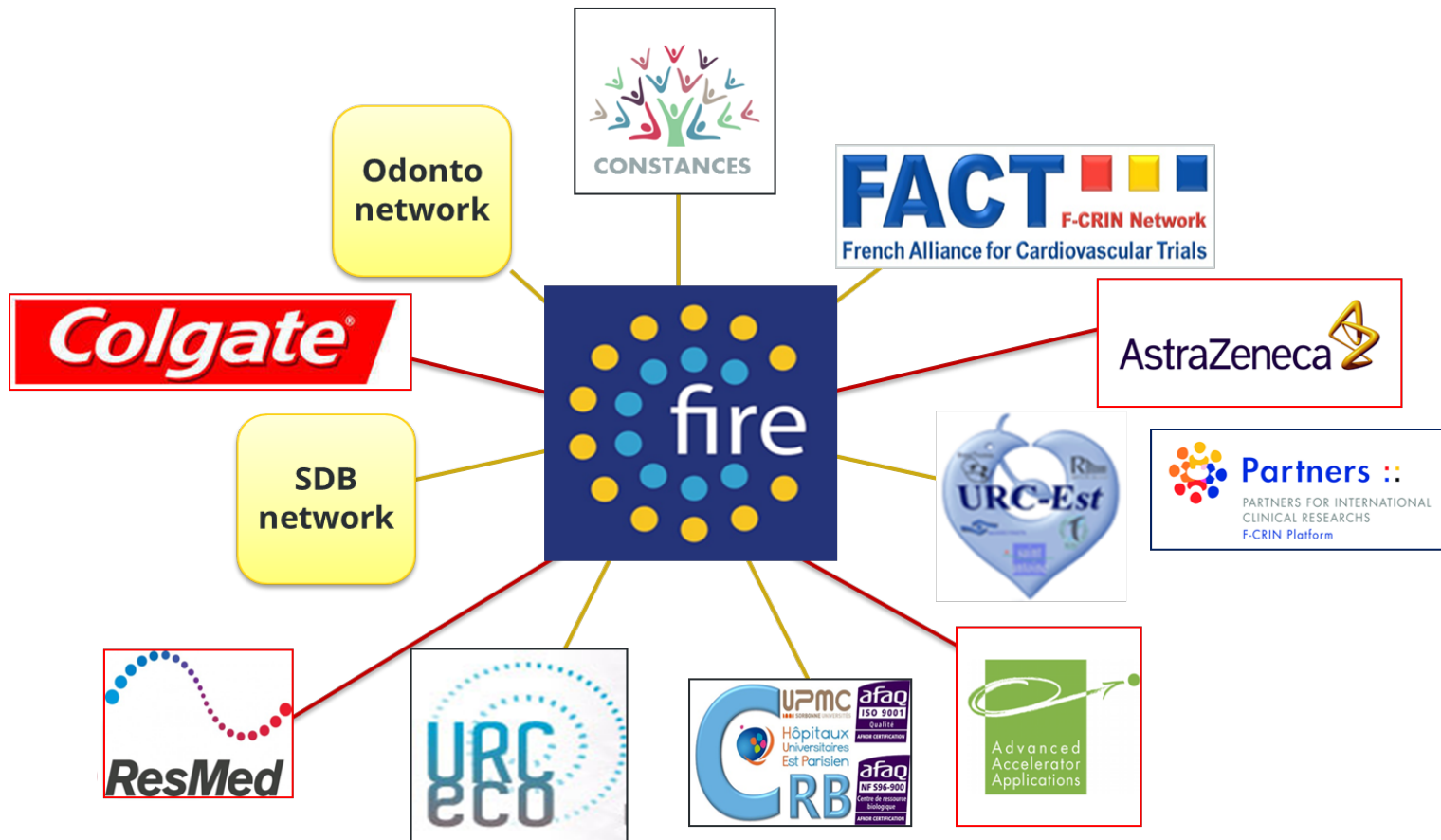
# Goals of iVASC

- Set up a nationwide french cohort of MIs, linked to the SNDS on the model of Swedeheart
- Explore the role of novel risk factors for atherothrombosis
  - Periodontitis
  - Sleep Disordered Breathing





