

z, 25 Septembre 2004

rnées d'Actualités Thérapeutiques

***Les statines :  
Mode d'emploi en 2004***

***Pr Bruno GUERCI  
CHU de Nancy - b.guerci@chu-nancy.fr***

# STRATEGIE

✓ **Quelle statine ?**

✓ **« Statin-for-all »**

✓ **Lower is better**

✓ **Broader is better**

**Le poids des preuves**

**Caractéristiques  
pharmacologiques**

# Statines commercialisées

D.C.I.	Spécialité	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Simvastatine	LODALES	X		X	X	
	ZOCOR	X		X	X	
Pravastatine	VASTEN			X	X	
	ELISOR			X	X	
Fluvastatine	FRACTAL			X	X	X
	LESCOL			X	X	X
Atorvastatine	TAHOR		X	X	X	X
Rosuvastatine	CRESTOR		X	X		

livret du médicament du CHUN

# Mode d'action des statines

## ✓ Mécanismes d'action

- Inhibition de l'HMG CoA réductase
- ↓ synthèse du cholestérol
- ↑ récepteurs à LDL

## ✓ Effets

- ↓ LDL-C, ↓ CT
- “effet statine” : vulnérabilité de la plaque d'athérome ?

# STATINE : effets pléiotropes

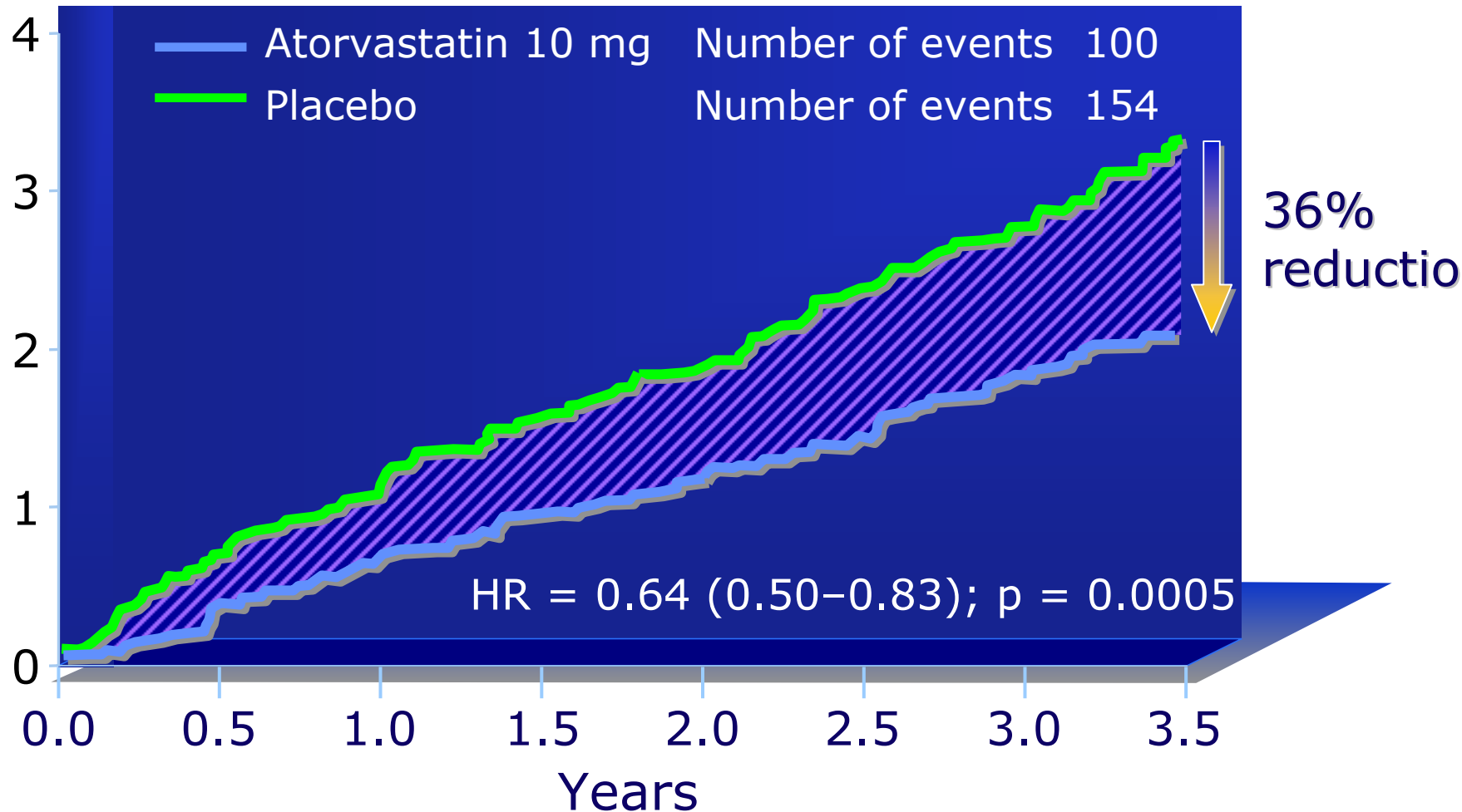
## Dépendant ou non de l'action sur l'HMG CoA réductase

- Amélioration de la fonction endothéliale (NO)
- Stabilisation de la plaque
- Prévention de l'oxydation des LDL
- Diminution de la réponse inflammatoire
- Inhibition de la thrombogénicité
- Effet anti-rejet
- Prolifération cellulaire et cancer
- ostéoporose

# ypolipémiants et « Evidence based medicine

	<b>Fibrate</b>	<b>Statine</b>
<b>Prévention primaire</b>	HHS <i>gemfibrozil</i> SENCAP <i>bézafibrate</i>	WOSCOP <i>pravastatine</i> AFCAPS <i>lovastatine</i> HPS <i>simvastatine</i>
<b>Prévention secondaire</b>	BIP <i>bézafibrate</i> VAHIT <i>gemfibrozil</i>	4S <i>simvastatine</i> CARE <i>pravastatine</i> LIPID <i>pravastatine</i> MIRACL <i>atorvastatine</i> HPS <i>simvastatine</i> ASCOT <i>atorvastatine</i> PROVE IT <i>atorvastatine</i>
<b>Régression de la plaque d'athérome</b>	BECAIT <i>bézafibrate</i> LOCAT <i>gemfibrozil</i> DAIS <i>fénofibrate</i>	CCAIT <i>simvastatine</i> REGRESS REVERSAL <i>atorvastatine</i>

