

# **LES STATINES DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

***ZOUBIDI MOHAMED***

**Service de Cardiologie**

**Unité d'Hémodynamique Adulte et Soins Intensifs**

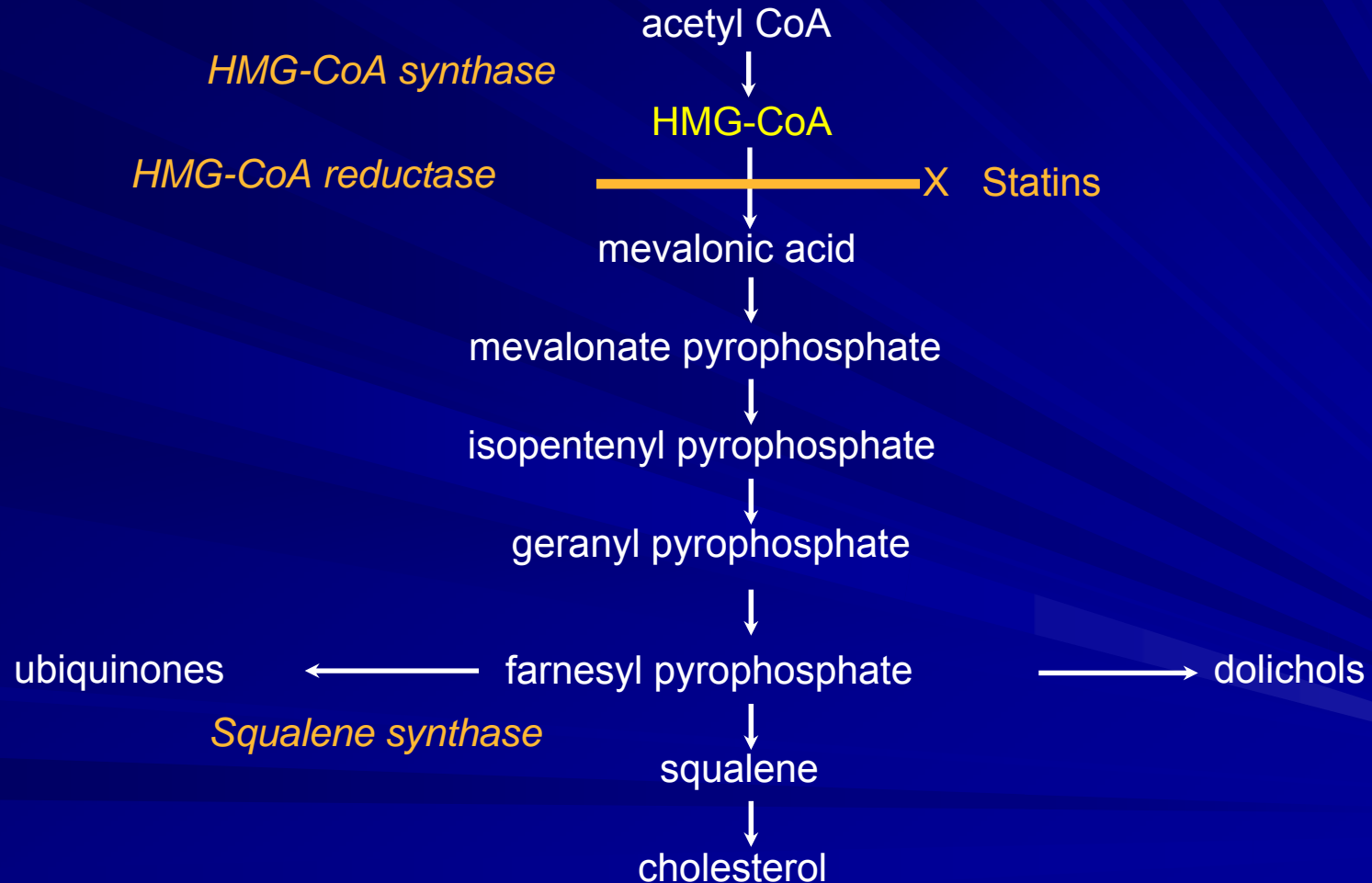
**CHU Ibn Rochd- Casablanca**

**STATINES**

# Main Effects of Statins

- **Effects on lipids:**
  - Reduce LDL-C, TC and TG
  - Increase HDL-C
- **Pleiotropic effects:**
  - Improve or restore endothelial function
  - Enhance the stability of atherosclerotic plaques
  - Decrease oxidative stress
  - Decrease vascular inflammation
  - Anti-thrombotic effects

# Mechanism of Action of Statins: Cholesterol Synthesis Pathway



# INHIBITEURS DE L'HMG-COA-REDUCTASE

## ■ LES STATINES

- Agissent sur l'étape fondamentale du synthèse du Ch. : le passage de l'hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoenzymeA au Mévalonate, grâce à l'enzyme clé l'HMG-CoA-Réductase
  - ZOCOR – simvastatine – 20 - 40
  - ELISOR – pravastatine – 20 - 40
  - TAHOR – atorvastatine 10 - 20
  - LESCOL – fluvastatine 80

# 1 - INHIBITEURS DE L'HMG-COA-REDUCTASE

## Nouvelle Statine – Rosuvastatine CRESTOR

- prise à n'importe quel moment de la journée  
Réduction de 50% du LDL avec CRESTOR  
10mg

# Pharmacokinetics of Statins

---

Statin	Metabolised by CYP450	Protein binding (%)	Lipophilic	Half-life (h)
rosuvastatin	minimal	~90%	No	~19
atorvastatin	Yes	>98%	Yes	~15
simvastatin	Yes	95–8%	Yes	~3
pravastatin	No	~50%	No	~2
fluvastatin	Yes	>98%	intermediate*	~3

---

\* intermediate between hydrophilic and lipophilic

# *Que nous ont appris les études randomisées ?*

Prevention primaire

Prevention secondaire



# Design of Key Statin Trials (1)

Study	Statin	CVD/risk factors	Patients age	Mean LDL-C mmol/L (mg/dL)	Follow-up (years)
4S <sup>1</sup>	simva 20 mg od	Yes	4444 35–70 yrs	Raised 4.9 (188)	5.4
WOSCOPS <sup>2</sup>	prava 40 mg od	No MI, angina (5% )	6595 male only 45–64 yrs	Raised 5.0 (192)	4.9
CARE <sup>3</sup>	prava 40 mg od	Yes	4159 21–75 yrs	Low/average 3.6 (139)	5.0
LIPID <sup>4</sup>	prava 40 mg od	Yes	9014 31–75 yrs	Average 3.8 (147)	6.1
AFCAPS/ TexCAPS <sup>5</sup>	lova 40 mg od	Low HDL-C No CHD	6605 45–73 yrs	Average 3.9 (150)	5.2

Cont'd

# Design of Key Statin Trials (2)

Cont'd

Study	Statin	CVD/risk factors	Patients age	Mean LDL-C mmol/L (mg/dL)	Follow-up (years)
HPS <sup>6</sup>	simva 40 mg od	Yes	20,536 40-80 yrs	Low/average 3.4 (130)	5.0
PROSPER <sup>7</sup>	prava 40 mg od	Yes	5804 70-82 yrs	Average 3.8 (146)	3.2
ASCOT-LLA <sup>8</sup>	atorva 10 mg od	>3 risk factors	10,305 40-79 yrs	Low/average 3.4 (130)	3.3
ALLHAT-LLT <sup>9</sup>	prava 40 mg od	Hypertension Some CVD	10,355 >55 yrs	Average 3.8 (146)	4.8
CARDS <sup>10</sup>	atorva 10 mg od	Diabetes + 1 other risk factor	2838 40-75 yrs	Low/average 3.0 (115)	4.0

Cont'd

# Design of Key Statin Trials

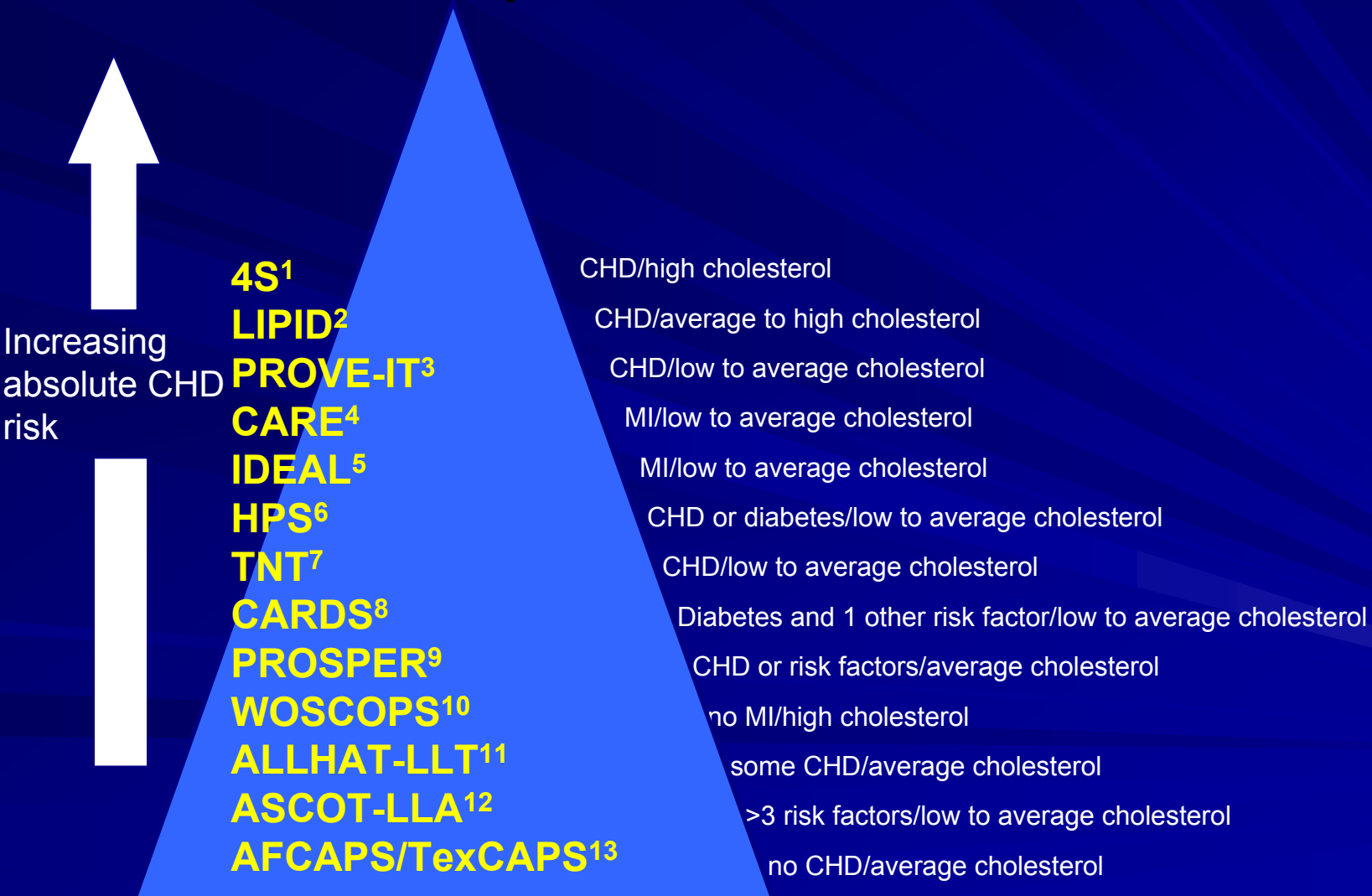
(3)

Cont'd

Study	Statin	CVD/risk factors	Patients age	Mean LDL-C mmol/L (mg/dL)	Follow-up (years)
PROVE-IT <sup>11</sup>	atorva 80 mg prava 40 mg od	Yes	4162 >18 yrs	Low/average 2.7 (106)	3.0
TNT <sup>12</sup>	atorva 10 mg atorva 80 mg od	Yes	10,001 35-75 yrs	Low/average 2.5 (98)	4.9
IDEAL <sup>13</sup>	atorva 80 mg simva 20 mg od	Yes MI	8888 <80 yrs	Low/average 3.1 (121)	4.8

1. 4S Study Group. *Lancet* 1994;344:1383–1389. 2. Shepherd J *et al.* *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307. 3. Sacks FM *et al.* *N Engl J Med.* 1996;335:1001–1009. 4. LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357. 5. Downs JR *et al.* *JAMA* 1998;279:1615–1622. 6. HPS Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7–22. 7. Shepherd J *et al.* *Lancet* 2002;360:1623–1630. 8. Sever PS *et al.* *Lancet* 2003;361:1149–1158. 9. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2998–3007. 10. Colhoun HM *et al.* *Lancet* 2004;364:685–696. 11. Cannon CP *et al.* *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504. 12. LaRosa JC *et al.* *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435. 13. Pedersen TR *et al.* *JAMA* 2005;294(19):2437–2445.

# Key Statin Trials and Spectrum of Risk



# Etude 4S

- Première étude de prévention secondaire:  
**SIMVASTATINE Vs Placebo.**
- 4444 patients
- CTL 2.10 et 3.10 g/l, TG < 2.40 g/l,
- Suivi 5.4 ans
- Baisse sous ttt de 25% de CTL et 35% LDL et augmentation de 8% du HDL.