# Consortium RHU iVASC



# French cohort of myocardial infarction : FRENCHIE

1. Enrollment of consecutive patients admitted within 48 hours after symptom onset

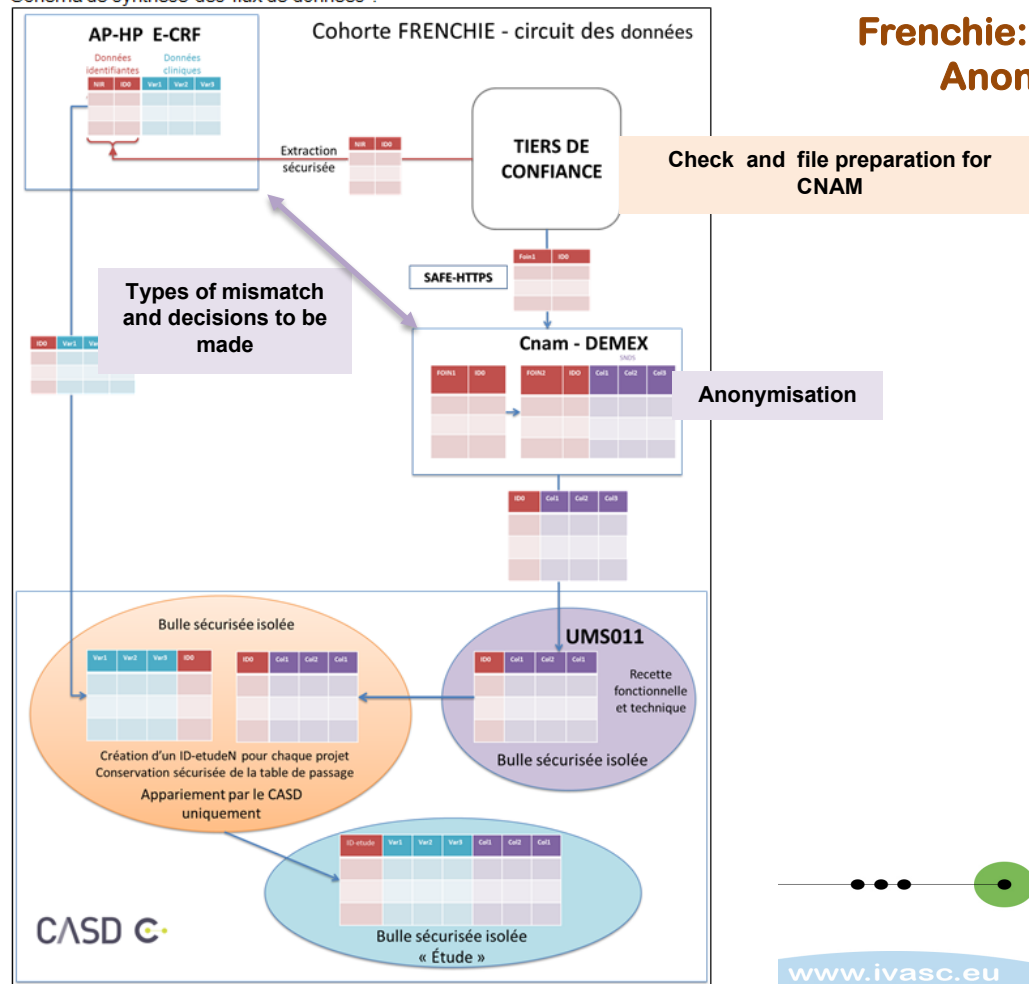


**An Academic Research Network of clinical sites of excellence  
dedicated to advancing clinical research in coronary artery  
disease**

2. In collaboration with Swedish Registry leaders (S. James)
  - Similarly Designed cohort, Standardized eCRF
  - Modular, with ability to add specific modules for nested studies
3. Detailed phenotyping data collection on site during the index admission **by dedicated research personnel**
4. Follow-up by linkage to the national hospitalization database (PMSI), death registry (CepiDC) and the National Insurance database (SNIIRAM) , using the expertise of CONSTANCES to accrue comprehensive and continuous follow-up regarding survival, hospital admissions and procedures, morbid outcomes, health care consumption



Schéma de synthèse des flux de données :



## Frenchie: implementation of safety process for Anonymization and Clinical Data Flow

Frenchie : the 1st cohort of hospitalized patients, with continous inclusion and linkage with SNDS database, that was approved by CNIL, in compliance with the new regulations in France



# FRENCHIE: an ongoing nationwide study of acute myocardial infarction linked to the SNDS

Five nested studies

PAROCARD

AMISLEEP

MINT

Lp(a)

APERITIF

Future RCTs

**FRENCHIE study**

Long term follow-up via  
SNDS linkage



35 tertiary care centres in France



Patients hospitalized for AMI occurring < 48 hours  
N >19,000 since March 2019

Run by the



academic network

[www.ivasc.eu](http://www.ivasc.eu)