# ASCOT: Primary Endpoint—Nonfatal MI and Fatal CHD



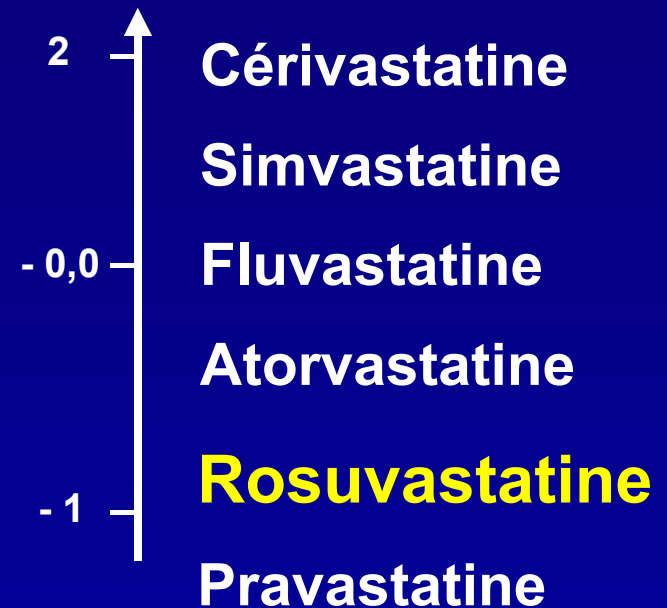
# Propriétés pharmacocinétiques des statines

	<b>Simva statine</b>	<b>Prava statine</b>	<b>Fluva statine</b>	<b>Atorva statine</b>	<b>Rosuv statine</b>
<b>Liaison protéique</b>	<b>95 %</b>	<b>55 - 60 %</b>	<b>95 - 98 %</b>	<b>98 %</b>	<b>88 %</b>
<b>Bio- ponibilité</b>	<b>&lt; 5%</b>	<b>17%</b>	<b>--</b>	<b>14%</b>	<b>20%</b>
<b>emi-vie (h)</b>	<b>2 – 4</b>	<b>1,3 – 2,6</b>	<b>0,5 – 3,1</b>	<b>14</b>	<b>18-24</b>
<b>tabolites actifs</b>	<b>oui</b>	<b>NS</b>	<b>non</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
<b>enz CYP 450</b>	<b>3A4</b>	<b>--</b>	<b>2C9</b>	<b>3A4</b>	<b>2C9</b>
<b>mination rénale</b>	<b>13 %</b>	<b>20-60 %</b>	<b>6 %</b>	<b>&lt; 2 %</b>	<b>10 %</b>

# Rosuvastatine (Crestor®)

- ✓ Hydrophile
- ✓ Hépatosélective
- ✓ Pas de métabolisme
  - via CYP 450 3A4
- ✓ 1/2 vie : 19 heures
- ✓ Elimination 90% fécès

## Statines: lipophilie relative



sson et al., (2002)

CP

ckett et al., (2000); McTaggart et al., (2001)

# Diminution moyenne du taux de LDL-C

Molécules *	Nom commercial	Posologie (mg)	Diminution de LDL - C **
Simvastatine	Zocor Lodales	10 – 40 mg	- 28 à - 40 %
Atorvastatine	Elisor Vasten	10 – 40 mg	- 20 à - 33 %
Pravastatine	Lescol Fractal	20 – 80 mg	- 16 à - 36 %
Ervastatine	Tahor	10 – 80 mg	- 35 à - 60 %

\* Dans l'ordre de commercialisation en France

\*\* Valeurs correspondant à des extrêmes de moyennes notées dans des études randomisées