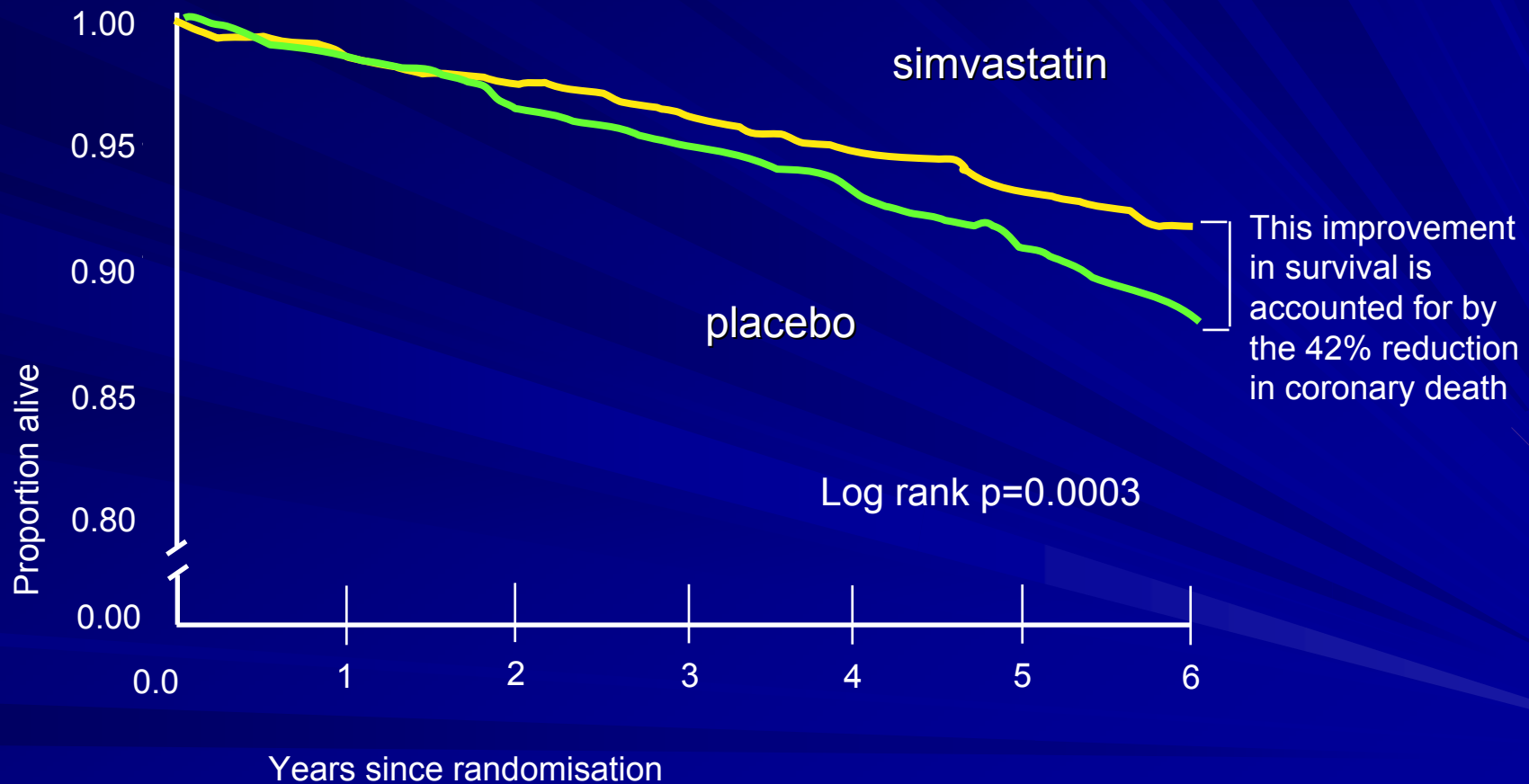
# Cardiovascular Endpoints: 4S

Post-MI or Angina Patients with Raised Cholesterol

Outcomes	Number of events			RRR (%)	p-value
	placebo (n=2223)	simvastatin (n=2221)			
Total mortality*	256	182	30	<0.001	
Coronary death	189	111	42	<0.001	
Major coronary events	622	431	34	<0.001	
PCTA/CABG	383	252	37	<0.001	

\* primary endpoint, RRR relative risk reduction

# Total Mortality: 4S



# Cardiovascular Endpoints: WOSCOPS

Subjects with No Previous MI but Raised Cholesterol ( CTL 2.72g/l et LDL 1.92 g/l)

Outcomes	Number of events			RRR (%)	p-value
	placebo (n=3293)	pravastatin (n=3302)			
Nonfatal MI/CHD death*	248	174	31	<0.001	
CHD death	52	38	28	ns	
Nonfatal MI	204	143	31	<0.001	
PCTA/CABG	80	51	37	0.009	
Stroke	51	46	11	ns	
All cardiovascular deaths	73	50	32	0.033	
Total mortality#	135	106	22	0.051	

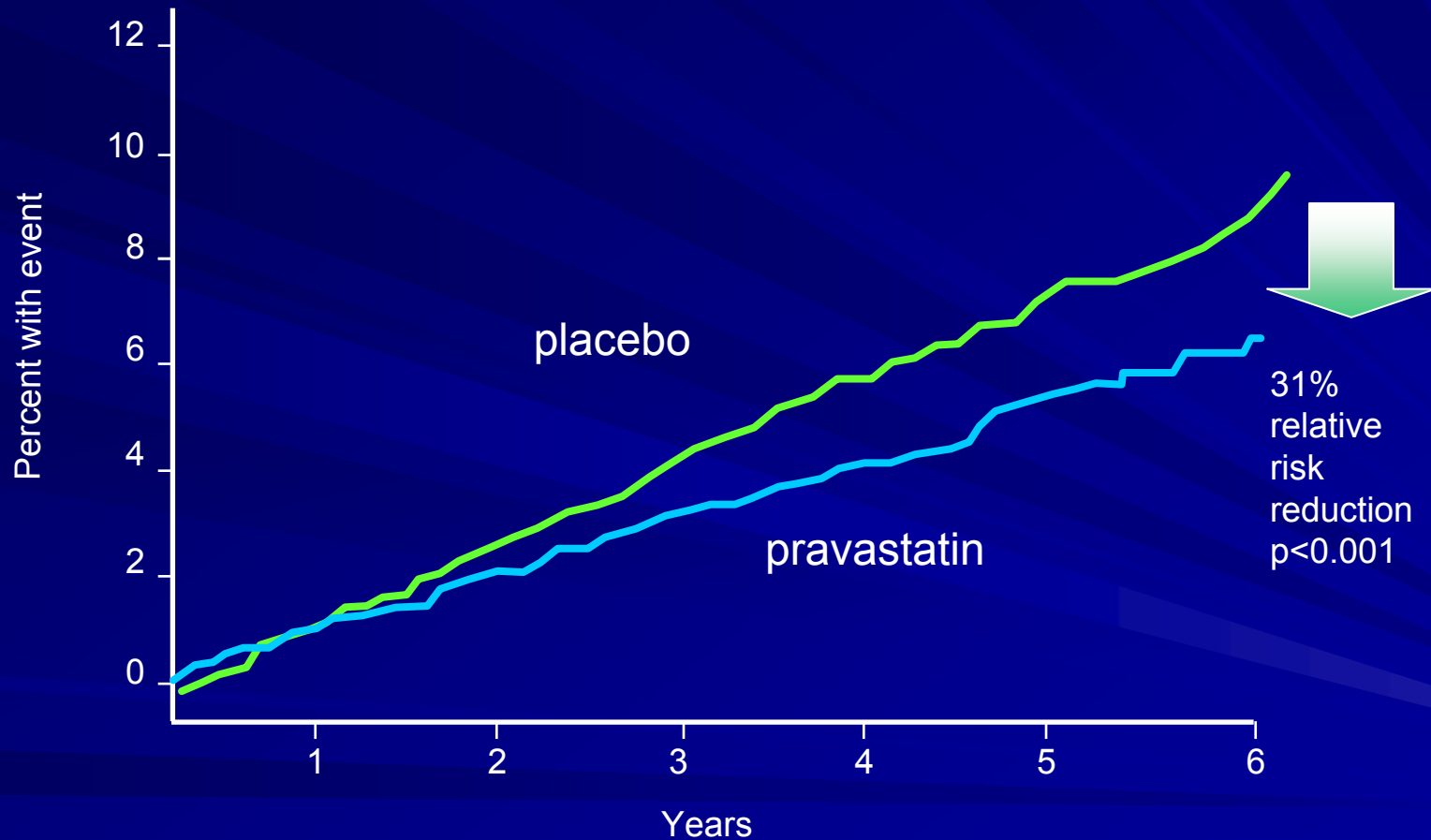
\* primary endpoint

# study not powered to detect differences in this endpoint

RRR relative risk reduction



# Nonfatal MI and CHD Death: WOSCOPS



- Le traitement par la Simvastatine de 1000 sujets permettrait d'éviter au bout de 5 ans:
  - 20 infarctus du myocarde
  - 14 coronarographies
  - 8 procédures de revascularisation
  - 7 décès de cause cardiovasculaire
  - 2 décès d'autre étiologies

# Cardiovascular Endpoints: CARE

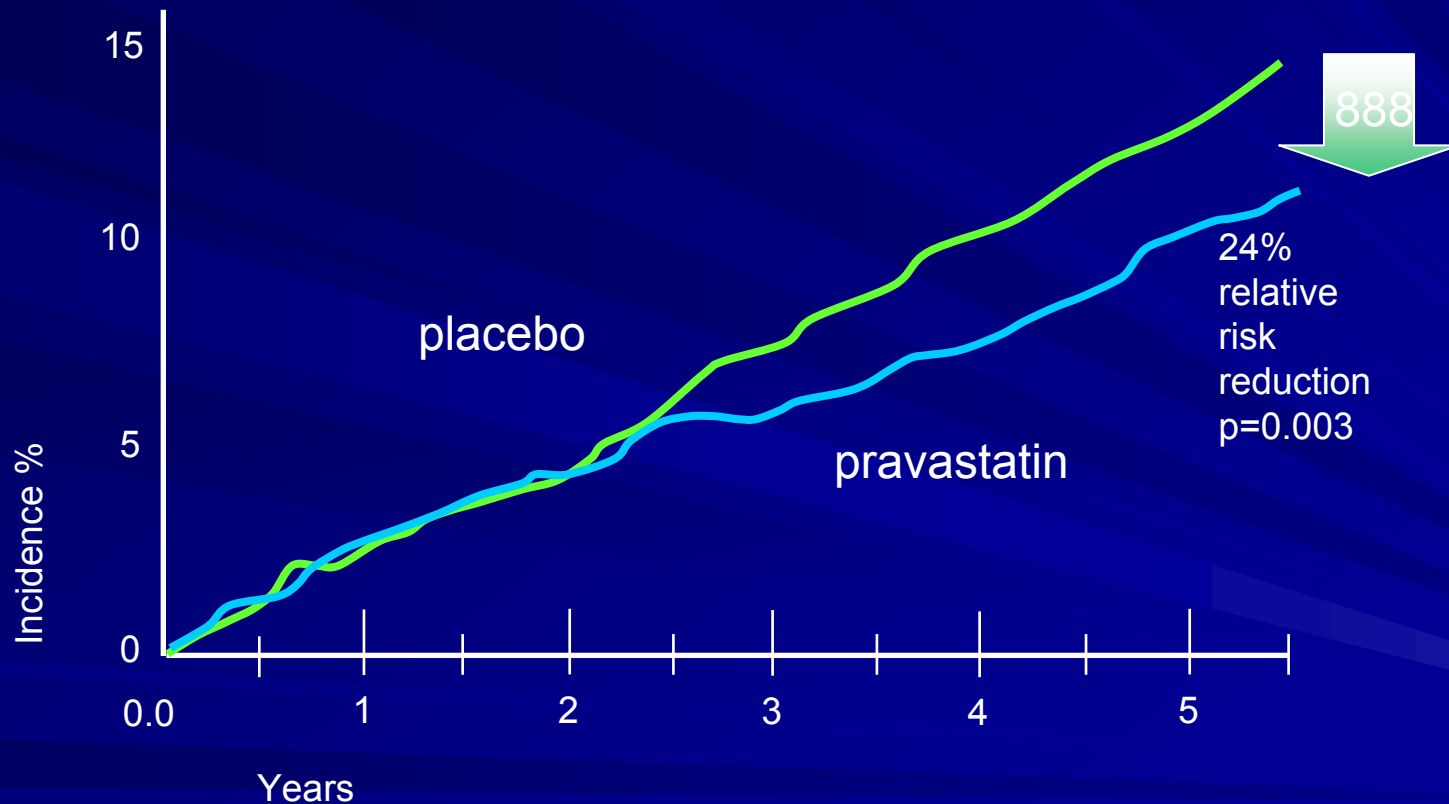
Post-MI Patients with Average Cholesterol ( < 2.40 g/l , LDL 115-174 g/L)

## Number of events

Outcomes	placebo (n=2078)	pravastatin (n=2081)	RRR (%)	p-value
Nonfatal MI/CHD death*	274	212	24	0.003
CHD death	119	96	20	ns
Nonfatal MI	173	135	23	0.02
PCTA/CABG	391	294	27	<0.001
Unstable angina	359	317	13	ns
Stroke	78	54	31	0.03

\* primary endpoint, RRR relative risk reduction

# Nonfatal MI or CHD Death: CARE



This study showed that the benefit of cholesterol-modifying therapy extends to the majority of patients with CHD who have average cholesterol levels.

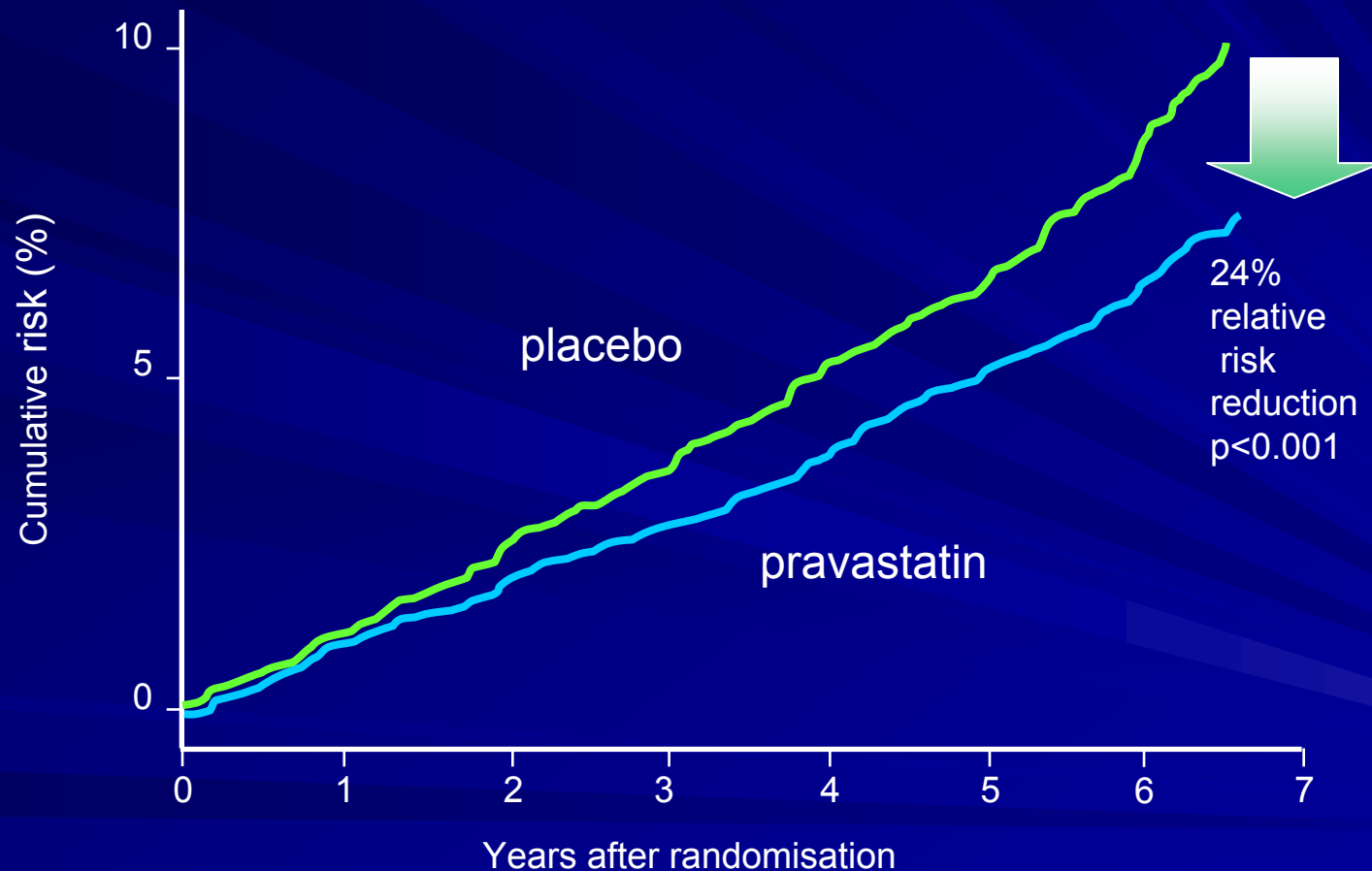
# Cardiovascular Endpoints: LIPID

Post-MI or Unstable Angina Patients with Average/raised Cholesterol  
(cholesterol level of 155–271 mg/dL )

