

Statines en Pratique

Facteurs de risque cardio-vasculaires

Cliquez pour modifier le style
des sous-titres du masque

Pr F.RKIOUAK
rkiouak@menara.ma
+212 661 104 129

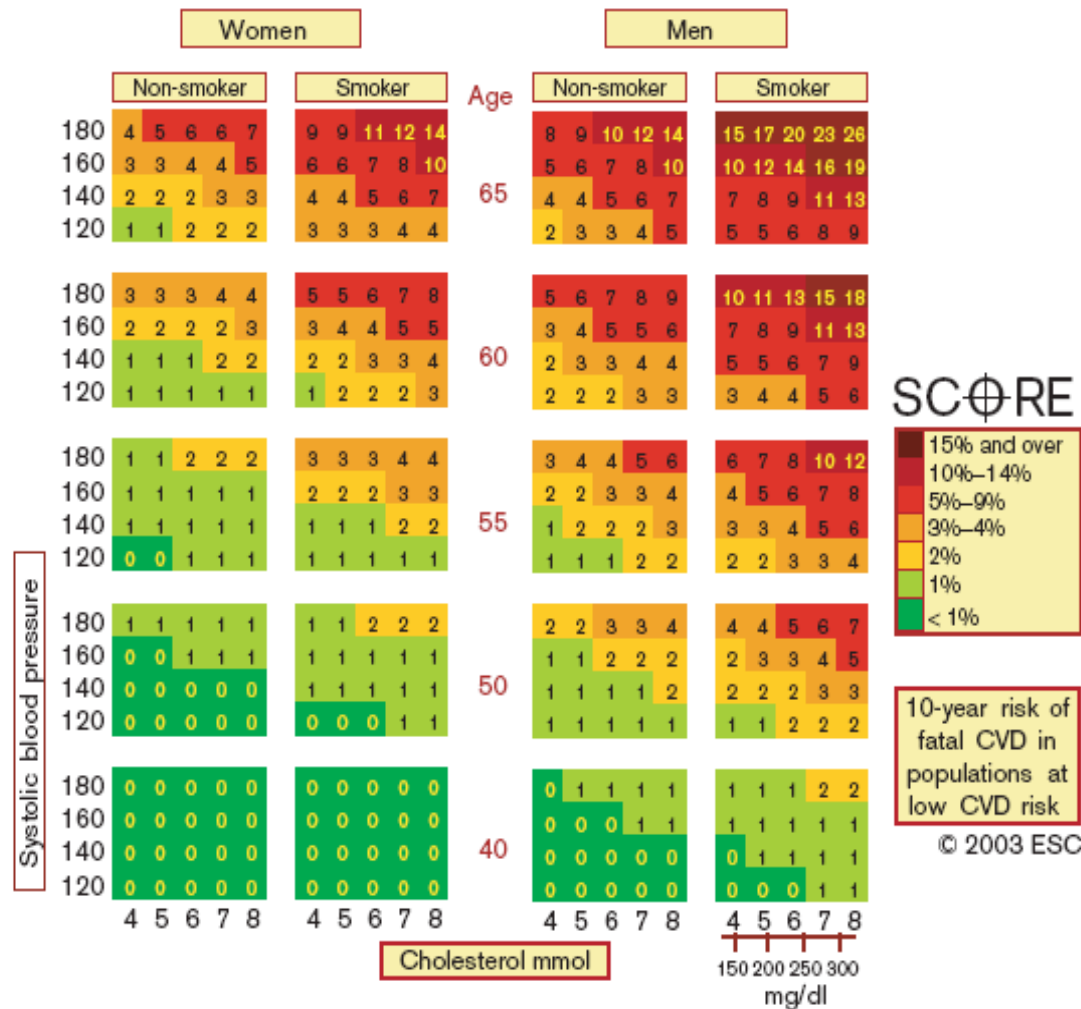
13 août 2008

Facteurs de risque cardio-vasculaire

- Age : Homme >50ans/femme >60ans
 - ATCD familiaux de maladies coronaires précoces
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.
 - Hypertension artérielle permanente,
 - Diabète type 2
 - HDL-cholestérol < 0,4 g/l
 - ...