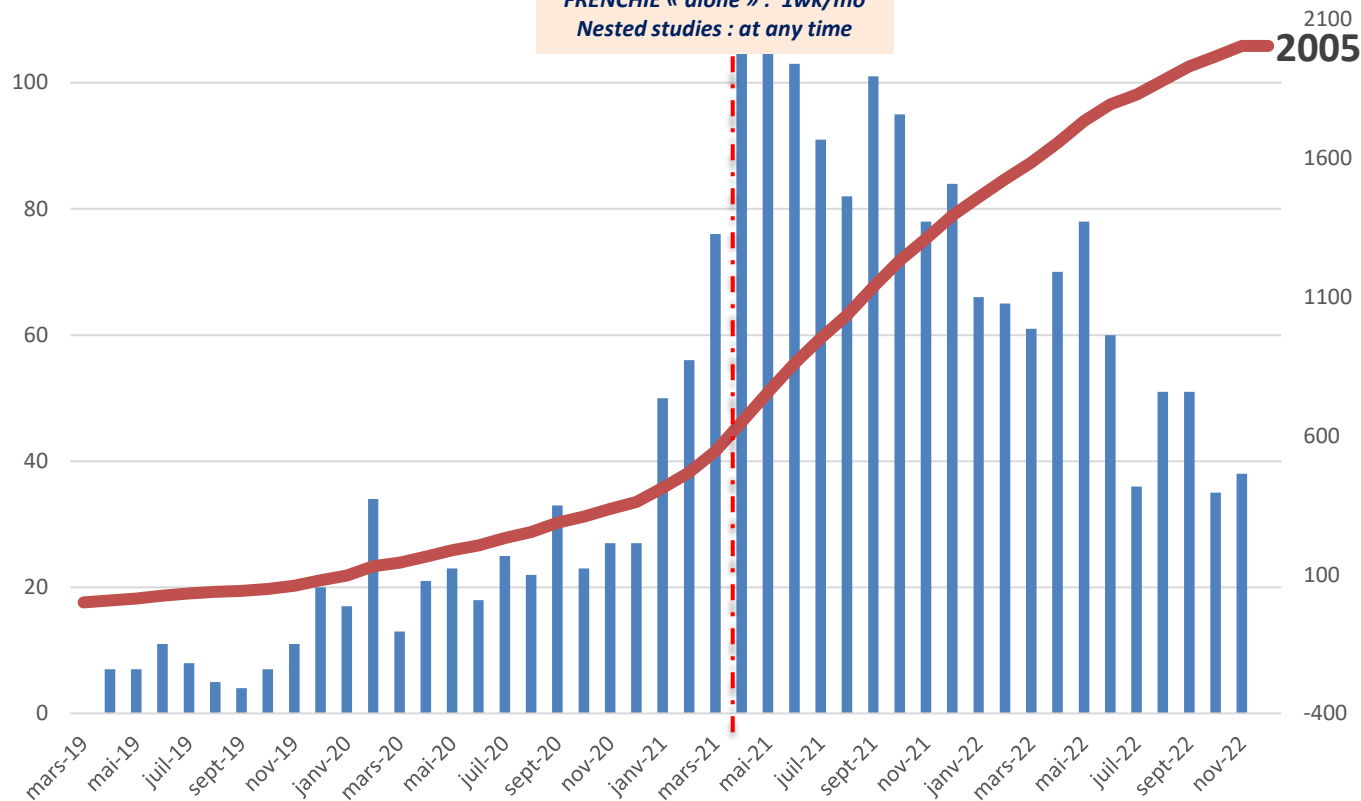
with support from CONSTANCES



Gautier A et al *Arch CV Dis* 2024

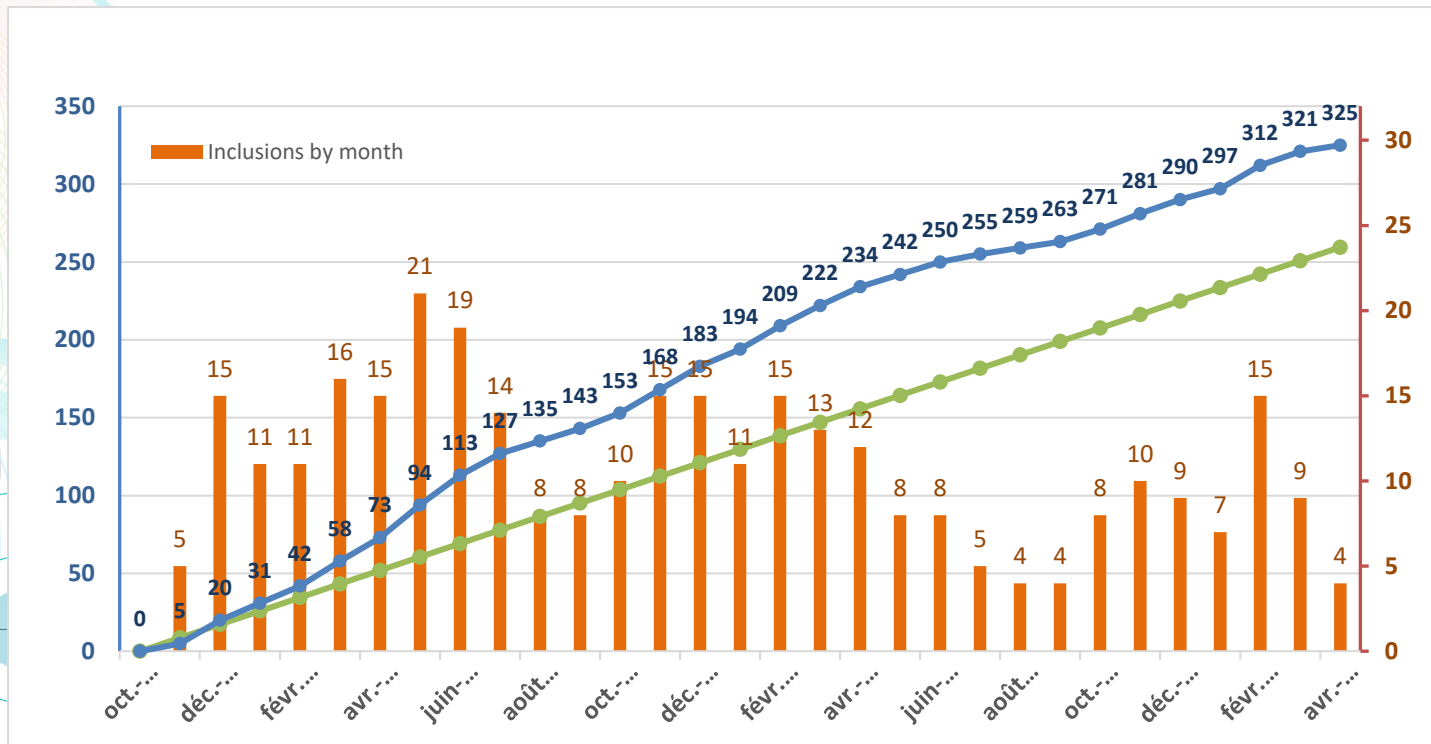
# Enrollment in nested study : Amisleep

New Strategy for inclusion :  
**FRENCHIE « alone » : 1wk/mo**  
**Nested studies : at any time**