Outcomes	Number of events			RRR (%)	p-value
	placebo (n=4502)	pravastatin (n=4512)			
CHD death*	373	287	24	<0.001	
CVD death	433	331	25	<0.001	
All-cause mortality	633	498	22	<0.001	
CHD death or nonfatal MI	715	557	24	<0.001	
Any MI	463	336	29	<0.001	
PCTA or CABG	708	585	20	<0.001	
Hosp. for unstable angina	1106	1005	12	0.005	
Stroke	204	169	19	0.048	

\* primary endpoint, RRR relative risk reduction

# Cumulative Risk of Death from CHD: LIPID



LIPID provides strong evidence that lowering cholesterol levels with pravastatin in high-risk patients with a broad range of baseline cholesterol levels reduces the risk of death from CHD, cardiovascular disease, and all causes combined

# Cardiovascular Endpoints: AFCAPS/TexCAPS

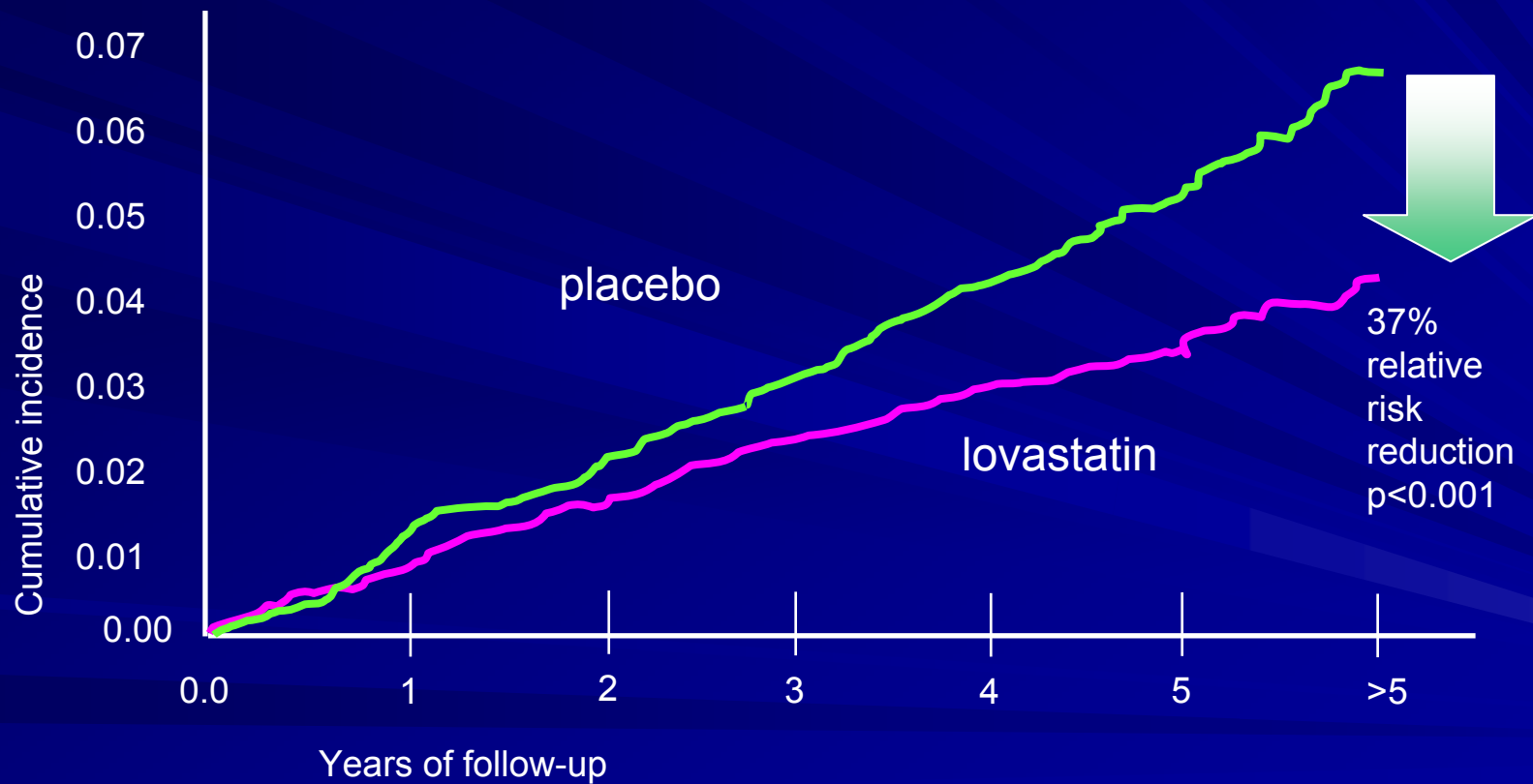
Subjects with No History of CHD and Average Cholesterol

## Number of events

Outcomes	placebo ( <i>n</i> =3301)	lovastatin ( <i>n</i> =3304)	RRR (%)	<i>p</i> -value
Fatal or nonfatal MI + unstable angina + sudden cardiac death*	183	116	37	<0.001
Revascularisation	157	106	33	<0.001
Fatal and nonfatal MI	95	57	40	0.002
Unstable angina	87	60	32	0.02

\* primary endpoint, RRR relative risk reduction

# Fatal/Nonfatal MI, Sudden Cardiac Death, Unstable Angina: AFCAPS/TexCAPS



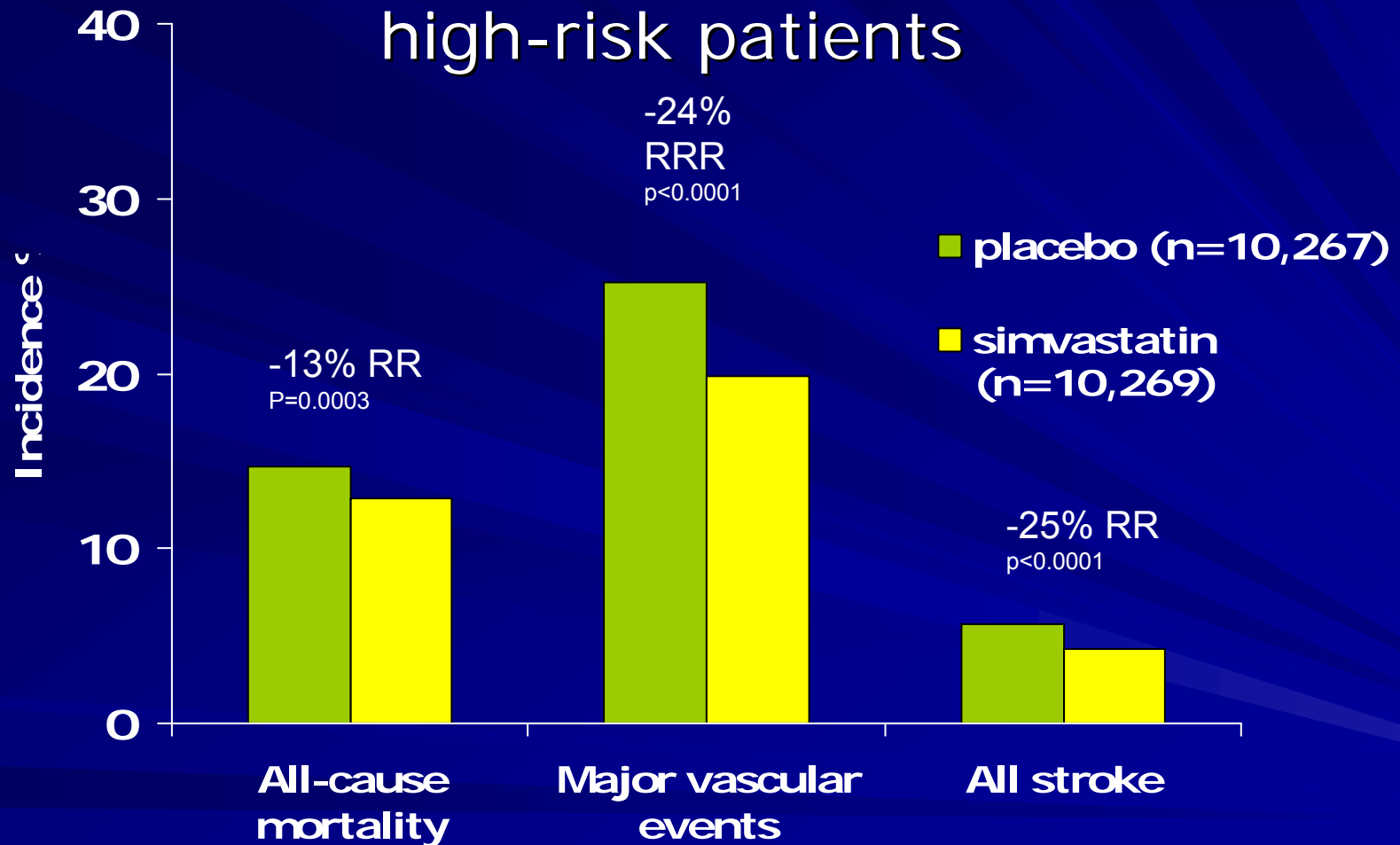


Le traitement par la Lovastatin de 1000 sujets permettrait d'éviter au bout de 5 ans:

- 19 évènements coronaires majeurs
- 17 revascularisations coronaires
- Pas d'effet sur la mortalité.

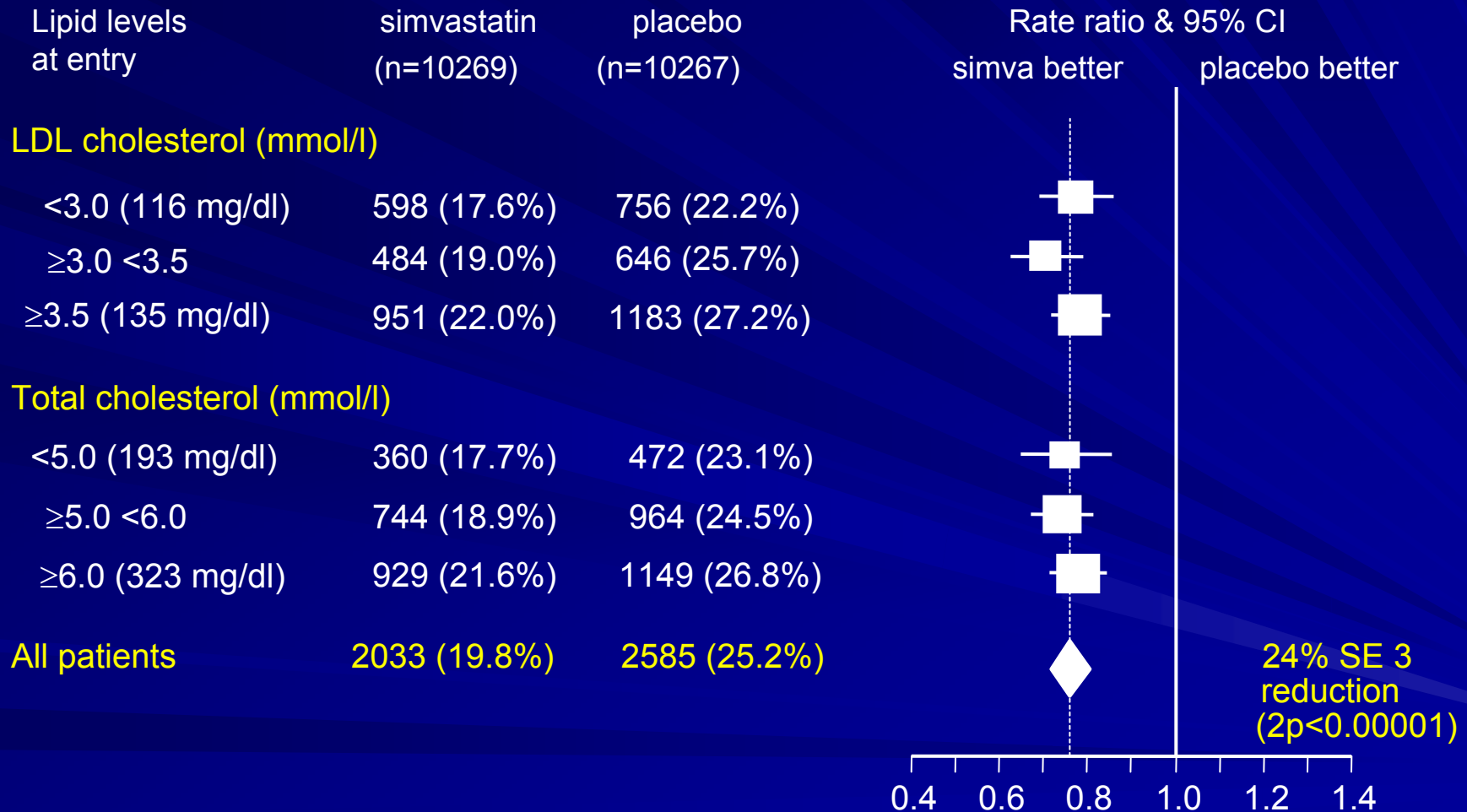
# Statin Benefits Patients with Low Baseline Cholesterol Levels: HPS