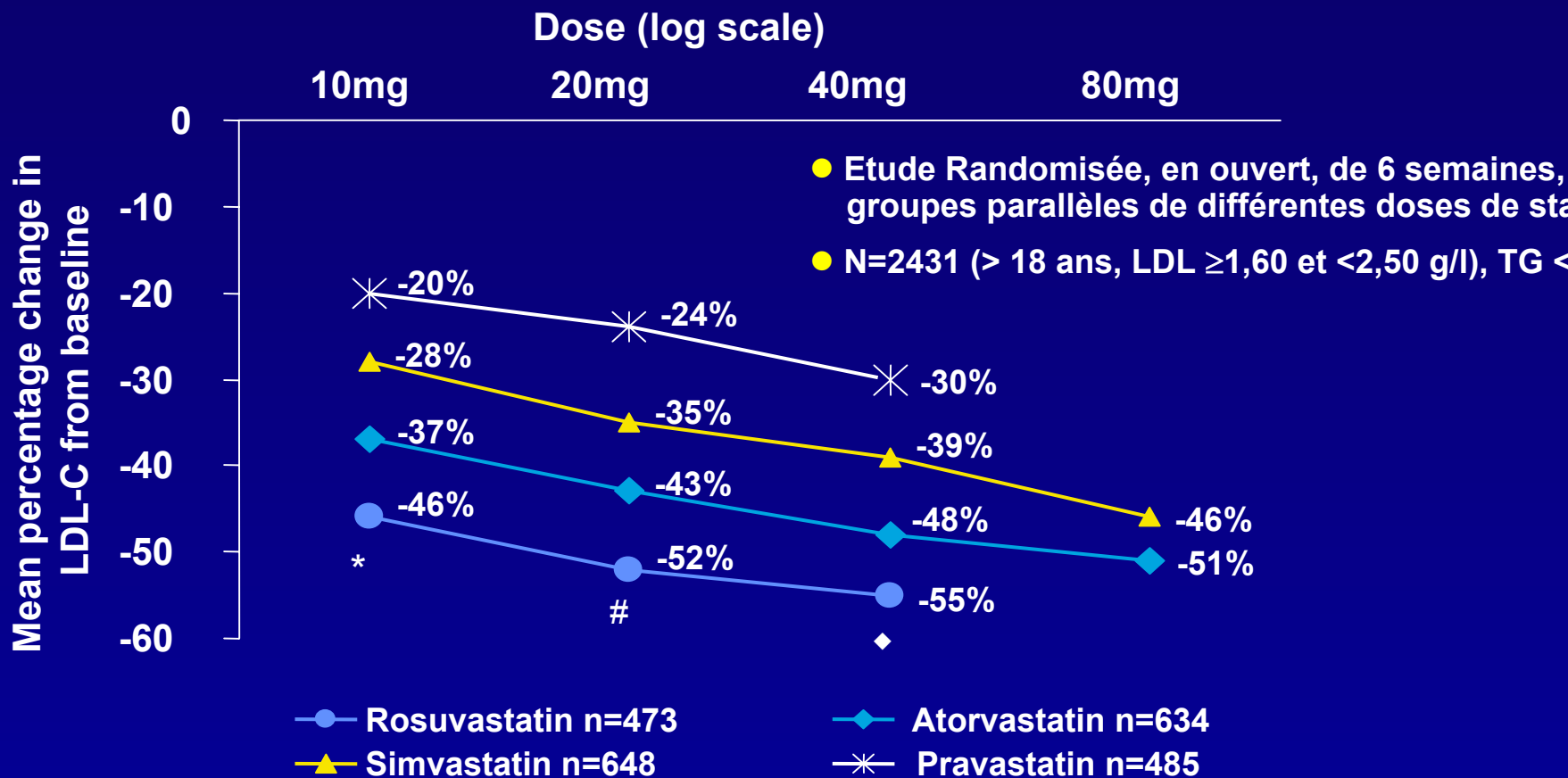
M. FARNIER

# STELLAR

**Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared  
Across Dose to Rosuvastatin**

*Jones et al – Am J Cardiol 2003;92(2):152-160*

# Rosuvastatine versus Comparateurs



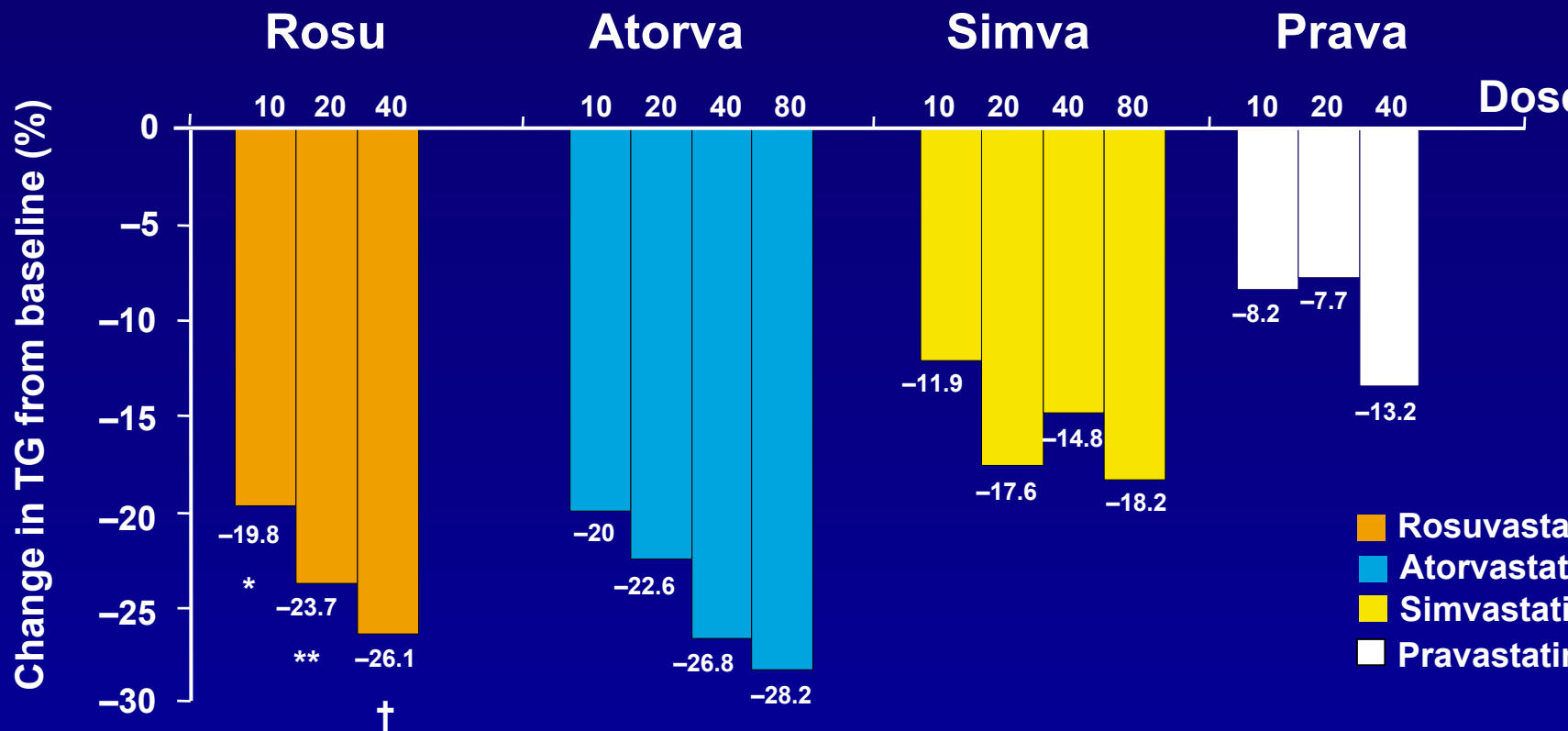
\* p<0.001 RSV10mg vs ATV10mg, SIM10, 20 & 40mg, PRA10, 20 & 40mg;