# Nested trial in Frenchie: MINT trial

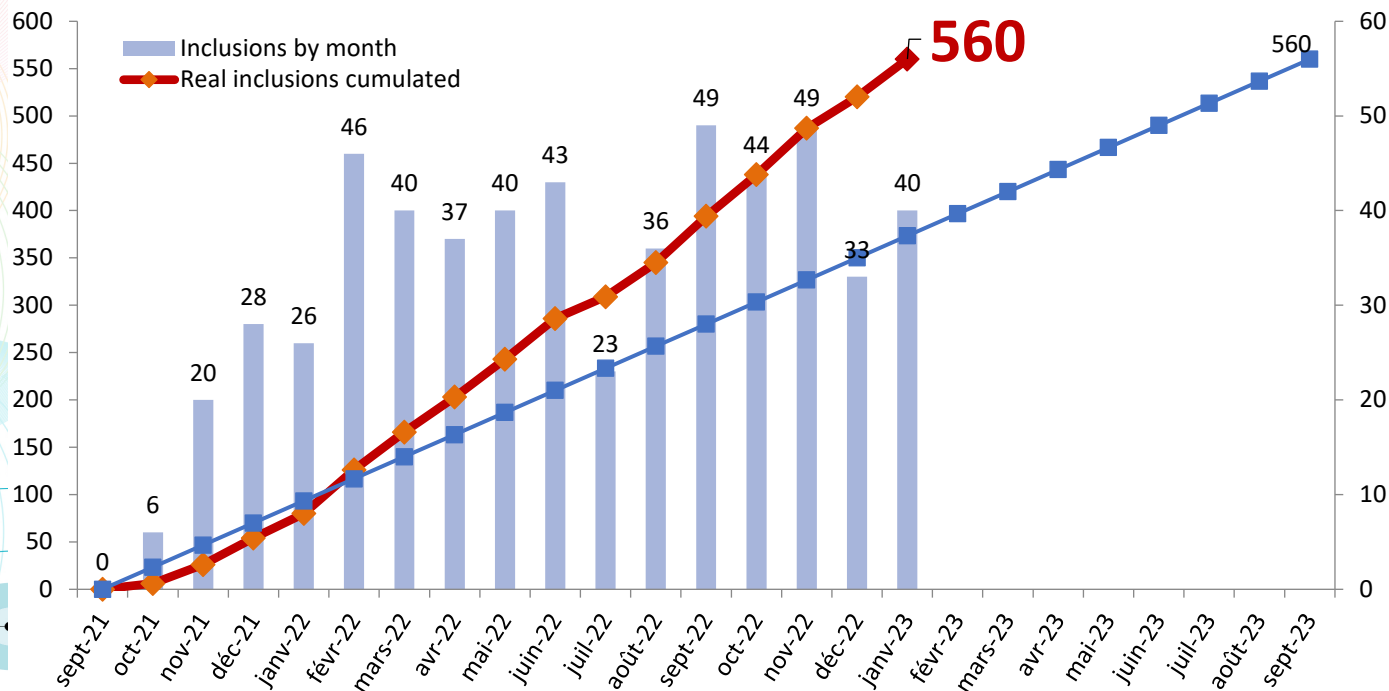
- ❖ **Recruitment in France** : Largely beyond expectations (+63%)
- ❖ **End of randomization** : April 2023
- ❖ **Current Status** : presentation and sim. publication on Nov 11, 2023 (AHA Scientific Sessions)