high-risk patients



RRR - relative risk reduction vs. placebo

# Major Vascular Event Reduction vs. Baseline Lipid Levels: HPS

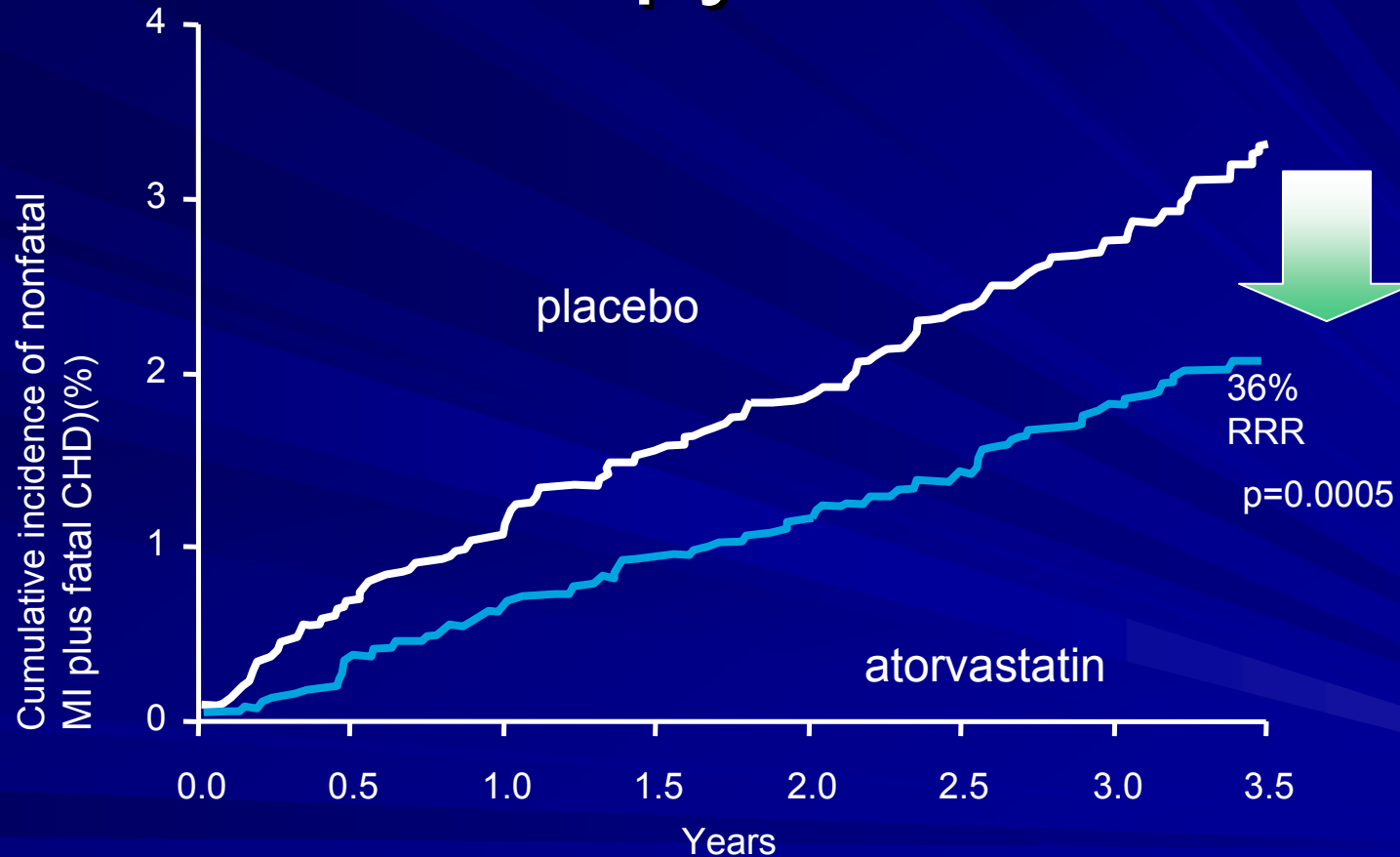


# Statin Benefits Hypertensive Patients with Low/Average Cholesterol Levels: ASCOT-LLA

Outcomes	Number of events		Hazard ratio	p-value
	placebo (n=5137)	atorvastatin (n=5168)		
Nonfatal MI <sup>#</sup> plus fatal CHD*	154	100	0.64	0.0005
Total CV events and procedures	486	389	0.79	0.0005
Total coronary events	247	178	0.71	0.0005
Nonfatal MI <sup>∞</sup> plus fatal CHD	137	86	0.62	0.0005
Fatal and nonfatal stroke	121	89	0.73	0.0236

\* primary endpoint, # includes silent MI, ∞ excludes silent MI

# CV Event Reduction with Statin Therapy: ASCOT-LLA



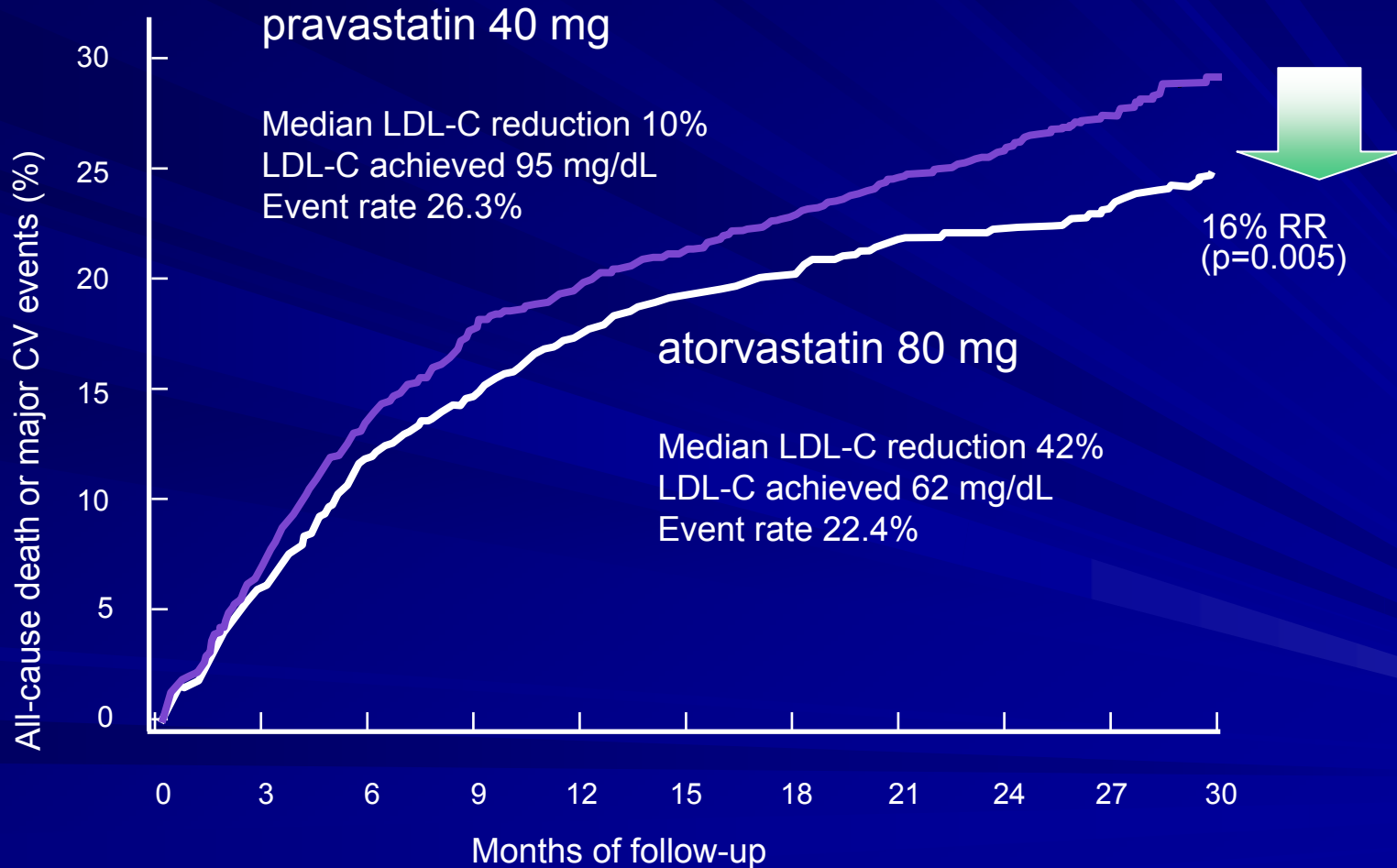
RRR relative risk reduction

# Statin and Usual Care in Hypertensive Patients with Average Cholesterol Levels: ALLHAT-LLA

Outcomes	Number of events		RR	p-value
	usual care (n=5185)	pravastatin (n=5170)		
All-cause mortality	641	631	0.99	0.88
CVD deaths	300	295	0.99	0.91
Non-CVD deaths	302	302	1.01	0.92
Cause unknown	39	34	0.88	0.58
Fatal CHD and nonfatal MI	421	380	0.91	0.16
All stroke	231	209	0.91	0.31
Heart failure	248	243	0.99	0.89

RR relative risk

# More Effective LDL-C Lowering Reduces Mortality and Major CV Events: PROVE-IT

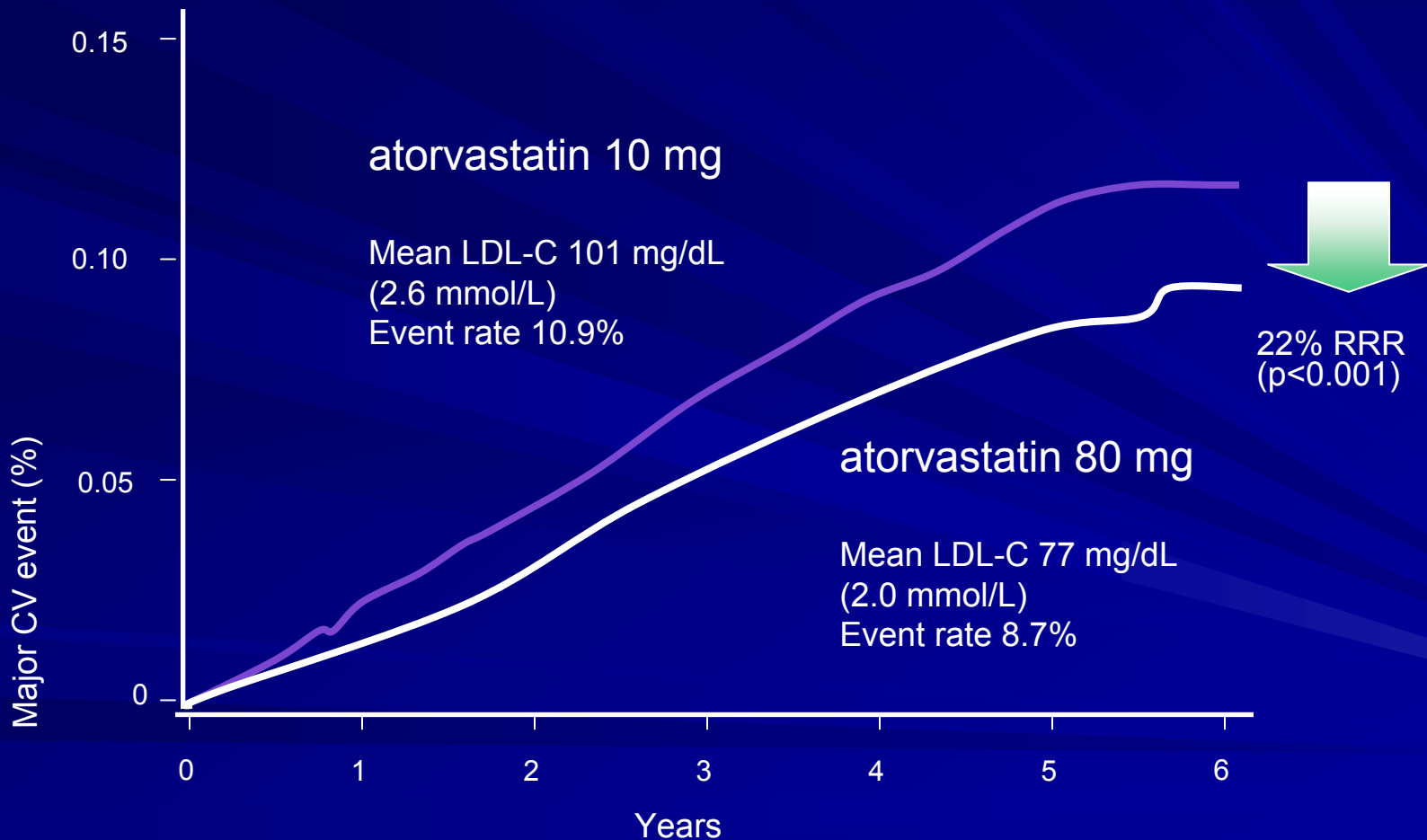


# Lowering CRP with Statin Therapy Reduces CV Risk: PROVE-IT

Study group (levels after statin)	n	Number recurrent events	Number of events/ 100 pt yr
Low LDL-C/low CRP	1018	48	2.4
Low LDL-C/high CRP	899	56	3.2
High LDL-C/low CRP	742	47	3.1
High LDL-C/high CRP	1086	92	4.6