# p<0.001 RSV20mg vs ATV20mg, SIM20, 40 & 80mg, PRA20 & 40mg –p<0,002 vs ATV40;

♦p<0.001 RSV40mg vs ATV40mg, SIM40 & 80mg, PRA40mg

# Rosuvastatine versus Comparateurs

## Effets sur les Triglycérides



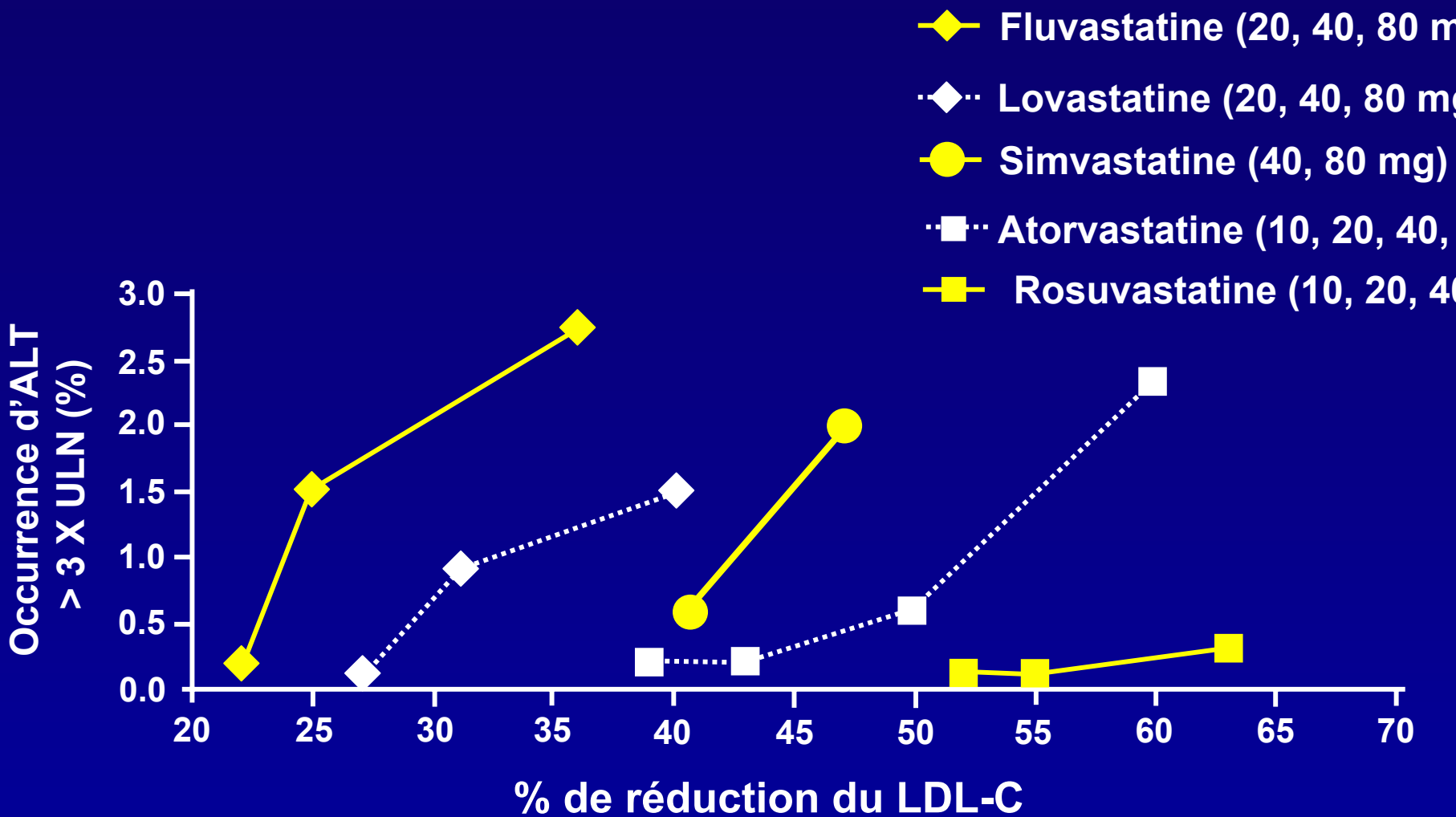
0.002 vs pravastatine 10, 20 mg

0.002 vs simvastatine 40 mg; pravastatine 20, 40 mg

0.002 vs simvastatine 40 mg; pravastatine 40 mg

# TOLERANCE DES STATINES

# ALAT vs efficacité / LDL-C



# Surveillance des ASAT ALAT

**Contrôle périodique la première année**

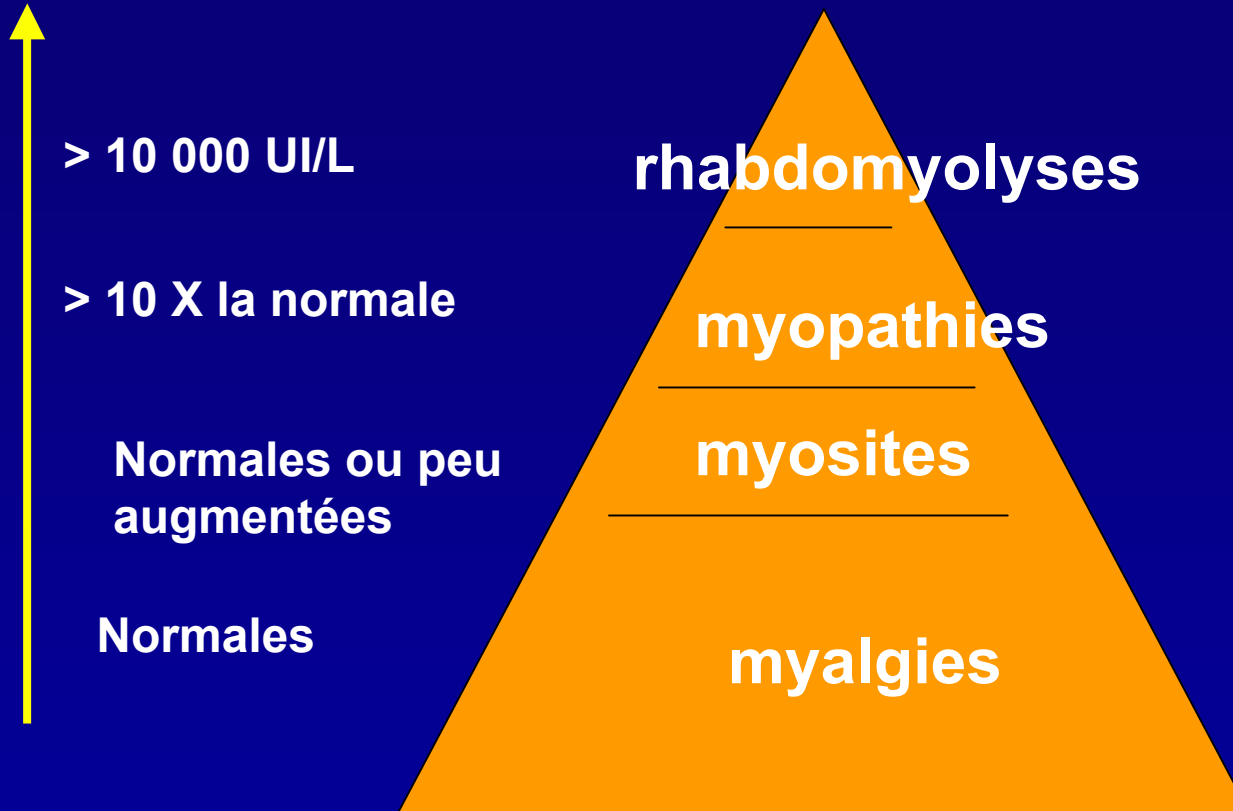
**Plus rapproché si élévation**

**Arrêt de la statine si augmentation persistante  $> 3 \times$  VSN**

**! Si alcool ++ ou si ATCD hépatiques**

# Les anomalies musculaires sous statines

Augmentation des CPK



# Facteurs favorisant l'atteinte musculaire sous statines

- ✓ Effet dose-dépendant
- ✓ Interactions médicamenteuses via CYP 3A4
- ✓ Association au **gemfibrozil**
- ✓ Association à la ciclosporine
- ✓ Pathologie musculaire pré-existante
- ✓ **Hypothyroïdie** (peut en elle même donner une myopathie)
- ✓ **Age** avancé
- ✓ Abus **d'alcool**, facteur de risque de rhabdomyolyse
- ✓ Autres causes de rhabdomyolyses: traumatisme, infection aiguë sévère, intervention chirurgicale majeure etc.