# Nested trial in Frenchie: APERITIF

- ❖ **Set up** : Oct 2021.
- ❖ **Enrollement** : Target of 560 included patients **reached 8 months earlier than expected**
- ❖ **Current status** : Database completion and monitoring ongoing before freezing the database





# Oral Health and atherothrombosis

## 1. Prevalence of periodontitis and association with incident CAD in the french general population

- Development and validation of a questionnaire (based on the CDC/AAP 8-item self-reported questionnaire)
- Evaluation in CONSTANCES to
  - Evaluate the prevalence of periodontitis in 100 000 cohort participants
  - Investigate the association of SDB with subsequent incidence of CV events (accounting for large number of potential confounders)

Cross  
sectional  
study of  
prevalence

Longitudinal study of association with incidence of CV events

## Validated questionnaire for self-reporting of periodontal measures

- ✓ **12 Item-questionnaire**
- ✓ **Backward-forward translation into French.**
- ✓ **Cognitive evaluation (n=80)**
- ✓ **Clinical validation (n=232)**
- ✓ **Periodontal Screening Score (PESS) to identify individuals at risk of severe periodontitis**

Study Population	Periodontitis – EPIDEMIOLOGICAL DEFINITION	
F: 93 (40.1%) M: 139 (59.9%)	NO periodontitis	18 (7.8%)
	MILD periodontitis	0
Mean Age: 46.17 y. (SD: 12.68)	MODERATE periodontitis	105 (45.3%)
	SEVERE periodontitis	109 (47%)

	12-item Questionnaire	12-item Q + Demographics*
Sensibility	79.5%	81.2%
Specificity	68.6%	72.2%
AUC (95% CI)	0.81 (0.76-0.87)	0.84 (0.79-0.89)

\*Demographics: Age, Sex, Smoking, Education, Socioeconomic Status

Carra MC et al. *J Clin Periodol* 2023



Questionnaire on oral health circulated to 120 000 Constances participants

## BL VOTRE SANTÉ DENTAIRE

7. De quelle *dents* dentez-vous le dentiste?

<input type="checkbox"/> Mâire de 6 mois	<input type="checkbox"/> 3 ans ou plus mais moins de 5 ans
<input type="checkbox"/> 6 mois ou plus mais moins d'1 an	<input type="checkbox"/> Plus de 5 ans
<input type="checkbox"/> 1 an ou plus mais moins de 2 ans	<input type="checkbox"/> Je n'y suis jamais allé(e)
<input type="checkbox"/> 2 ans ou plus mais moins de 3 ans	<input type="checkbox"/> Je ne sais pas

8. Quelles étaient les raisons de votre dentiste-vizite que le dentiste? (Sélectionnez plusieurs possibilités)

☐ J'y suis allé(e) au moins une fois pour un examen de contrôle ou un détartrage

☐ J'ai été appelé(e) par le dentiste pour un examen de contrôle ou un détartrage

☐ Quelque chose s'était cassé, ou j'étais en si grande douleur que j'ai voulu voir

☐ J'y suis allé(e) pour un traitement à la suite d'un précédent examen fait par le dentiste

☐ J'y suis allé(e) parce que je voulais améliorer l'esthétique de mes dents

☐ Autre(s) \_\_\_\_\_

☐ Je ne sais pas

9. Au cours des 12 dernières mois, avez-vous remanié à des soins dentaires d'ort vous-même? (Sélectionnez une)

☐ Je ne suis jamais ou presque jamais allé(e) au dentiste

☐ Non, d'un fait, j'ai jamais arrêté que j'y renonce alors que j'en avais besoin

☐ Oui, au moins une fois (j'y renonce alors que j'en avais besoin)

⇒ Si oui :

• Pour quelle(s) raison(s) avez-vous renoncé à ces soins dentaires? (Sélectionnez plusieurs possibilités)

☐ Je n'en avais pas les moyens, c'était trop cher

☐ Le délai pour avoir un rendez-vous était trop long

☐ Je n'avais pas le temps

☐ Le dentiste était trop éloigné, j'avais des difficultés de transport pour m'y rendre

☐ J'ai pu me passer d'aller chez le dentiste car cela m'a fait mal

☐ J'ai préféré attendre au cas où les choses s'arrangent d'elles-mêmes

☐ Je ne considérais pas de me faire dentiste

☐ Autre(s) \_\_\_\_\_

• A quelle type(s) de soins avez-vous renoncé? (Sélectionnez plusieurs possibilités)