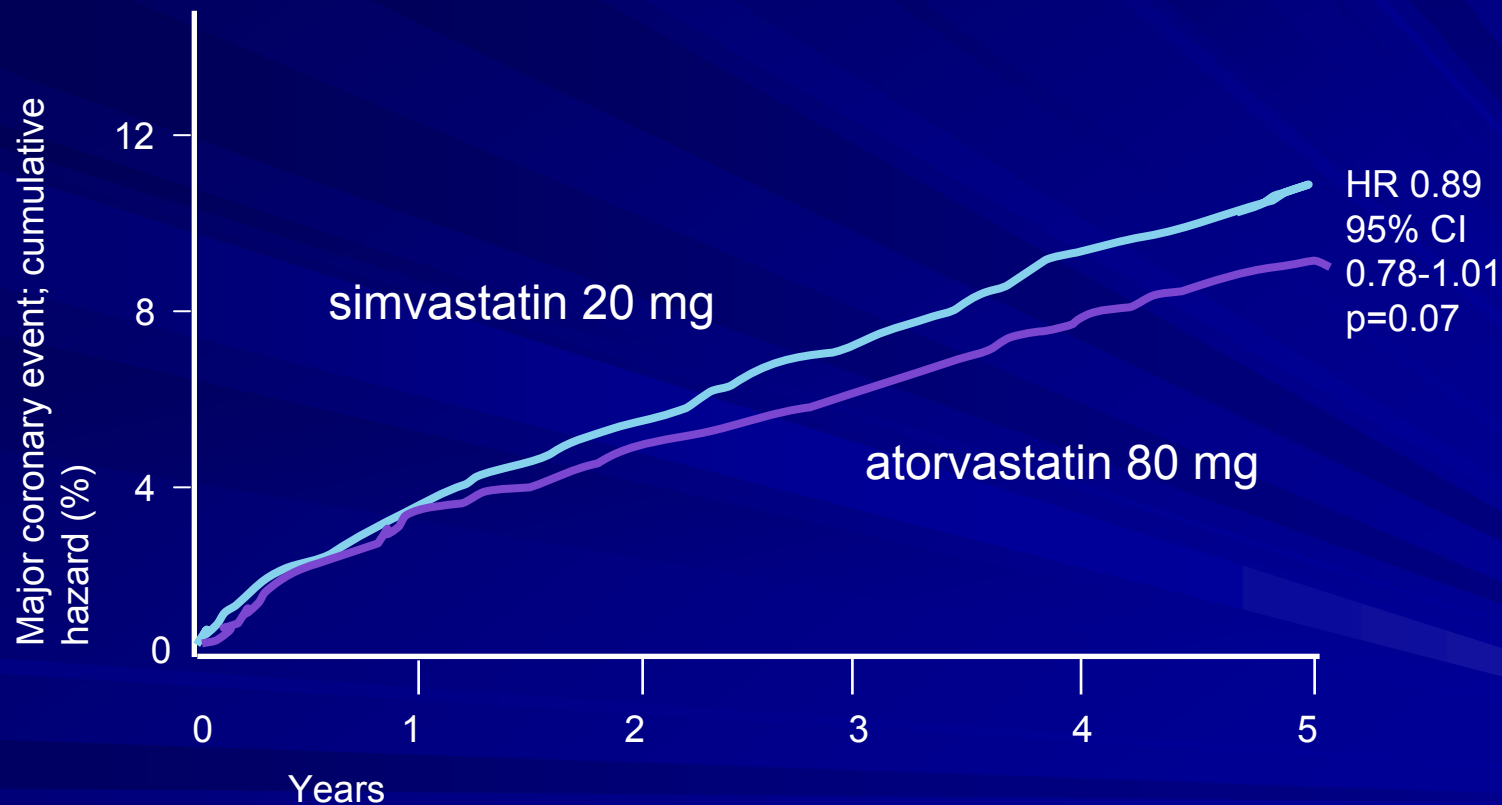


# Intensive LDL-C Lowering Reduces Major CV Events: TNT



RRR relative risk reduction

# High-dose Statin vs Usual-dose Statin in MI Patients – Primary Endpoint : IDEAL



HR Hazard ratio

# High-dose Statin vs Usual-dose Statin in MI Patients : IDEAL

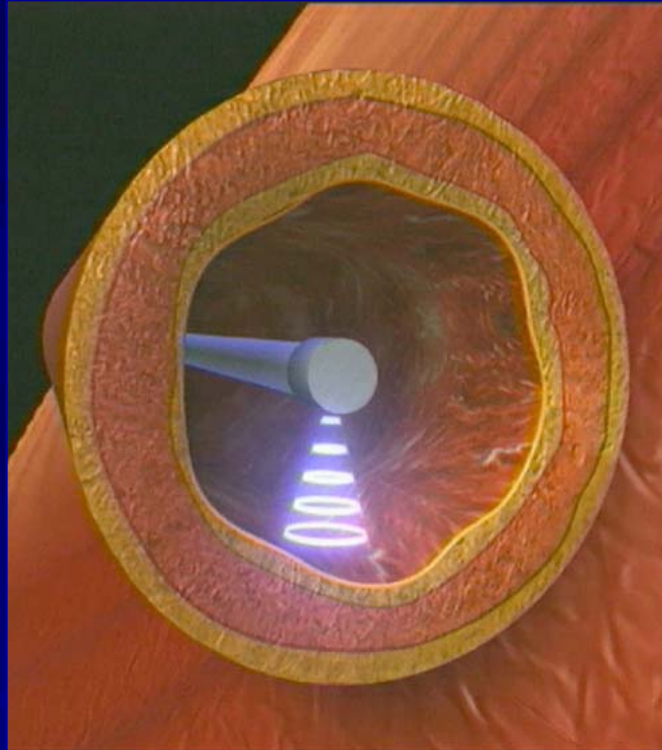
Outcome (%)	simvastatin 20 mg (n=4449)	atorvastatin 80 mg (n=4439)	Hazard ratio	P- value
Major coronary event*	10.4	9.3	0.89	0.07
• CHD death	4.0	3.9	0.99	0.90
• Nonfatal MI	7.2	6.0	0.83	0.02
• Cardiac arrest with resuscitation	0.2	0.2	NA	NA
Any CHD event	23.8	20.2	0.84	<0.001

\*Coronary death, nonfatal MI, or cardiac arrest with resuscitation

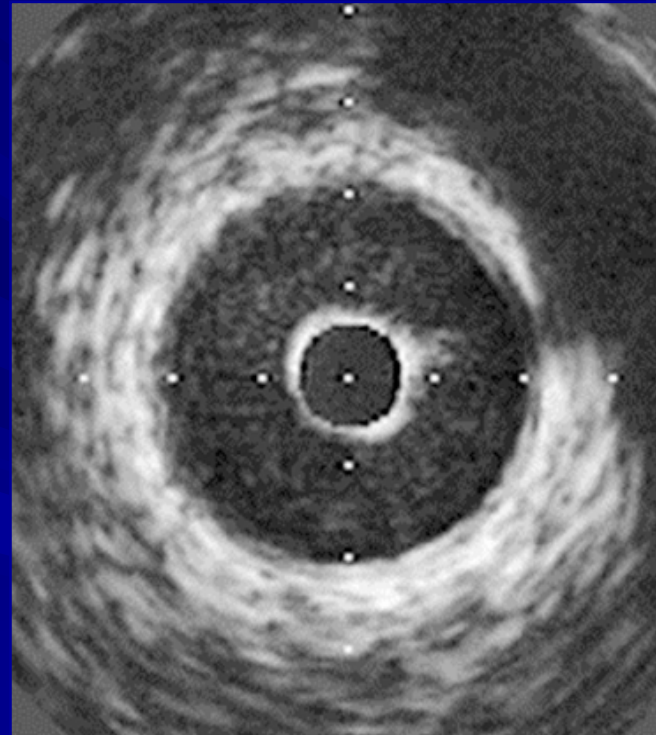
# Atherosclerosis Studies

# The Intravascular Ultrasound (IVUS) coronary imaging technique

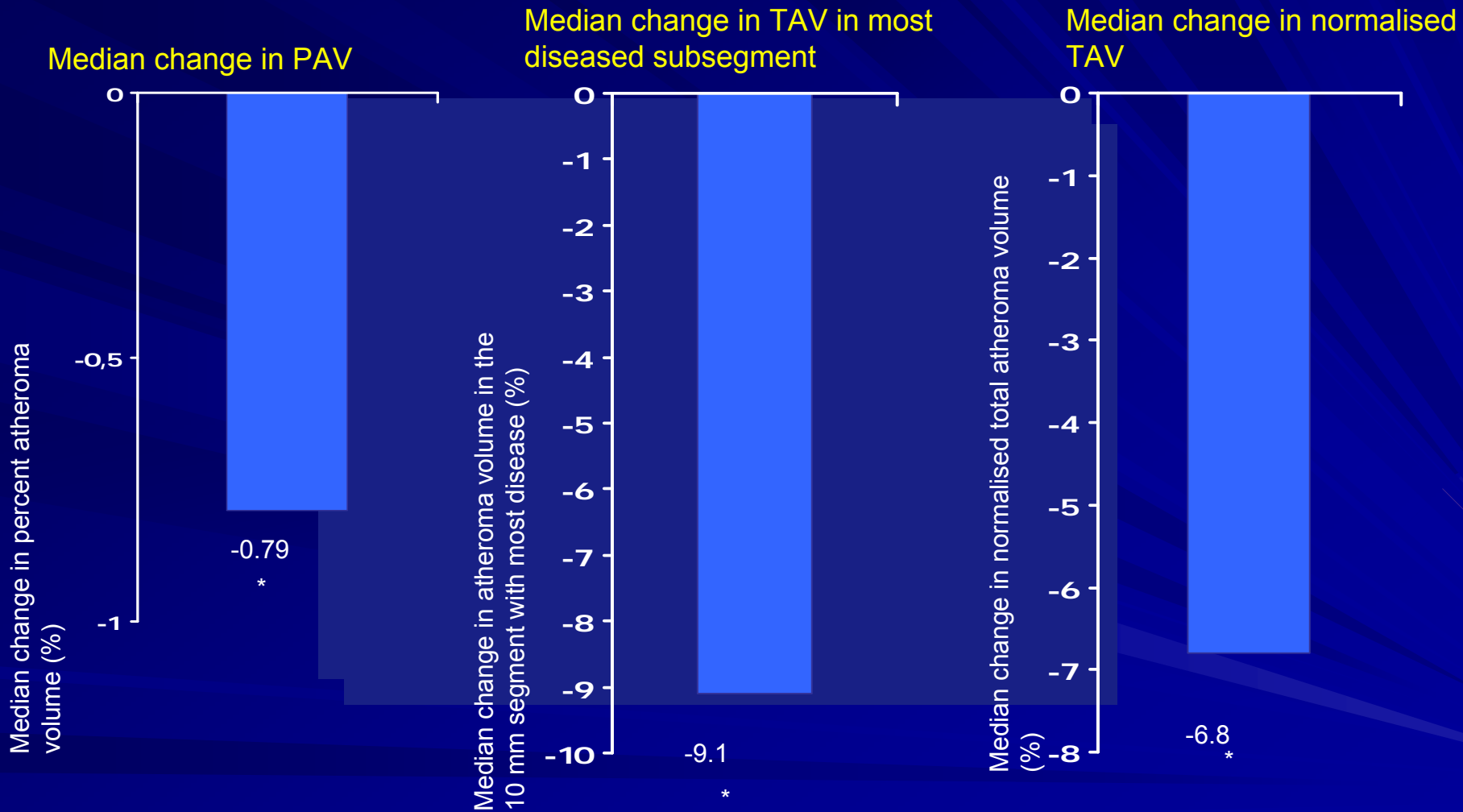
Rotating transducer



Normal coronary anatomy



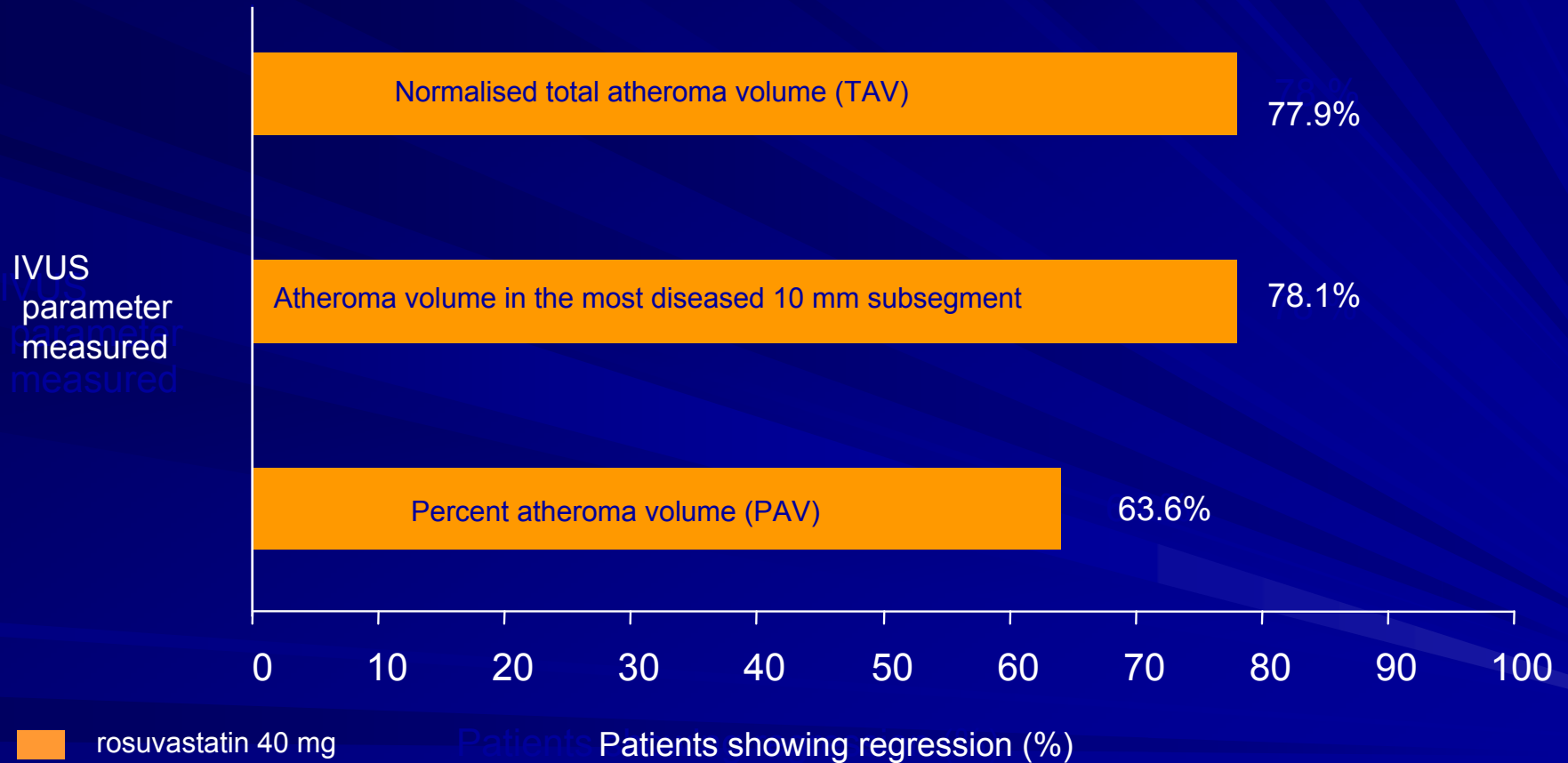
# Very Intensive Statin Therapy Significantly Regresses Atherosclerosis: ASTEROID



\*p<0.001 vs. baseline,  
PAV percent atheroma volume, TAV total atheroma volume

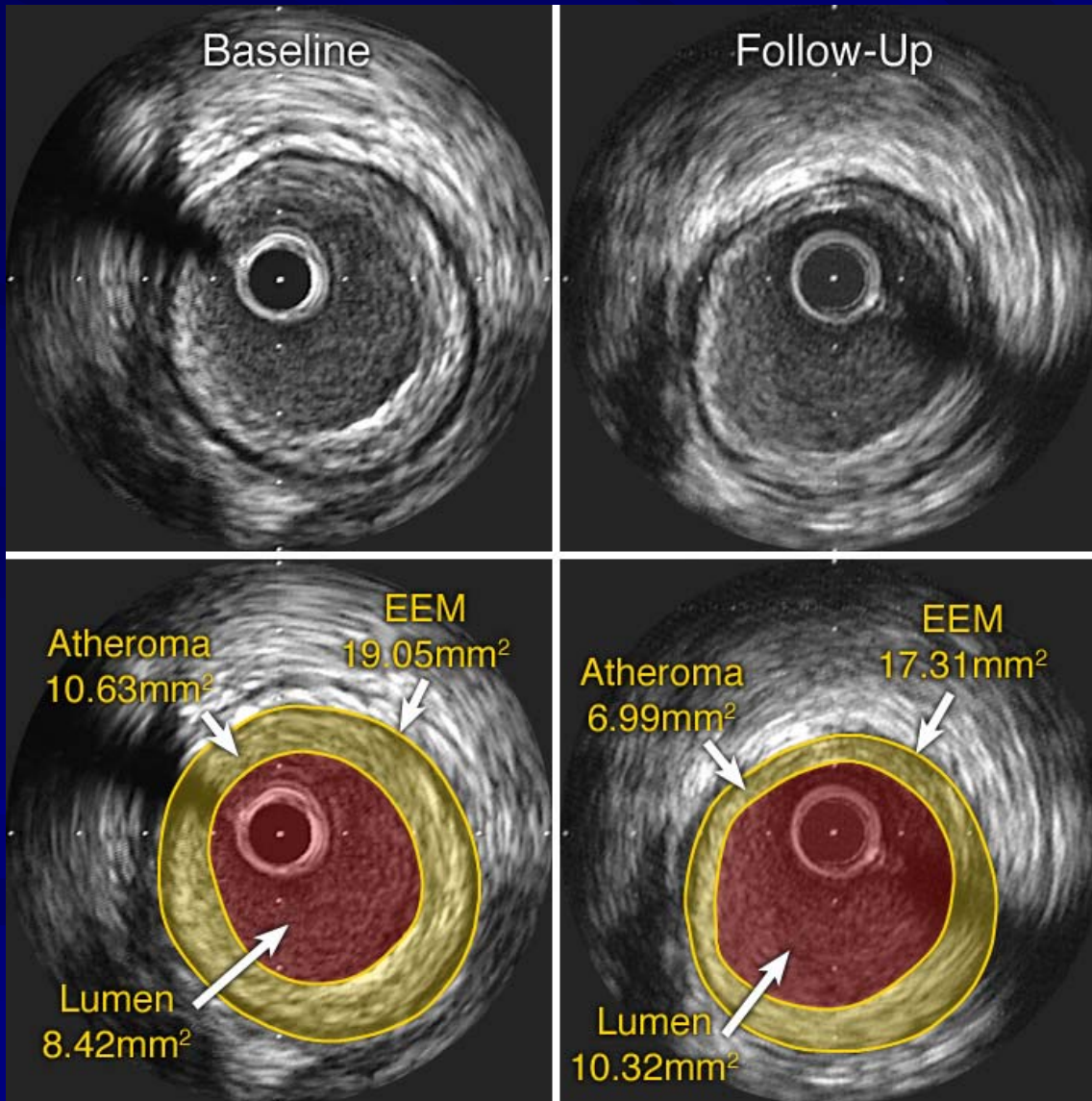
rosuvastatin 40 mg

# Number (%) of patients showing regression measured by each IVUS parameter: ASTEROID



Please consult local Prescribing Information for guidance on the use of CRESTOR.