# Interactions médicamenteuses et risque musculaire

**55 % des rhabdomyolyses** sous statines sont survenues en association à d'autres traitements dont :

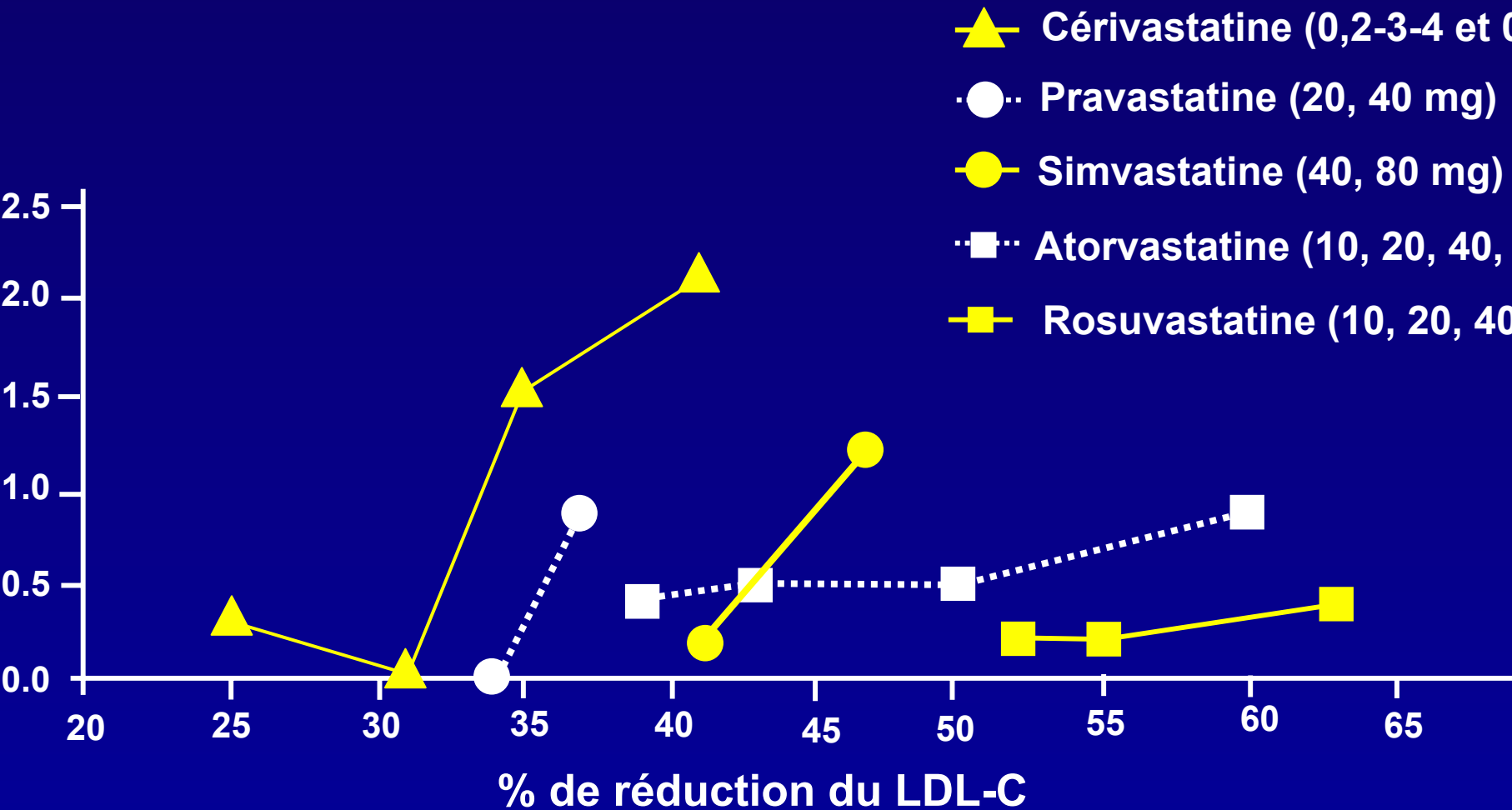
- Fibrates (surtout **gemfibrozil**)
- **Ciclosporine**: via le blocage du transport biliaire de la statine
- **Macrolides**: via une interaction sur le CYP 3A4
- Dérivés azolés et **anti-protéases**: via une interaction sur le CYP 3A4

# CPK: Recommandations AFSSAPS juin 2002

- ✓ Avant traitement : dosage CPK chez certains patients
  - insuffisance rénale,
  - hypothyroïdie,
  - sujets âgés > 70 ans et autres FR musculaire
  - abus d'alcool
  - ATCD perso ou familiaux de myopathie génétique
- ✓ Sous traitement : pas de dosage systématique CPK. **Dosage CPK : si douleurs uniquement +++**
- ✓ Arrêt traitement **si CPK > 5N.**

**! Si fibrates + statine, fibrates + anti Vit K, ...**

# CPK vs efficacité / LDL-C



# Protéinurie

Observée avec l'ensemble des statines

## D'origine tubulaire

Fonctionnelle

Liée au blocage de la réabsorption tubulaire des protéines (inhibition de l'HMG CoA réductase dans les cellules tubulaires rénales)

## Protéinurie sous Rosuvastatine

Le plus souvent **transitoire** et disparaissant spontanément en poursuivant le traitement à la même dose

Non prédictive d'une affection rénale

N'a pas d'effet délétère sur la fonction rénale à court et long terme.