 - 1 facteur protecteur : chol-HDL > 0,6g/l
-

SCORE (ESC)



Ten-year risk of fatal CVD in low-risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status.

GSLA (adaptation IAS)

Score de risque du GSLA			
1) Nombre de points par facteur de risque, en fonction du degré de sévérité	Fumeur		LDL-cholestérol (mmol/l)
	■ Non	0	■ < 2,59
	■ Oui	8	■ 2,59–3,36
			■ 3,37–4,13
			■ ≥ 4,91
			■ < 1,14
			■ 1,14–1,70
			■ 1,71–2,27
			■ ≥ 2,28
			■ < 0,91
			■ 0,91–1,16
			■ 1,17–1,41
			■ ≥ 1,42
			■ < 24 points
			■ 25–31 points
			■ 32–41 points
			■ 42–49 points
			■ 50–58 points
			■ > 58 points

Pour les hommes et les femmes ménopausées sans maladie coronarienne / athérosclérose ou sans diabète (autrement affectation directe à la catégorie de risque cardio-vasculaire élevé); pour les femmes non ménopausées, le risque calculé est environ 4 fois trop élevé, si bien qu'il faut le corriger (le diviser par 4).

Cas clinique N°1

Cardio Lifestyle

Logiciel d'aide à l'évaluation et la prise en charge du risque cardio-vasculaire*

Idéal	
Poids Total	68,91 Kg
L.D. C Idéal	<100 mg/l
PAS Idéale	<120 mmHg
Risque Coronarien Préval	5,0%
Risque AVC Préval	3,0%

Age 20 ans 85 ans Sexe M F

Poids (kg) - Taille (cm) Kg IMC=

PAS traitée OUI NON mmHg

Cholestérol Total mg/l

HDL Cholestérol mg/l

Diabète OUI NON

Fib. Auriculaire OUI NON

Maladies CV OUI NON

HVG OUI NON

Tabac OUI NON

Alcool OUI NON

Modifications Prévues

Régime actuel

Régime prévu

Conso. de Sel actuelle

Conso. de Sel prévue

Exer. physique actuel

Exer. physique prévu

Tabac prévu OUI NON

Alcool prévu OUI NON

	Actuel	Risque	Prévu
Coronarien	20.0%		20.0%
AVC	8.0%		8.0%

Poids prévu kg

Chol. Tot. prévu mg/l

HDL-Chol. prévu mg/l

PAS prévue mmHg

*Les risques sont évalués sur la base des données de Framingham

Cible thérapeutique

Catégories de patients	Objectifs du LDL-cholestérol
Absence de facteur de risque	< 2,2 g/L
1 facteur de risque	< 1,9 g/L
2 facteurs de risque	< 1,6 g/L
> 2 facteurs de risque	< 1,3 g/L
ATCD de maladie cardio-vasculaire	< 1 g/L

Statins - drugs of choice

Available drugs	Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin
Lipid/lipoprotein effects	LDL chol □ 18-55% HDL chol □ 5-15% Triglycerides □ 7-30%
Major use	Lower LDL cholesterol
Contraindications	
Absolute	Active or chronic liver disease
Relative	Concomitant use of cyclosporins, macrolide antibiotics, various antifungals & <i>cyp</i> inhibitors (fibrates and niacin should be used with appropriate caution)
Efficacy	Reduce risk for CHD & stroke
Safety	Side effects minimal in clinical trials
Major side/adverse effects	Myopathy, increased liver transaminases



Prévention Primaire

- Réduction du **risque d'événements** : coronaire, AVC ischémiques, **mortalité coronaire & totale**

Pravastatine à 40mg (étude WOSCOPS),

Simvastatine à 20 et 40mg (HPS),


Atorvastatine à 10mg (ASCOT, CARDS)