# Example of regression of atherosclerosis with very intensive statin therapy - ASTERIOD



Sipahi I, Nicholls S, Tuzcu E, Nissen S. Interpreting the ASTERIOD trial: Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy. *Cleve Clin J Med*, 2006; 73:937-944.

Reprinted with permission. Copyright 2006. Cleveland Clinic Foundation. All rights reserved.

EEM = External Elastic Membrane



DIABETE

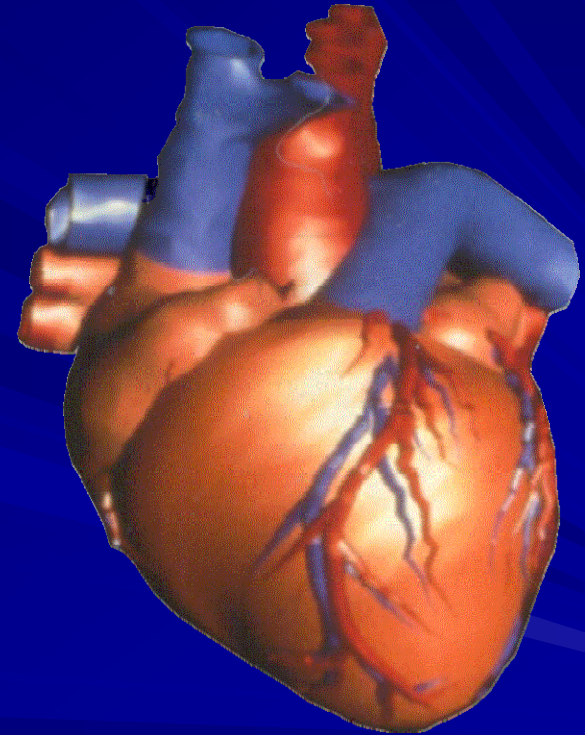
# La prévention du risque cardiovasculaire est la priorité de la prise en charge du diabète de type 2

---

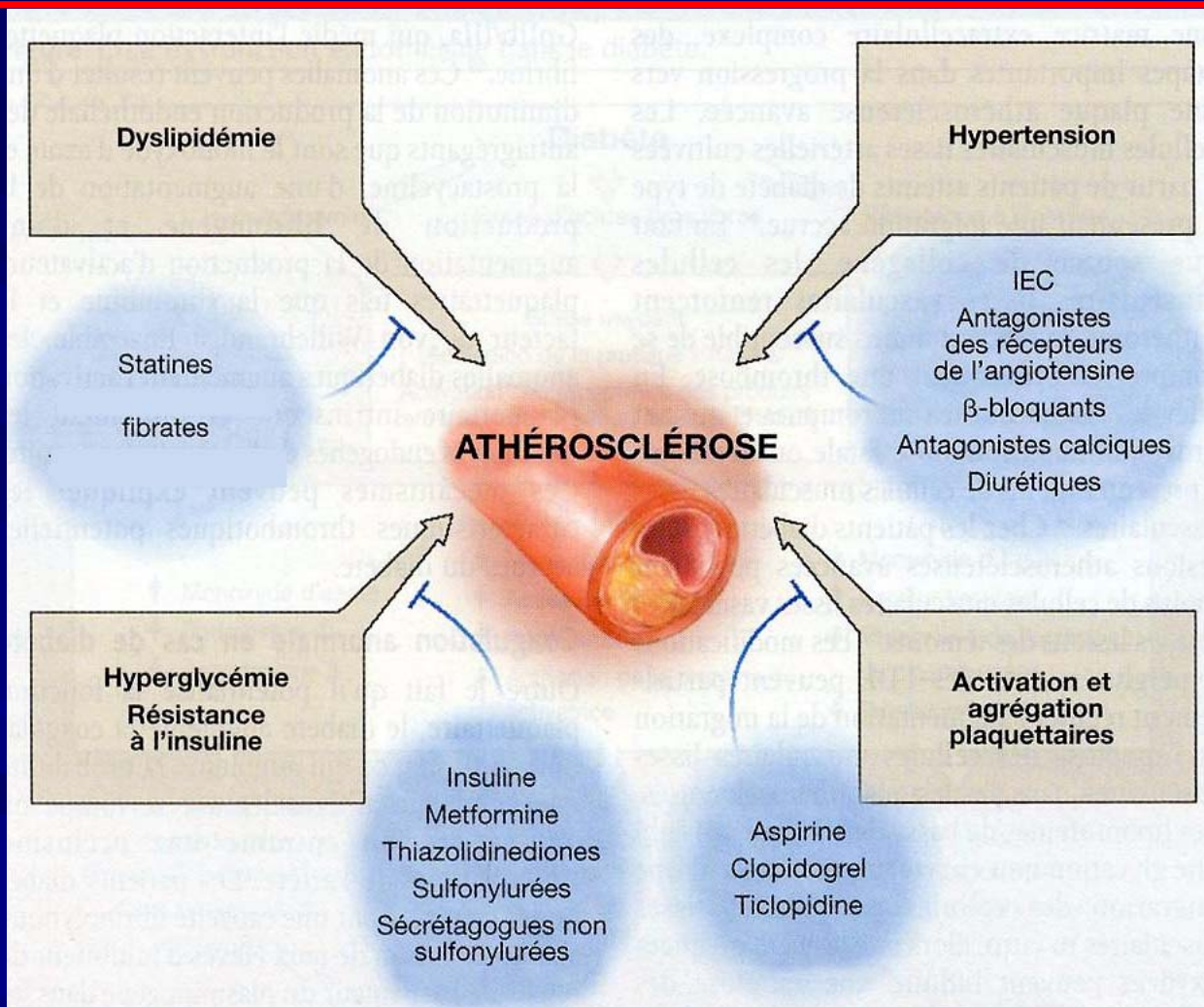
50 % des diabétiques meurent par infarctus du myocarde

Un malade sur quatre en unité de soins intensifs de cardiologie est un diabétique

Prévalence élevée des AVC chez les diabétiques



# Il existe généralement une synergie de nombreux facteurs de risque chez les diabétiques



# Les études d'intervention vis-à-vis du risque cardiovasculaire du diabète de type 2 : le contrôle glycémique

---

Contrôler l'HbA1c est important mais insuffisant :

- ❖ **UKPDS** : diminution de 16 % du risque d'infarctus du myocarde (à la limite de la significativité) pour une baisse de 0,9 % d'HbA1c
- ❖ **PROactive** (prévention secondaire) : diminution sous pioglitazone de 16% d'un composite (critère secondaire) « morts – infarctus – AVC » pour une baisse de 0,5 % d'HbA1c

# Les études d'intervention vis-à-vis du risque cardiovasculaire du diabète de type 2 : le contrôle tensionnel

---

Contrôler la pression artérielle est essentiel :

Diminution significative des événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2 par un strict contrôle de la pression artérielle dans toutes les études dessinées à cet effet : **UKPDS – SHEP – SYSTEUR – HOT...**

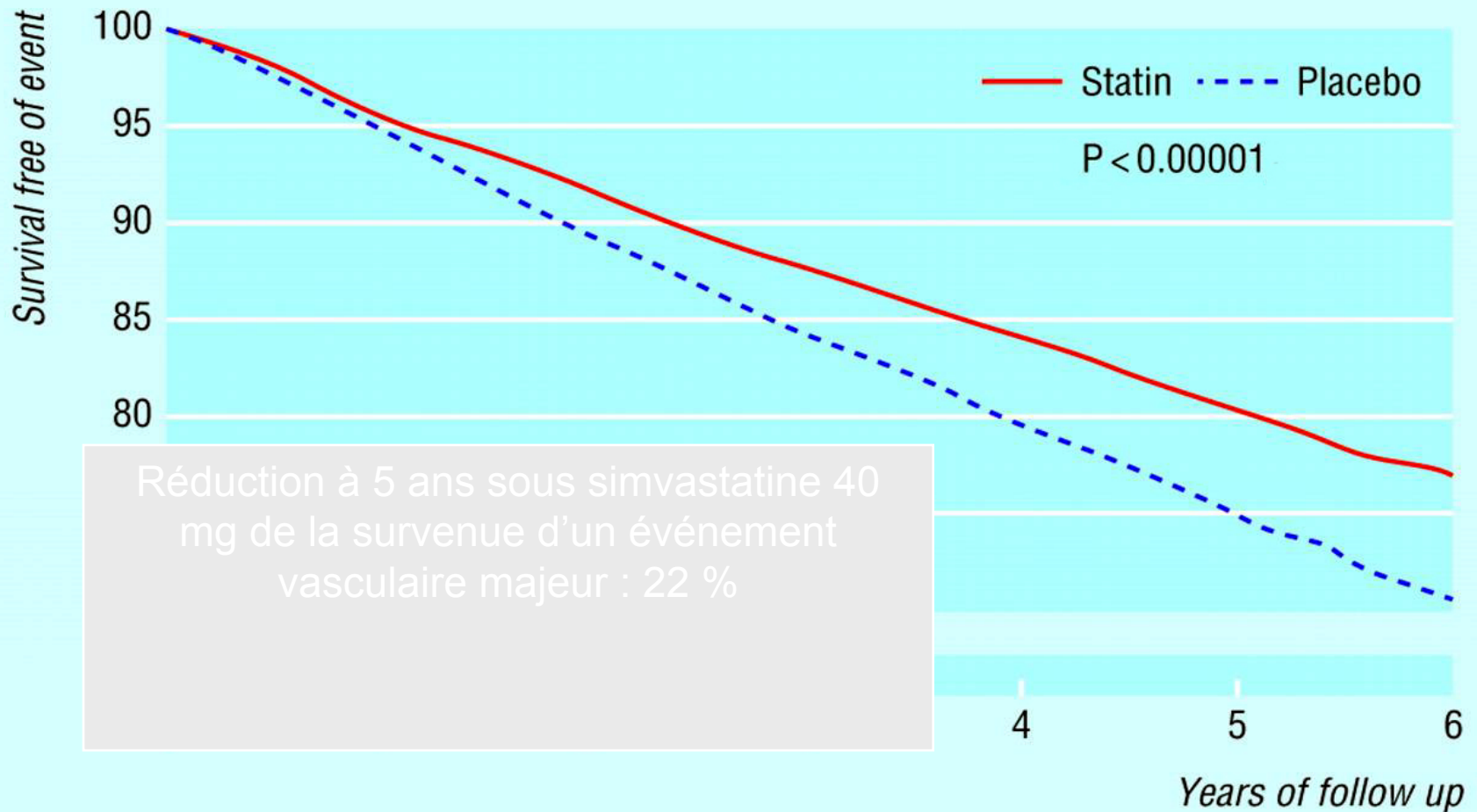
# Les études d'intervention vis-à-vis du risque cardiovasculaire du diabète de type 2 : le contrôle lipidique

---

Prescrire une statine est déterminant  
l'apport des études HPS et CARDS

hps

# Prévention primo-secondaire dans un sous-groupe important de diabétiques

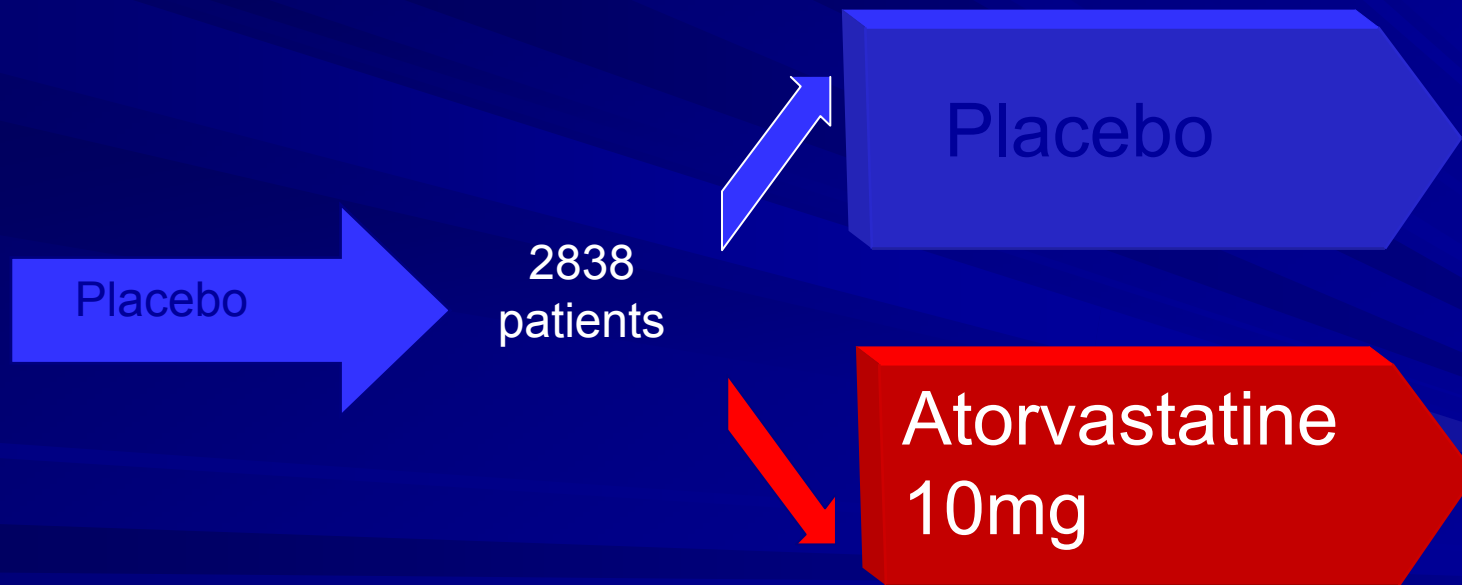


# L'intérêt d'une statine en prévention primaire chez le diabétique du type 2

*Quel que soit le taux initial de LDL-c*

---

*cards* ~





# cards Critères de sélection

---

- × **Diabète de type 2, hommes ou femmes, âgés de 40 à 75 ans**
- × **Sans pathologie cardiovasculaire avérée** (accidents coronaires, cérébrovasculaires ou artériopathies périphériques sévères)
- × **LDL-C  $\leq 1,60$  g/L et TG  $\leq 6$  g/L**
- × **Présentant au moins un des facteurs de risque suivants :**
  - Hypertension artérielle, définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mm Hg
  - Rétinopathie
  - Microalbuminurie ou macroalbuminurie
  - Tabagisme actuel