# Proteinurie >2+ : Fréquence

Traitement	Dose	N	Protéinurie ≥ 2+, %
Placebo		330	0,6
Rosuvastatine	10 mg	1008	0,6
	20 mg	872	0,7
	40 mg	1850	1,2
Atorvastatine	10 mg	628	0,5
	20 mg	438	0,5
	40 mg	63	0
	80 mg	342	0,3
Simvastatine	20 mg	452	1,1
	40 mg	314	0,3
	80 mg	325	0
Pravastatine	20 mg	163	0,6
	40 mg	64	0

# Indications des statines

	Atorva- statine	Fluva- statine	Prava- statine	Simva- staine	Ros- sta
<b>ercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb)</b> complément d'un régime adapté et assidu	X	X	X	X	X
<b>ercholestérolémie familiale homozygote en</b> complément d'un régime ou d'autres traitements lipidémifiants ...	X	X			X
<b>es angioplastie</b> , réduction du risque d'évènement cardiovasculaire grave		X			
<b>traitement précoce dans les suites de transplantation</b> cardiovasculaire			X		
<b>Prévention des complications cardiovasculaires chez les</b> <b>patients ayant des antécédents de maladie</b> <b>cardiovasculaire avérée, d'AVC, d'artériopathie</b> <b>obstructive, avec ou sans hyperlipidémie associée</b>			X	X	
<b>Prévention des complications cardiovasculaires chez les</b> <b>patients diabétiques</b> sans antécédents coronariens ni cardiovasculaires, avec au moins un des des facteurs de risque (HTA, âge > 65ans, créatinine élevée, tabagisme actuel ou passé) avec ou sans HLP associée				X	

# M.M. pour la Rosuvastatine (Crestor® 10-20 mg)

**hypercholestérolémies pures (II a) ou dyslipidémies mixtes (II b)**  
complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres  
traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante

prise en charge réservée aux patients n'ayant pas atteint  
objectifs de réduction du LDL-C recommandés par l'AFSSA  
**malgré un traitement bien suivi à la posologie maximale tolérée**  
**une autre statine : donc 2ème INTENTION**

pour une posologie ne dépassant pas 20 mg

sauf dans les cas d'hypercholestérolémies sévère avec risque  
vasculaire élevé : 40 mg / j

**12.569 patients traités par rosuvastatine**  
**> 14 000 patients-années d'exposition**

**Février**

# Coût du traitement

## Statines: posologie à 10 mg

Au plus cher

Simvastatine

Pravastatine

**Rosuvastatine**

10 mg : 27,45 euros

20 mg : 41 euros

Du moins cher

Atorvastatine

# STRATEGIES

**« Statin-for-all » : statine pour tout le monde**

**Lower is better**

**Broader is better**

- **Chez tous les sujets à risque**
- **Pas de titration (peu de bilan)**
- **Effet classe : donc statine la - chère**
- **Dose standard**

# Bilan normal en l'absence de facteur de risque vasculaire

## **BILAN NORMAL**

- Cholestérol LDL < 1,60 g/l
- Cholestérol HDL > 0,40 g/l
- Triglycérides < 1,50 g/l

## **Refaire tous les 5 ans sauf éléments nouveaux :**

- Intervention diet. ou médicamenteuse
- Événement cardio-vasculaire
- Prise de poids

# Les recommandations 2004

## Risque cardio-vasculaire GLOBAL

- ✓ Valeur de LDL-chol = **référence** pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipémiant
- ✓ Prise en compte du HDL-chol et Triglycérides (stratégie ?)
- ✓ Prévention primaire avant 80 ans

# Facteurs de risque

**L-C : meilleur indicateur d'efficacité de la prévention CV**

- ✓ **Age**
  - homme de 45 ans ou plus
  - femme de 55 ans ou plus ou ménopausée
- ✓ **Antécédents familiaux de la maladie coronaire précoce**
  - IDM ou DC avant l'âge de 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin
  - IDM ou DC avant l'âge de 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin
- ✓ **Tabagisme actuel**
- ✓ **Hypertension artérielle permanente**
- ✓ **Diabète sucré**
- ✓ **HDL-Cholestérol inférieur à 0,35 g/l (+ TG > 2g/l ANAES 1999)**
- ✓ **Facteur protecteur**
  - HDL-Cholestérol > à 0,60 g/l (1,5 mmol/l)



# Seuils d'intervention et objectifs thérapeutiques selon les valeurs de cholestérol LDL

## ANAES 2004

### Objectifs

#### Prévention primaire \*

sans FDR	< 2,20 g/l
1 FDR	< 1,90g/l
2 FDR	< 1,60 g/l
> 2 FDR	< 1,30 g/l
Prév. II aire *	< 1,00 g/l

## NCEP-ATP III 2001

### Objectifs lipidiques

#### ■ Prévention I aire

0-1 FDR	LDL < 1,60 g/l
2-> FDR	LDL < 1,30 g/l (HDL-C < 0,40 g/l = FDR)

#### ■ Prévention II aire ou éq. vascul

autres formes d'athérome  
RCV > 20% à 10 ans  
diabète

→ LDL < 1,00 g/l

# Patients à haut risque en prévention Ilaire ou à risque équivalent

ATCD

ANAES 2004

- **Maladie coronaire avérée**
- **Maladie vasculaire avérée : AVC ischémique, AOMI stade**

ou diabète type 2 sans ATCD vasculaire mais avec

- **Atteinte rénale : protéinurie > 300 mg /j ou Cl.Cr < 60 ml/min**
- **Au moins 2 FdR CV (et microalbuminurie > 30 mg/24 h)**

ou risque > 20 % de faire un événement CV à 10 ans

- **Équation de Framingham**

# Conséquences pratiques

niveau maximal de LDL-Chol acceptable, en l'absence  
d'autre facteur de risque :

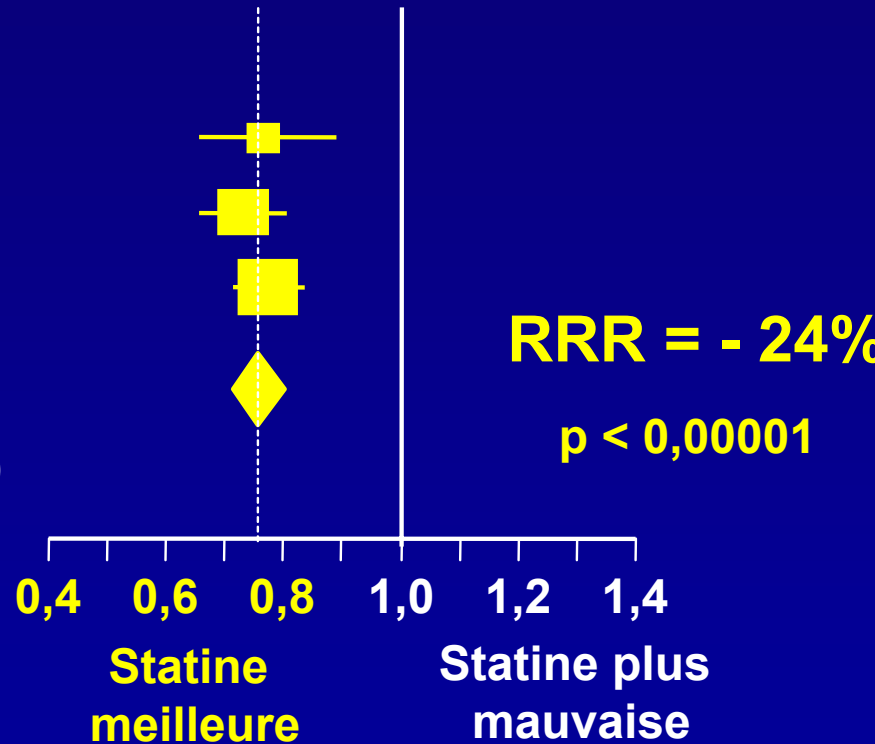
- **2,2 g/l** : ( soit **environ 3 g/l** pour le Chol total)  
femmes non ménopausées et hommes jeunes (< 45 ans)
- **1,9 g/l** : hommes (> 45 ans) ou un autre FR  
soit environ **2,6 – 2,8 g/l** de chol total