60 / 500

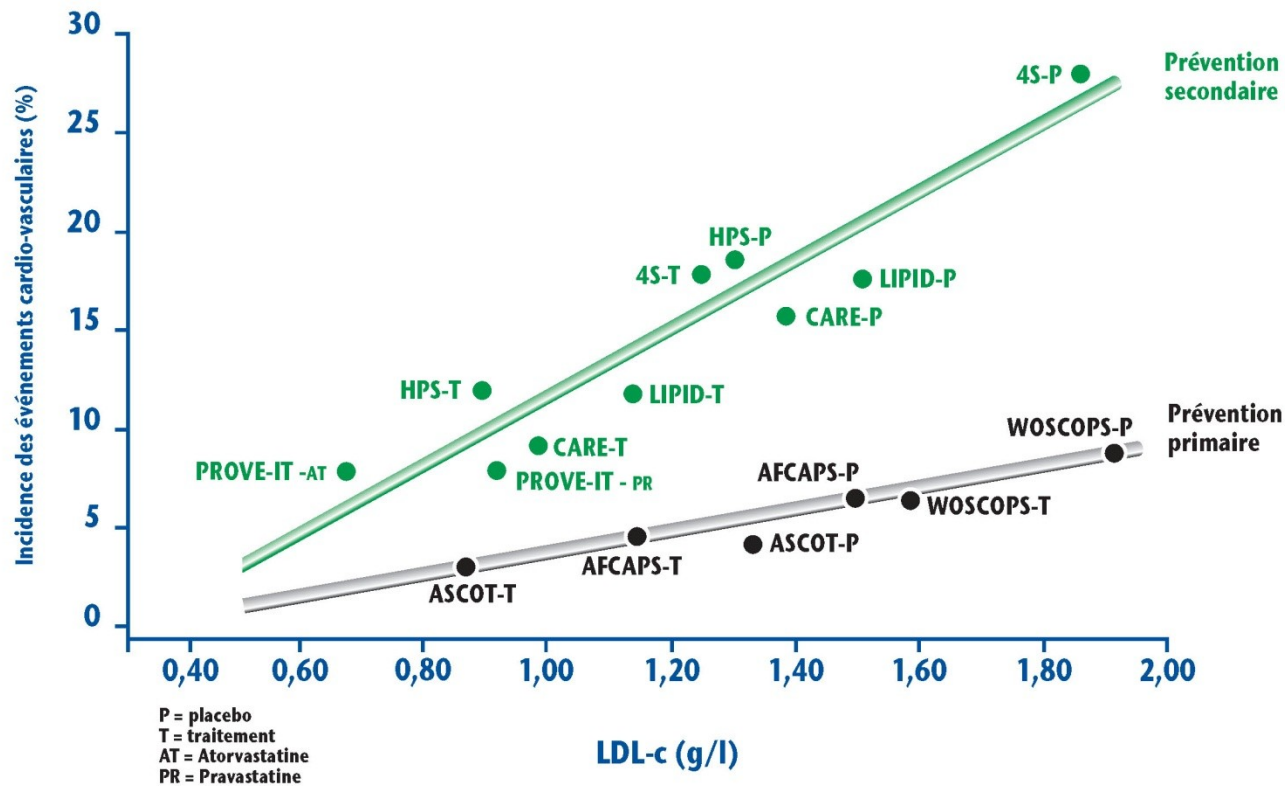


Prévention Secondaire

- les mieux évaluées
 - Pravastatine : 40mg (ALLHAT, PROSPER)
 - Simvastatine : 40mg (4S, HPS)
 - Chez les coronariens
 -
 - Après AVC ischémique
 -
 - En cas d'artériopathie des MI
 -
- 

Incidence des événements cardio-vasculaires en fonction du niveau de LDL-c ^(1,2,3)

En 2004



Un bénéfice cardio-vasculaire corrélé à la réduction du LDL-c ^(1,2,3)