# Caractéristiques de la population à l'inclusion

*cards* 

---

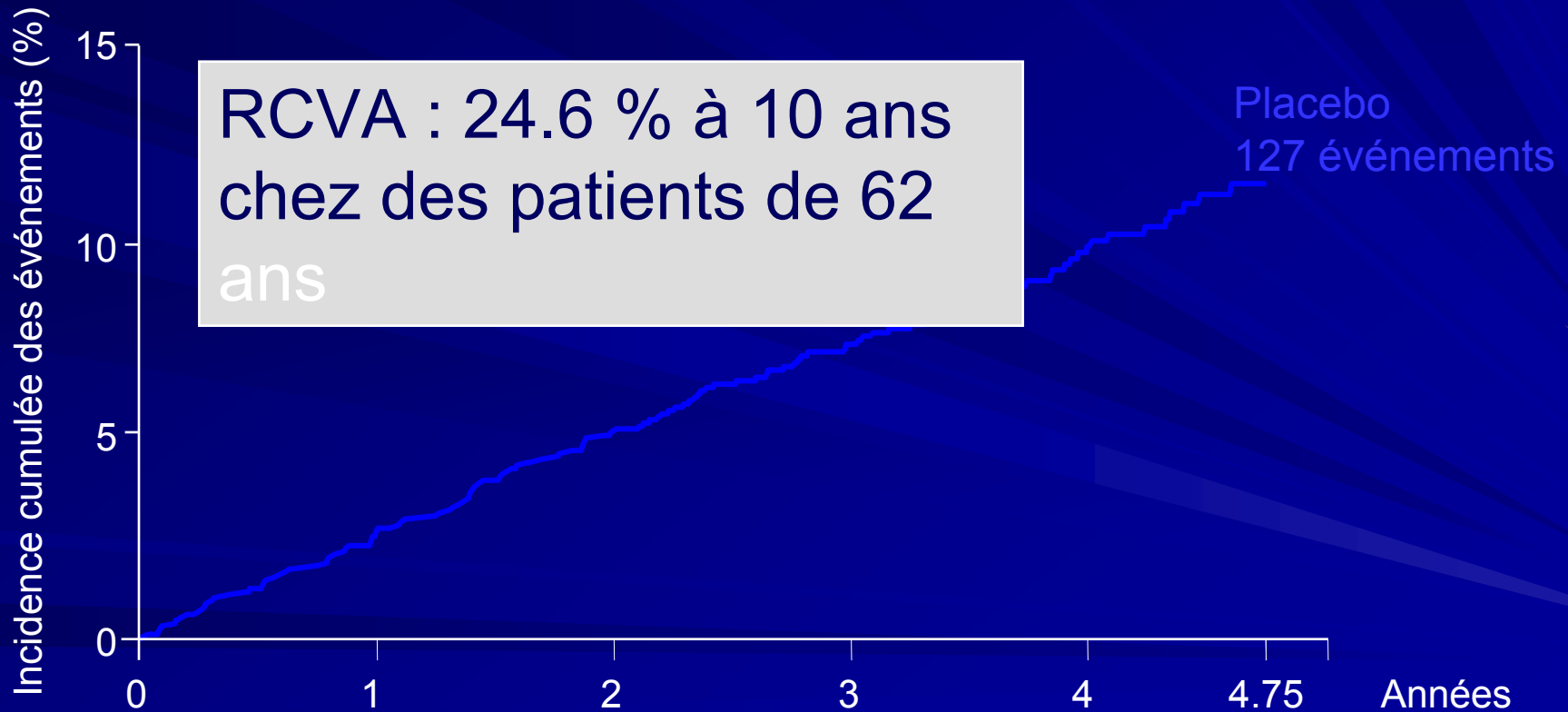
Une population de diabétiques de la soixantaine

- ✗ en surpoids (BMI : 28.5)
- ✗ souvent hypertendus (85% des patients)
- ✗ au contrôle glycémique « moyen » (HbA1c : 7.8%)
- ✗ avec un profil lipidique « normal » (LDL-c : 1.18 g/l)

Très représentative de ce qui s'observe en pratique clinique

**Critère primaire composite : incidence cumulée des événements coronaires majeurs ± AVC** (décès coronaire, IDM non fatal incluant les IDM silencieux, angor instable nécessitant hospitalisation, arrêt cardiaque réuscité, revascularisation coronarienne)

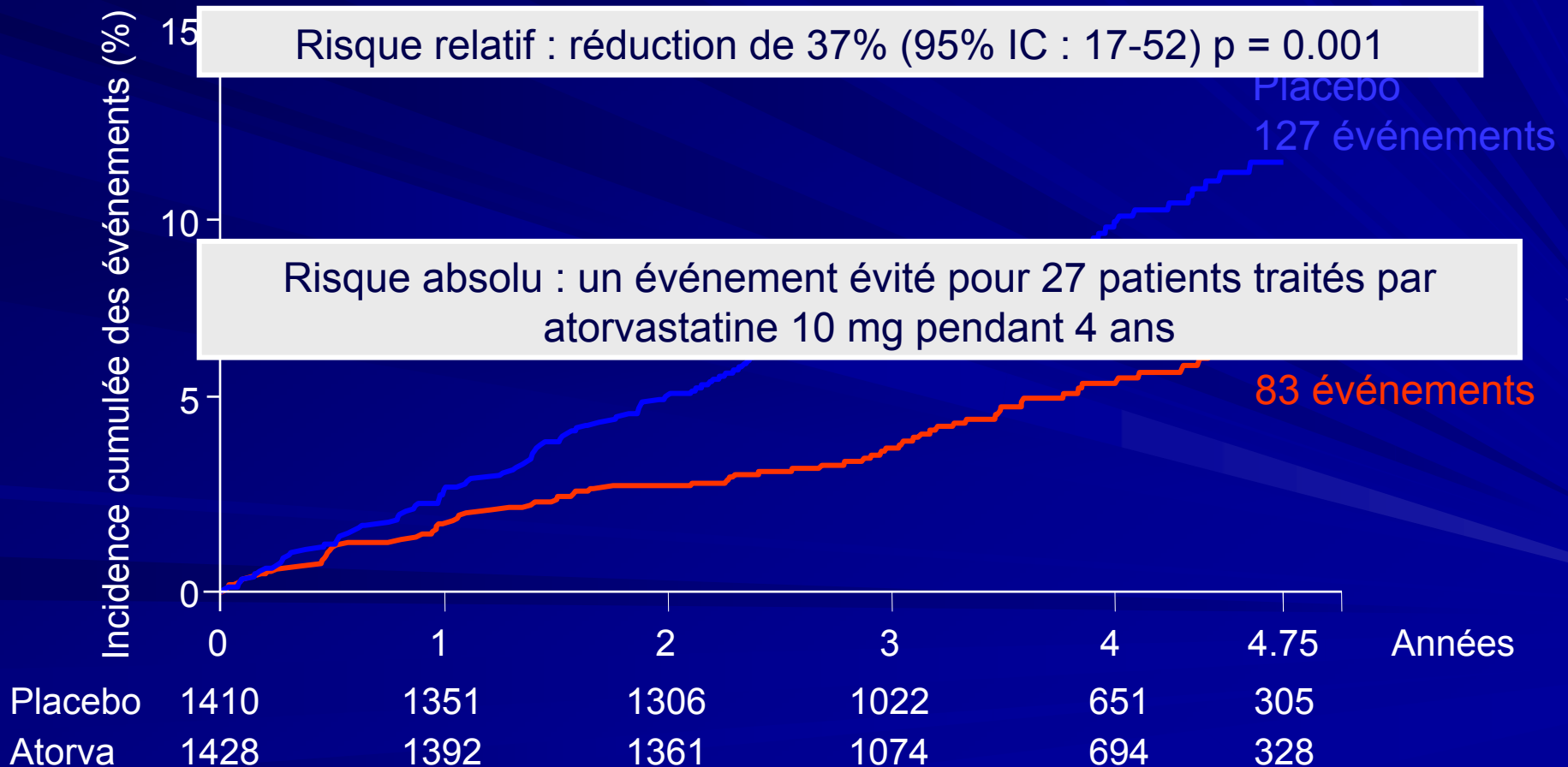
*cards* 



Placebo	1410	1351	1306	1022	651	305
Atorva	1428	1392	1361	1074	694	328

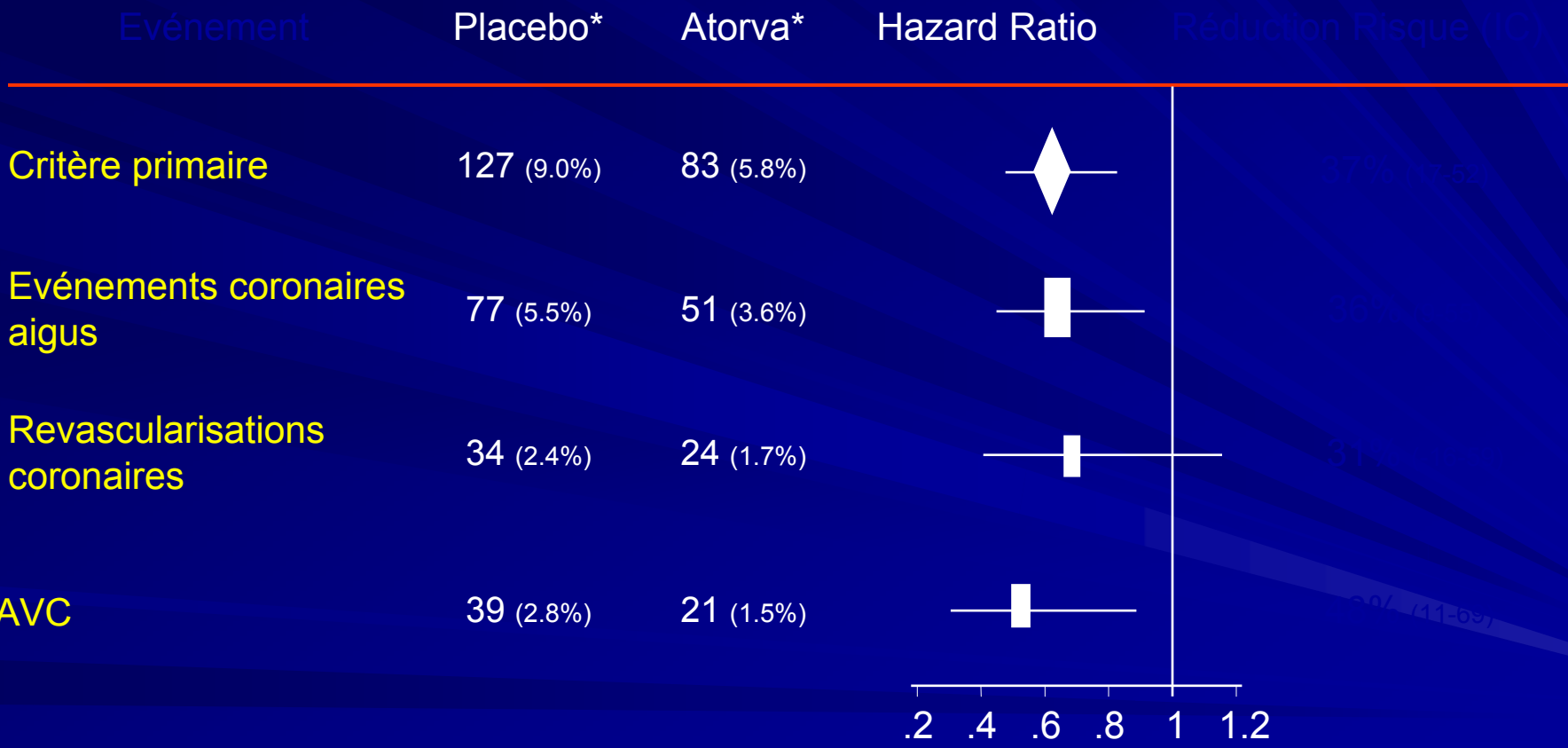
**Critère primaire composite : incidence cumulée des événements coronaires majeurs ± AVC**  
 (décès coronaire, IDM non fatal incluant les IDM silencieux, angor instable nécessitant hospitalisation, arrêt cardiaque réuscité, revascularisation coronarienne)

*cards* 



# Effacité du traitement sur le critère primaire *analyse en sous-groupes*

*cards* 



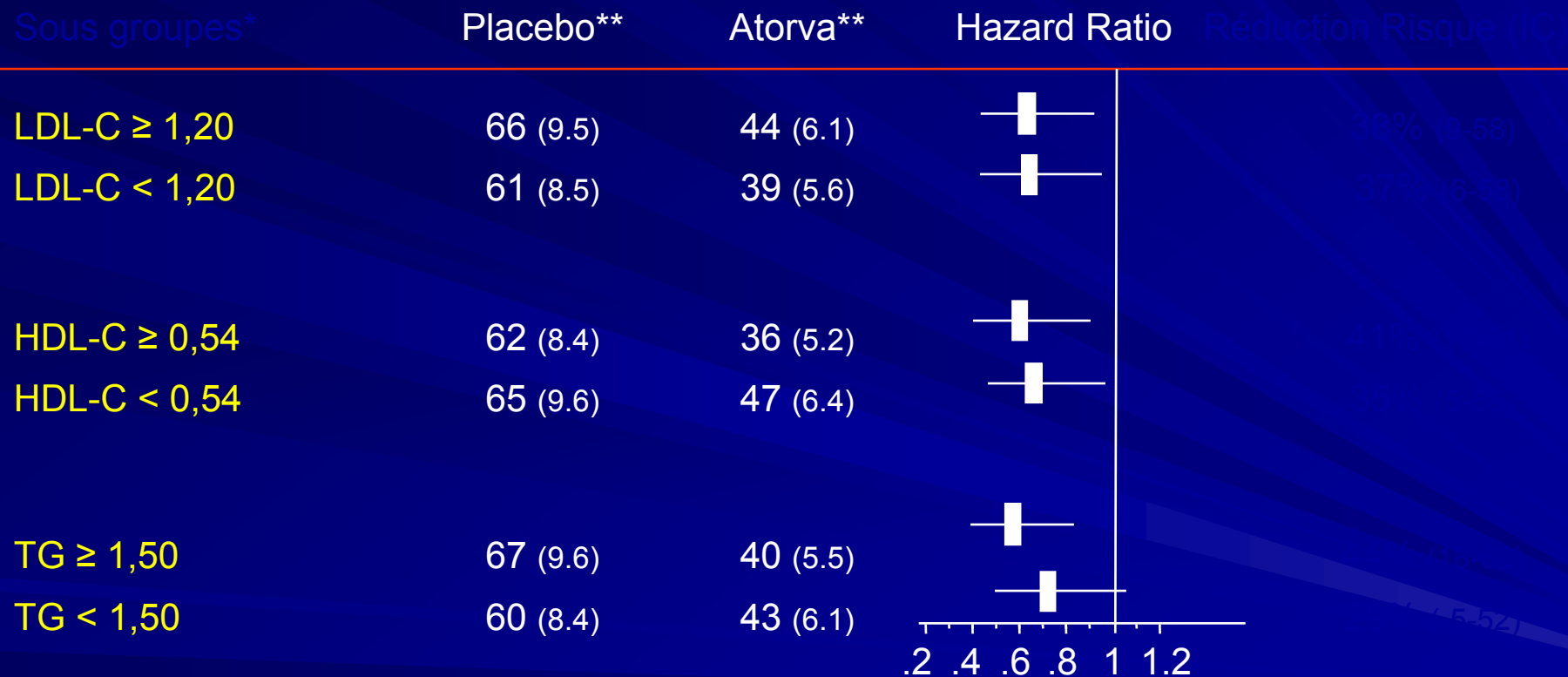
Atorvastatine meilleure

\* N (% randomisés)