<input type="checkbox"/> Un dentier	<input type="checkbox"/> Des soins de gencive (soins parodontaux)
<input type="checkbox"/> Une couronne ou un bridge	<input type="checkbox"/> Des soins de carte
<input type="checkbox"/> Un implant dentaire	<input type="checkbox"/> Autre(s) _____
<input type="checkbox"/> Un détartrage	

65

# Oral Health and atherothrombosis

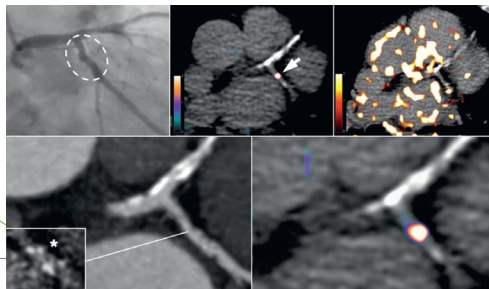
1. Prevalence of periodontitis and association with incident CAD in the french general population
2. Prevalence of periodontitis and association with subsequent CV events in MI survivors
  - Cross sectional application of questionnaire in 7400 iVASC Cohort participants.
  - Longitudinal observation: prospective follow-up to study the association of good vs poor oral health with recurrent CV events. A medico economic study will be embedded to compare healthcare resource utilisation

Cross  
sectional  
study of  
prevalence

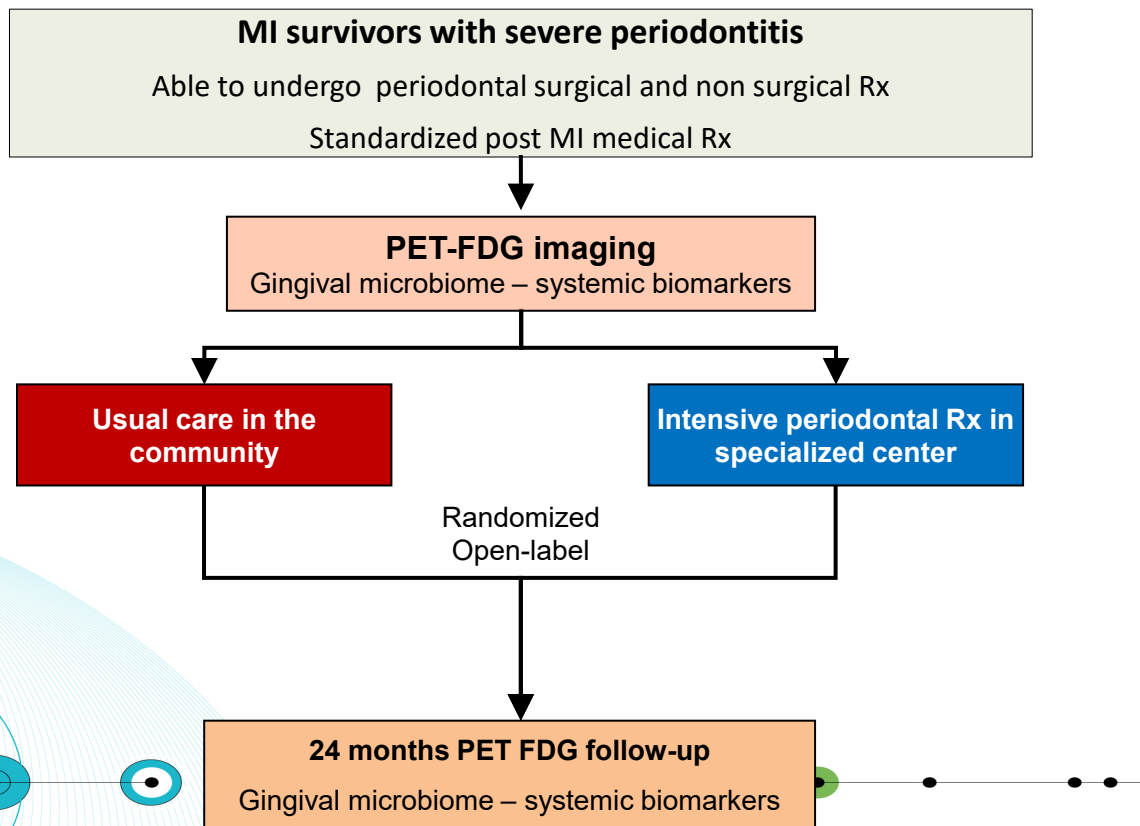
Longitudinal study of association with incidence of recurrent CV events

# Oral Health and atherothrombosis

1. Prevalence of periodontitis and association with incident CAD in the french general population
2. Prevalence of periodontitis and association with subsequent CV events in MI survivors
3. **PAROCARD: an intervention trial: treatment of severe periodontitis on PET-FDG uptake in atherosclerotic plaques in MI survivors**



# PAROCARD: an interventional randomized trial





# SDB and atherothrombosis

## 1. CO-SLEEP: SDB prevalence and association with incident CAD in the french general population

- E-questionnaire (based on Berlin/STOP-Bang and Epworth) application in CONSTANCES to
  - Evaluate the prevalence of SDB in a sample of > 120 000 cohort participants
  - Investigate the association of SDB with the subsequent incidence of CV events (accounting for large number of potential confounders)

Cross  
sectional  
study of  
prevalence

Longitudinal study of association with incidence of CV events

# Co-Sleep: SDB prevalence and association with incident CAD in the French general population

● Sleep questionnaire submitted to 120 000 Constances participants le sommeil.