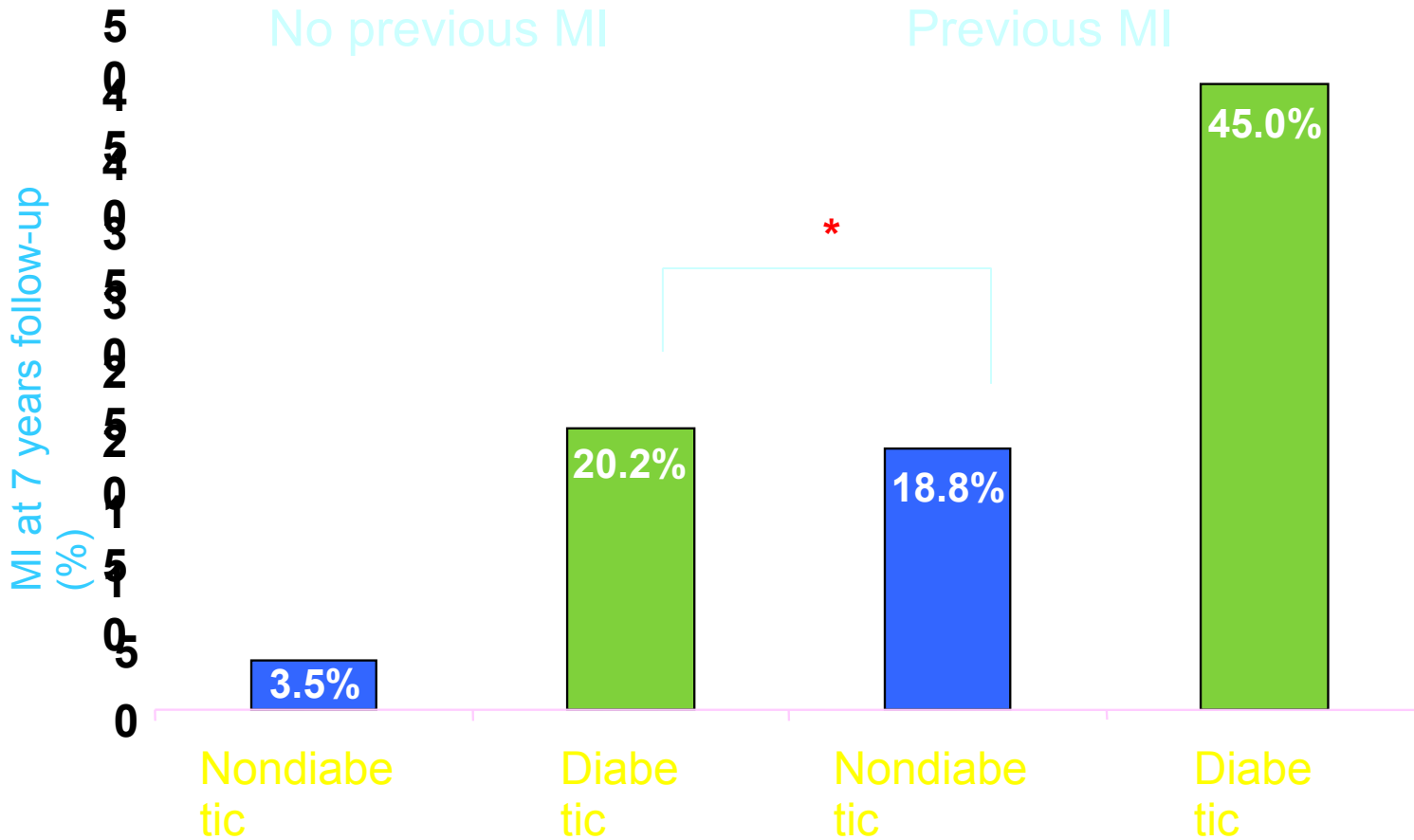
D'après :
(1) Ballantyne CM. Am J Cardiol 1998; 82: 3Q – 12Q.
(2) Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003 ; 361(9364):1149-58.
(3) O'Keefe JH et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. J Am Cardiol 2004;43:2142-6.