**MAIS TRAITEMENT DIETETIQUE si LDL-CHOL > 1,60 g/l**

# Événements vasculaires en fonction du niveau de cholestérol LDL initial

État basal	Statine (10269)	Placebo (10267)
LDL (mg/dl)		
< 100	285	360
≥ 100 < 130	670	881
≥ 130	1087	1365
<b>TOUTS PATIENTS</b>	<b>2042</b> <b>(19,9%)</b>	<b>2606</b> <b>(25,4%)</b>

Risque ratio et IC 95%



efficacité réduite si TG > 4,00 mmol/l  
maintenue si TG entre 2 et 4 mmol/l)



# Nouvelle A.M.M. Simvastatine (Zocor®) 40 mg

- ✓ Prévention des maladies CV chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie des membres inférieurs **avec ou sans hyperlipidémie associée**
- ✓ Prévention des maladies cardiovasculaires **chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens** ni cérébrovasculaires ayant un haut risque CV avec au moins 1 des facteurs de risque suivants :
  - HTA
  - créatinine élevée
  - âge > 55 ans
  - tabagisme présent ou passé,**avec ou sans hyperlipidémie associée**

# STRATEGIE

✓ Quelle statine ?

✓ « Statin-for-all »

✓ **Lower is better : il faut frapper fort !**

✓ Broader is better

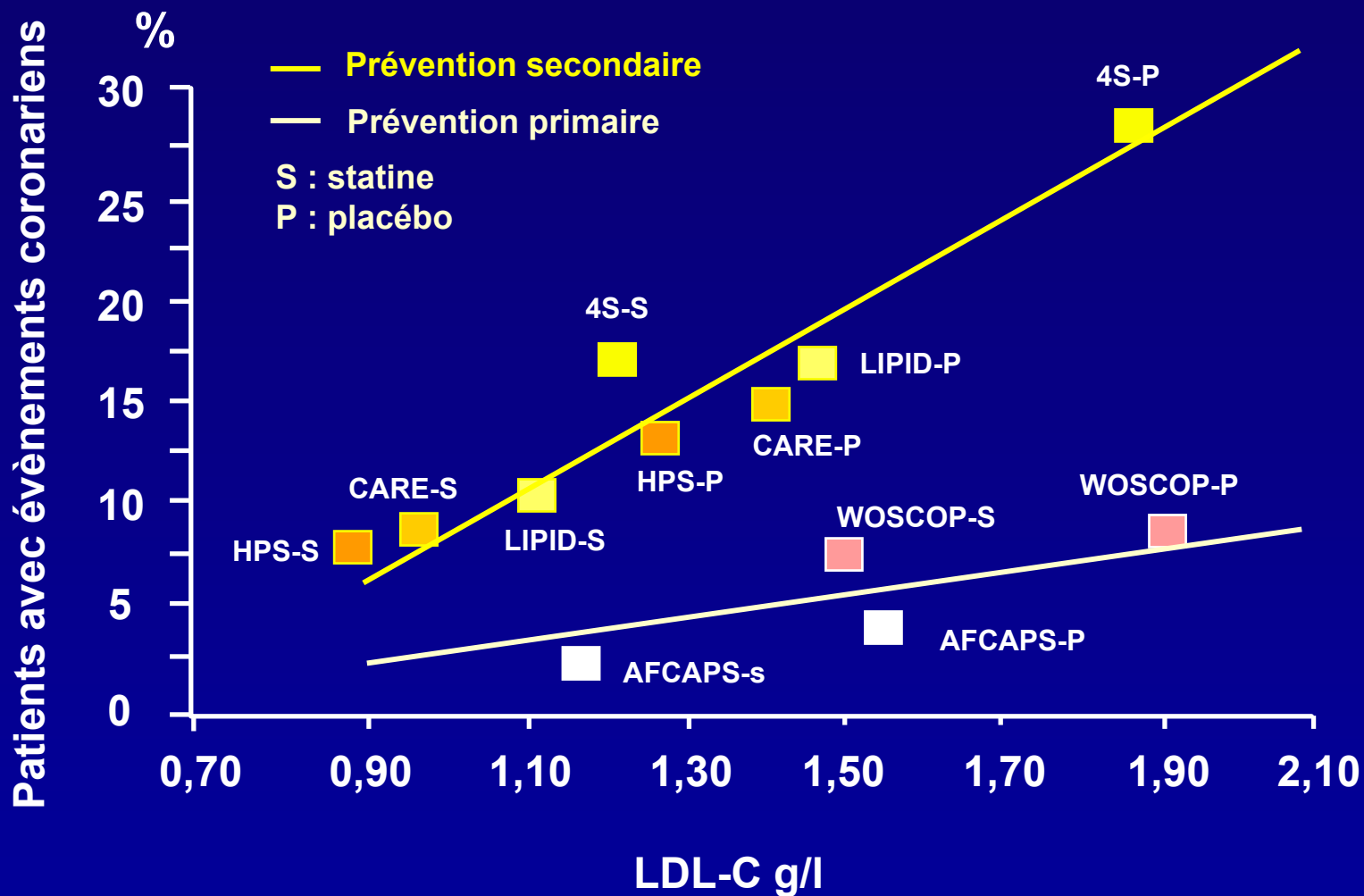
Quel objectif ?  
LDL le plus bas possible ?