**IV. VOTRE SOMMEIL**

22. En moyenne, de combien d'heures de sommeil considérez-vous avoir besoin généralement pour être en forme le lendemain ?  
 heures  minutes

En semaine ou en période de travail, le plus souvent :

23. À quelle heure vous mettez-vous au lit ?  heures  minutes

24. À quelle heure éteignez-vous la lumière ?  heures  minutes

25. Combien de temps vous faut-il pour vous endormir ?  heures  minutes

26. Vous arrive-t-il de vous réveiller la nuit ?  
☐ Oui ☐ Non  
 Si oui,  
 • En moyenne, combien de fois vous réveillez-vous par nuit ?  fois par nuit  
 • Quelle est la durée moyenne des périodes où vous êtes réveillé(e) ?  
 heures  minutes ☐ Je ne sais pas

27. En général, à quelle heure vous réveillez-vous définitivement le matin ?  heures  minutes

28. En général, à quelle heure vous levez-vous ?  heures  minutes

Les jours de repos ou de vacances, le plus souvent :

29. À quelle heure vous mettez-vous au lit ?  heures  minutes

30. À quelle heure éteignez-vous la lumière ?  heures  minutes

31. Combien de temps vous faut-il pour vous endormir ?  heures  minutes

32. Vous arrive-t-il de vous réveiller la nuit ?  
☐ Oui ☐ Non  
 Si oui,  
 • En moyenne, combien de fois vous réveillez-vous par nuit ?  fois par nuit  
 • Quelle est la durée moyenne des périodes où vous êtes réveillé(e) ?  
 heures  minutes ☐ Je ne sais pas

33. En général, à quelle heure vous réveillez-vous définitivement le matin ?  heures  minutes

34. En général, à quelle heure vous levez-vous ?  heures  minutes

35. Au cours des 2 derniers jours, avez-vous eu des problèmes de sommeil ?  
☐ Pas du tout ☐ Un peu ☐ Beaucoup ☐ Je ne sais pas

07

36. Pensez-vous être une personne :  
☐ Tout à fait du matin ☐ Tout à fait du soir ☐ Ni du matin, ni du soir  
☐ Plutôt du matin ☐ Plutôt du soir ☐ Les 2 : du matin et du soir ☐ Je ne sais pas

37. Vous arrive-t-il de ronfler ?  
☐ Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas  
 Si oui,  
 • À quelle fréquence ?  
☐ Toutes les nuits ou presque ☐ 3 à 4 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par mois ☐ Presque jamais  
 • Quel est le niveau sonore de votre ronflement ? (Si besoin, demandez à votre entourage)  
☐ Légèrement plus fort que la respiration ☐ Comparable au bruit d'une conversation normale ☐ Plus fort qu'une conversation normale ☐ Très fort, s'entend d'une pièce voisine

38. Votre ronflement gêne-t-il les autres ?  
☐ Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas

39. Quelqu'un n'a-t-il remarqué que vous vous arrêtez de respirer pendant votre sommeil ?  
☐ Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas  
 Si oui, à quelle fréquence ?  
☐ Toutes les nuits ou presque ☐ 3 à 4 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par mois ☐ Presque jamais

40. Vous arrive-t-il de vous sentir fatigué(e) après avoir dormi ?  
☐ Oui ☐ Non  
 Si oui, à quelle fréquence ?  
☐ Tous les jours ou presque ☐ 3 à 4 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par mois ☐ Presque jamais

08

41. Vous arrive-t-il de vous sentir fatigué(e), épuisé(e) durant la journée ?  
☐ Oui ☐ Non  
 Si oui, à quelle fréquence ?  
☐ Tous les jours ou presque ☐ 3 à 4 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par mois ☐ Presque jamais

42. Vous arrive-t-il de vous assaïr ou de vous endormir en conduisant un véhicule ?  
☐ Oui ☐ Non ☐ Non concerné(e), je ne conduis pas de véhicule  
 Si oui, à quelle fréquence ?  
☐ Tous les jours ou presque ☐ 3 à 4 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par semaine ☐ 1 à 2 fois par mois ☐ Presque jamais