# Effacité du traitement sur le critère primaire

## *analyse en sous-groupes*

cards 



Atorvastatine meilleure

\* unités g/L

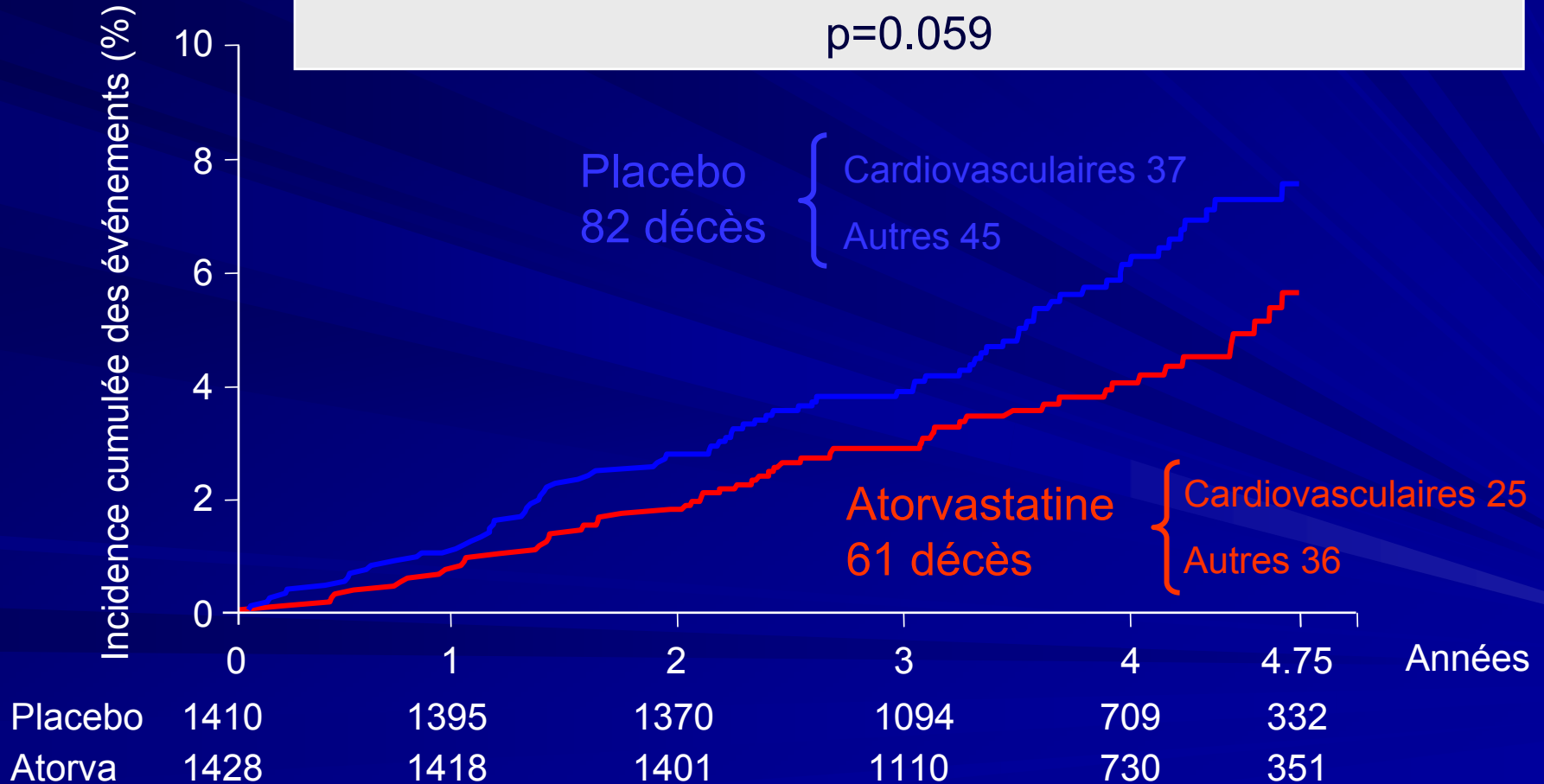
\*\* N (% de patients randomisés)

# Critère secondaire

## Mortalité totale

cards 

Réduction relative du risque = 27% (95%IC: -1-48)  
p=0.059



# Résumé

cards 

## Chez le diabétique de type 2, l'atorvastatine 10mg/jour

- x Réduit de 37% le risque d'événements cardiovasculaires majeurs
- x Réduit le risque cardiovasculaire global
- x Réduit le risque cardiovasculaire global qui doit être le critère déterminant
- x Appliquable à tous les patients diabétiques de type 2. C'est le critère déterminant
- x Évite le risque cardiovasculaire global qui doit être le critère déterminant
- x Est bien tolérée car il n'y a pas eu de différence avec le groupe placebo sur les effets indésirables musculaires et hépatiques

CARDS démontre que l'administration d'une statine ne doit pas uniquement être justifiée par la valeur de LDL-c chez les patients diabétiques de type 2. C'est le risque cardiovasculaire global qui doit être le critère déterminant



# Les dernières recommandations françaises

Patient à haut risque  
cardiovasculaire :

- Antécédents de maladie cardiovasculaire avérée
- Diabète de type 2 à haut risque\*\*
- Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans  $\geq 20\%$

LDL-cholestérol < 1,0 g/l

## \*\* Diabète de type 2 à haut risque

- atteinte rénale,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-cholestérol < 0,40 g/l, microalbuminurie (> 30 mg/24 h).

Par exemple, chez l'homme diabétique > 50 ans hypertendu, que cette HTA soit ou non traitée, la valeur cible du LDL-cholestérol recommandée est de 1 g/l

Autrement dit, sous réserve de 1 facteur de risque en plus du seul diabète et de l'âge, le diabète de type 2 est assimilé à une situation de prévention cardiovasculaire secondaire.

- Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine

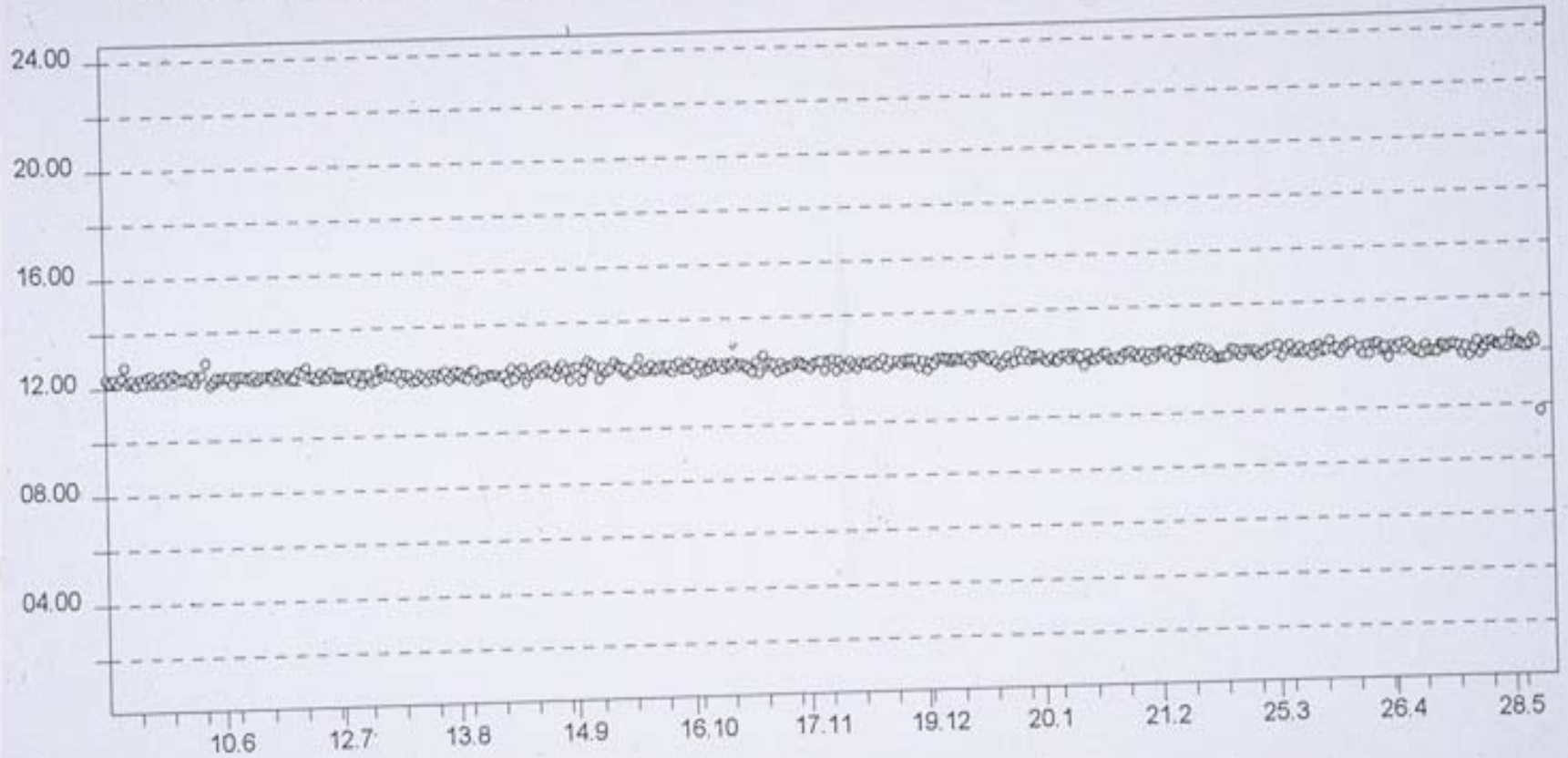
AFSSAPS,  
Mars 2005

# Conclusions

- Le challenge actuellement est de bien évaluer le niveau de risque cardio vasculaire de nos patients
- *La réduction du LDL plasmatique est au centre des objectifs thérapeutiques*
- *Quelque soit la dose, un traitement efficace est celui qui produit une baisse d'au moins 30-40% du LDL-C*
- Observance du traitement ....

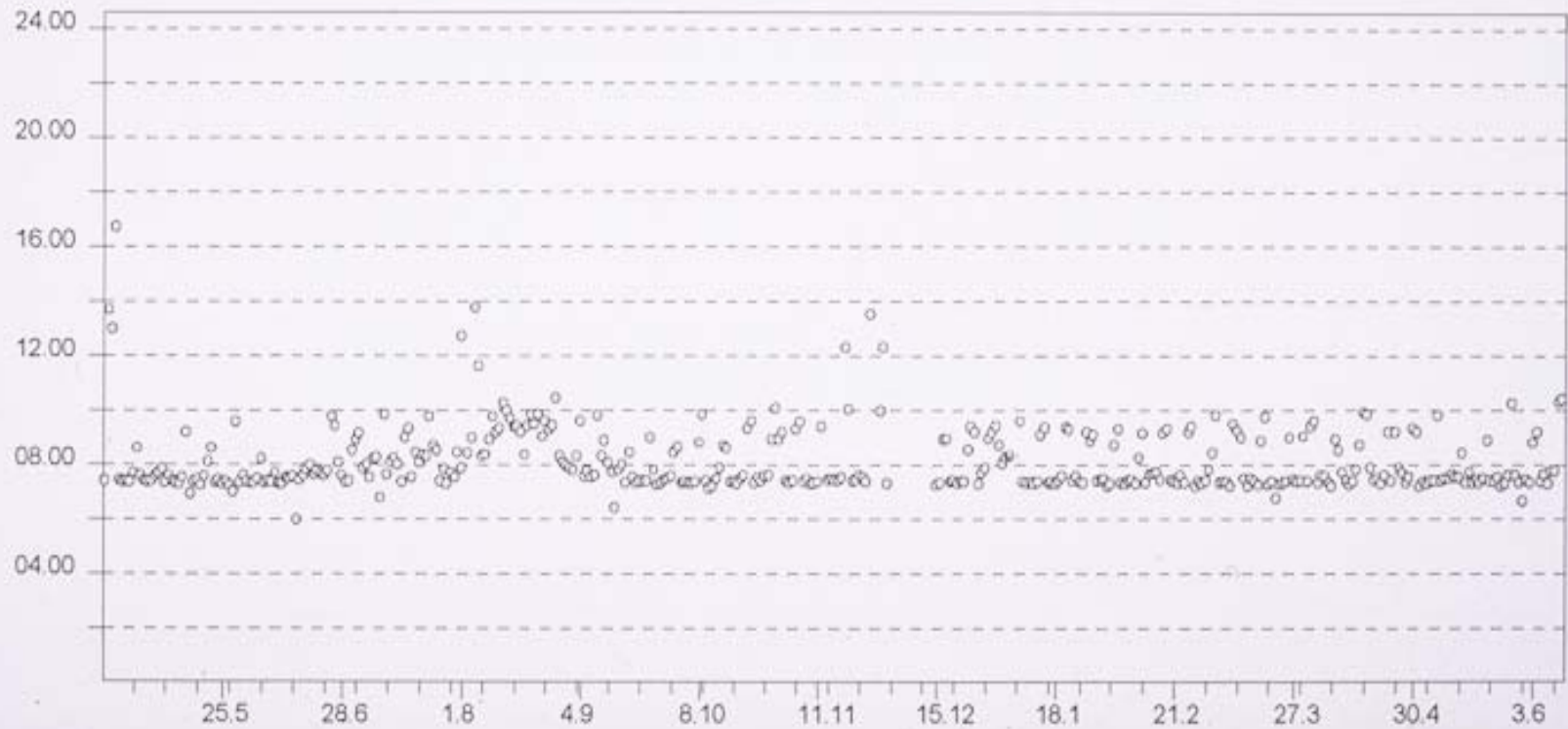


# CHRONOLOGY OF DOSES TAKEN



# CHRONOLOGY

CHRONOLOGY OF DOSES TAKEN



# CHRONOLOGY OF DOSES TAKEN



# Conclusions

- Le challenge actuellement est de bien évaluer le niveau de risque cardio vasculaire de nos patients
- *La réduction du LDL plasmatique est au centre des objectifs thérapeutiques*
- *Quelque soit la dose, un traitement efficace est celui qui produit une baisse d'au moins 30-40% du LDL-C*
- Sans oublier une bonne hygiène de vie ....

ARRETER  
DE  
FUMER





# REGIME ET LUTTE CONTRE LE SURPOIDS





24  
HOUR

FITNESS

POLARICE  
WALKING TRACK  
WALKING TRACK  
WALKING TRACK  
WALKING TRACK

WALKING TRACK  
WALKING TRACK

24  
HOUR

POINT LO...  
HANDICAP...  
TO UPPER...  
LOCATED...  
24 HOUR

**Merci**