**Quel objectif ? LDL le plus bas possible ?**

**Stratégie intensive si risque CV +++ , si traitement bien toléré**

**ANAES 200**

# Relation entre les événements coronaires et le niveau de LDL-C



# Quel objectif ? LDL le plus bas possible ?

## Etude PROVE-IT (*N Engl J Med* Avril 2004)

- Stratégie d'intervention « agressive » après un SCA stabilisé
- 80 mg atorvastatine vs 40 mg pravastatine - N = 4162
- DC de toutes causes ou événement cardiaque majeur
  - 16% de réduction d'événements avec atorvastatine (26,2% vs 42,2% p < 0,005)

## Etude REVERSAL (*JAMA* 2004)

- Atorvastatine 80 mg vs pravastatine 40 mg
  - Régression du volume d'athérome coronaire plus important sous atorvastatine (écho endocoronaire)

PROVE-IT : 0,62 g/l vs 0,95 g/l

REVERSAL : 0,79 g/l vs 1,10 g/l

# STRATEGIE

- ✓ Quelle statine ?
- ✓ « Statin-for-all » : statine pour tout le monde
- ✓ « Lower is better » : il faut frapper fort !
- ✓ « **Broader is better** » : il faut frapper large !

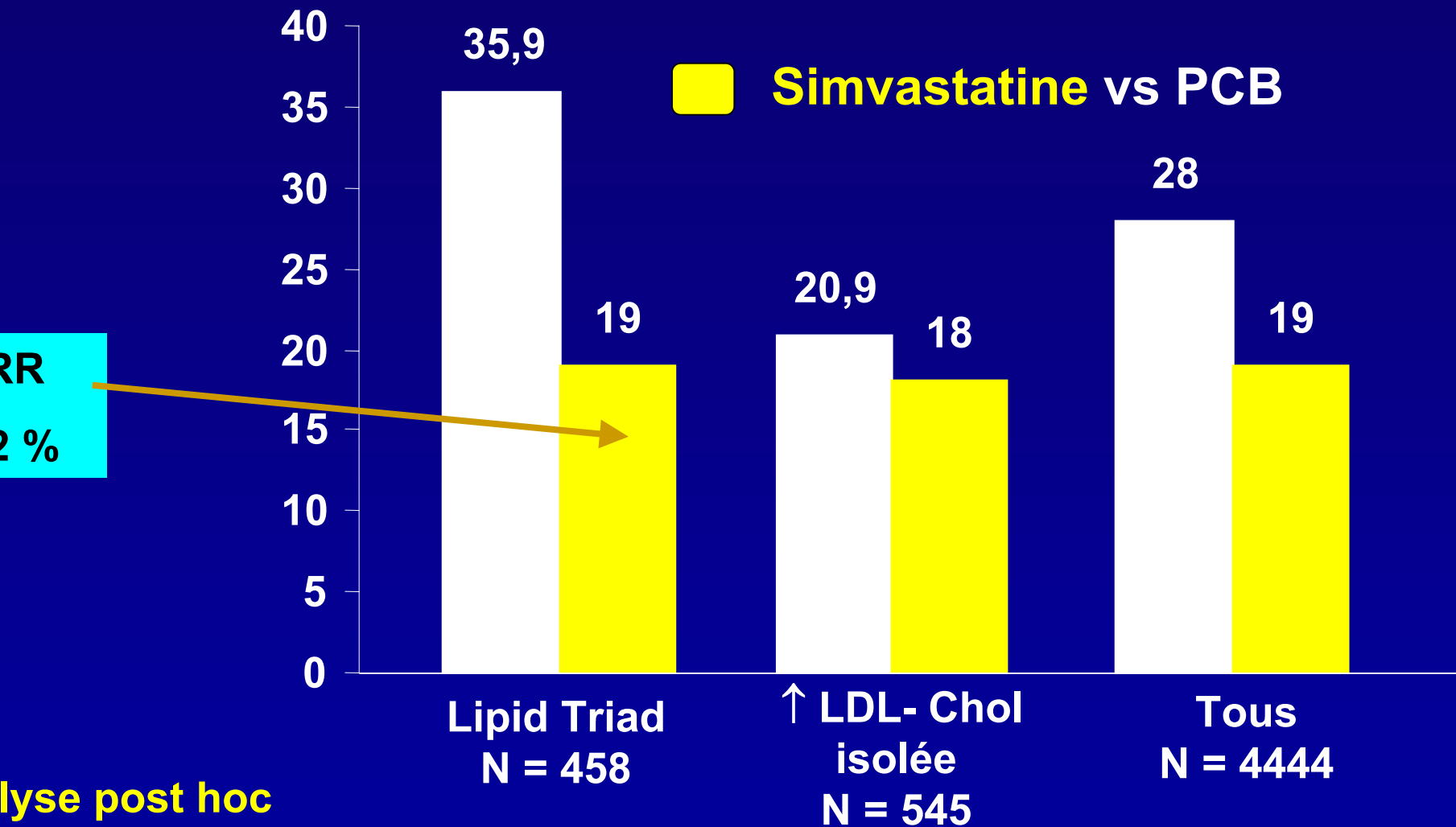
# 4 S : « LIPID TRIAD »

Définition : quartiles de HDL-chol et TG

	<b>LIPID TRIAD</b>	<b>LDL-chol élevé</b>		
n	458	545	P	
âge	57,7	59,7	0,001	
diabète/IFG	33 %	18 %	< 0,0001	
IMC	26,9	24,5	< 0,0001	
Chol Total (g/L)	2,64	2,57	< 0,0001	
{	<b>LDL-chol (g/L)</b>	1,92	1,78	< 0,0001
	<b>TG (g/L)</b>	1,95	0,63	< 0,0001
	<b>HDL-chol (g/L)</b>	0,33	0,63	< 0,0001

# 4 S : LIPID TRIAD vs ↑ LDL-chole isolée

événements coronaires majeurs



# Indications des statines : cible = LDL

## 1) Hypercholestérolémie isolée (phénotype IIa)

- **Prévention primaire**
  - NB TG < 2 g/l dans WOSCOPS
- **Prévention secondaire (Care, 4S, LIPID)**
  - si LDL-C > 1,25 g/l (LIPID)
  - si TG < 1,44 g/l (CARE)
  - quel que soit le niveau de LDL-C (HPS)

## 2) Dyslipidémie mixte : “petit IIb”

Hyperlipidémie familiale combinée

↑ LDL-C + ↑ TG mais < 2,5-3,5 g/l

Contre-indication : hypertriglycémie isolée

# CONCLUSION

- ✓ **Statine : le bon choix**
  - **Rapport coût / bénéfice / effets secondaires**
- ✓ **Sujets à risque : « Statin-for-all » dès maintenant**
  - **Titration efficace pour un objectif strict**
- ✓ **Augmentation de la compliance au traitement**
  - **Prescription hospitalière (cardio)**
- ✓ **Polychimiothérapie :**
  - **Bithérapie hypolipidémiante**
  - **Nouvelles thérapeutiques à venir**



fin