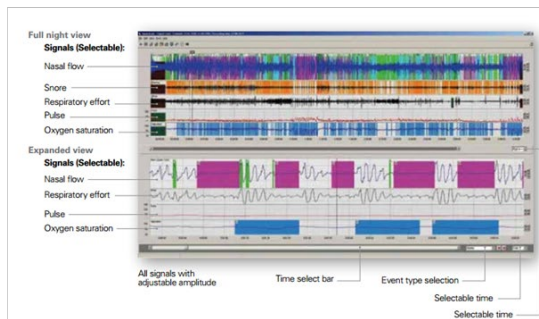
43. Êtes-vous traité(e) pour des apnées du sommeil ?  
☐ Oui ☐ Non  
 Si oui :  
 • Utilisez-vous un dispositif ? comme :  
 - Un appareil de ventilation nocturne ☐ Oui ☐ Non  
 - Une orthèse d'avancée mandibulaire ou gouttière anti-ronflement ☐ Oui ☐ Non  
 • Combien d'heures par nuit utilisez-vous en moyenne votre dispositif ?  
☐ Moins de 3 heures par nuit ☐ De 3 à 4 heures par nuit ☐ De 5 à 6 heures par nuit ☐ De 6 à 7 heures par nuit  
 • Combien de nuits par semaine utilisez-vous en moyenne votre dispositif ?  
☐ Moins de 3 nuits par semaine ☐ De 3 à 5 nuits par semaine ☐ De 6 à 7 nuits par semaine

44. Combien mesure votre tour de cou ?  cm  
 Pour mesurer votre tour de cou : Utilisez un mètre ruban souple (de couture). Tenez-vous bien droit(e) et enroulez-le autour de votre cou au niveau de la pomme d'Adam, en prenant soin qu'il soit bien à plat, ni trop lâche ni trop serré. Prenez la mesure à l'endroit où les deux parties du ruban se rencontrent.

09

# SDB and atherothrombosis

1. **CO-SLEEP:** SDB prevalence and association with incident CAD in the french general population
2. **AMI-SLEEP:** Prevalence of SDB and association with subsequent CV events in MI survivors
  - Systematic screening for SDB in 4000 iVASC Cohort participants using simplified polygraphy device (ApneaLink), with core lab telescoreing using cloud-based data management, and telecounselling.



- Longitudinal observation: prospective follow-up to study the association of SDB (AHI and oxygen desaturation parameters) with recurrent CV events. A medico economic study will be embedded to compare healthcare resource utilisation

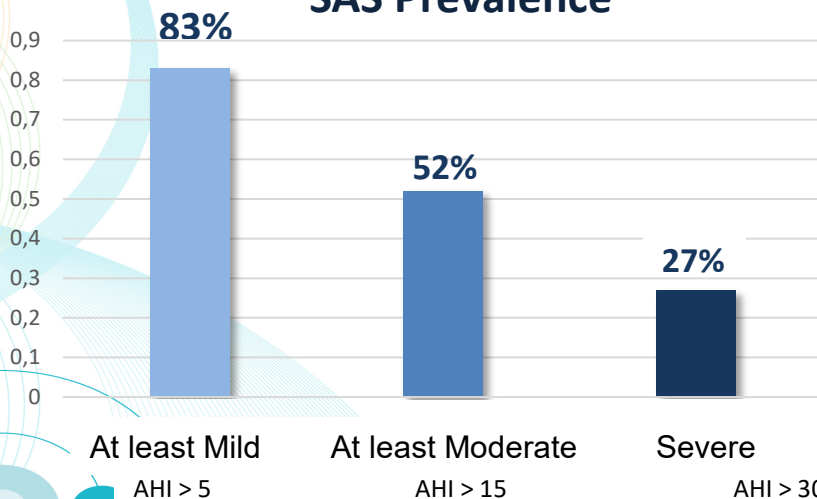


# AMISLEEP

## Prevalence of SDB after MI (preliminary results)

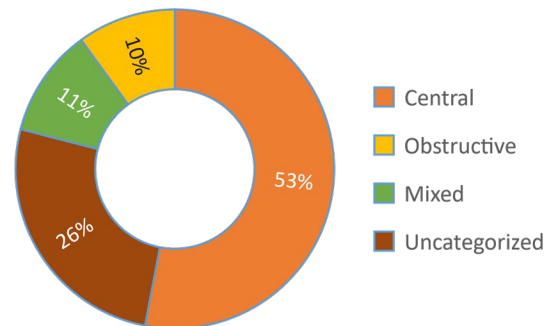
1751 patients analysed

### SAS Prevalence



Average recording  
8h56

### SDB characteristics



# The critical role of **CONSTANCES** in IVASC

- Cross sectional and longitudinal studies of ***periodontitis*** and ***SDB*** in the general population and their association with atherothrombosis
- Linkage to SNDS and data curation for long term follow-up of ***FRENCHIE*** and its nested studies

***Thank you to the whole CONSTANCES team !***