- Sujet Agé
- Diabétique



13 août 2008

Type 2 Diabetes Increases CHD Morbidity and Mortality



**over 240 million
people with diabetes**



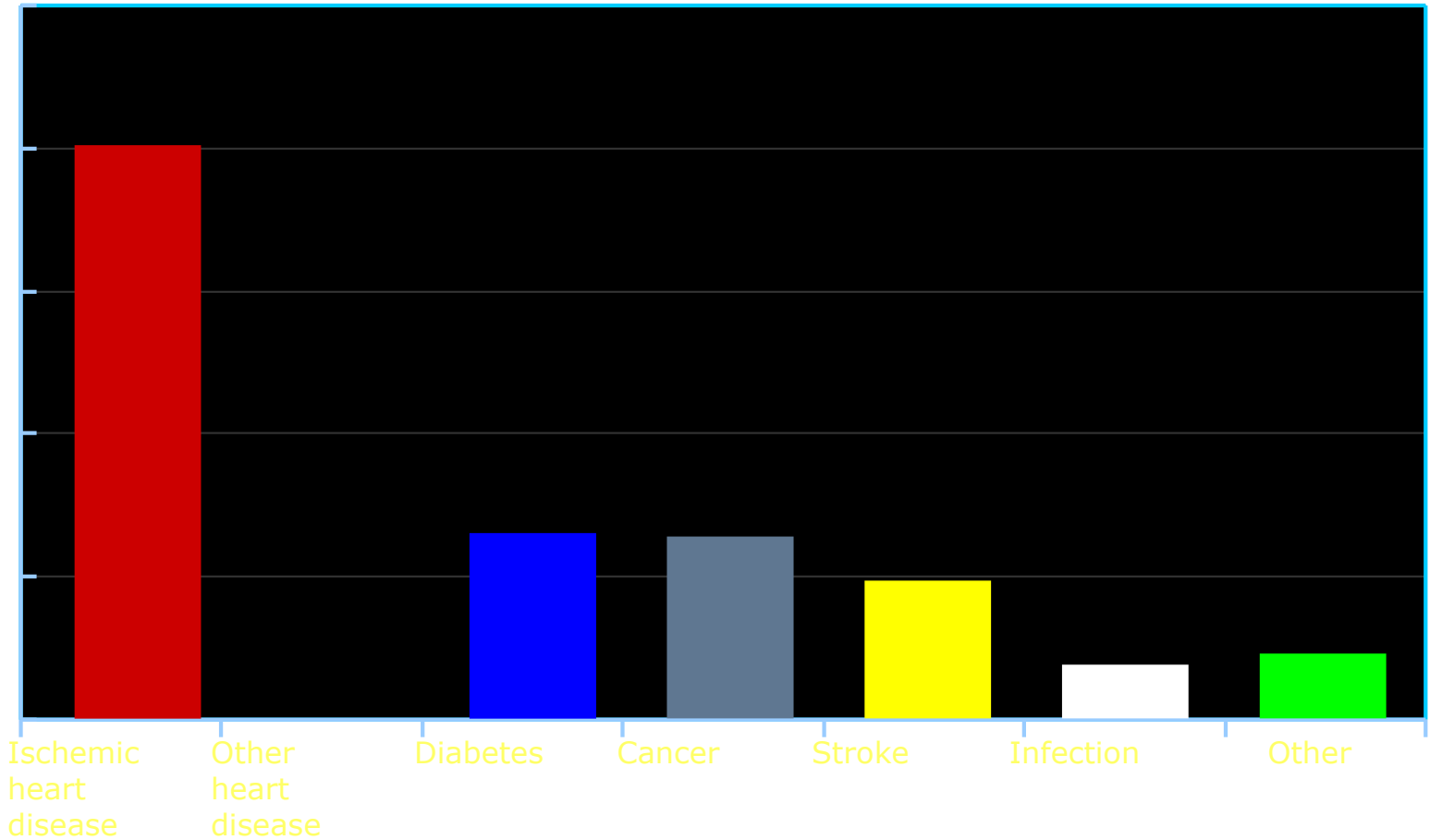
**1 person dies every
10 seconds**



Mortality in People with Diabetes

Causes of Death

% of Deaths



UKPDS*: Order of Importance of CHD Risk Factors

Stepwise selection of risk factors, adjusted for age and sex, in 2693 white patients with diabetes, with dependent variable as time to first CHD event.

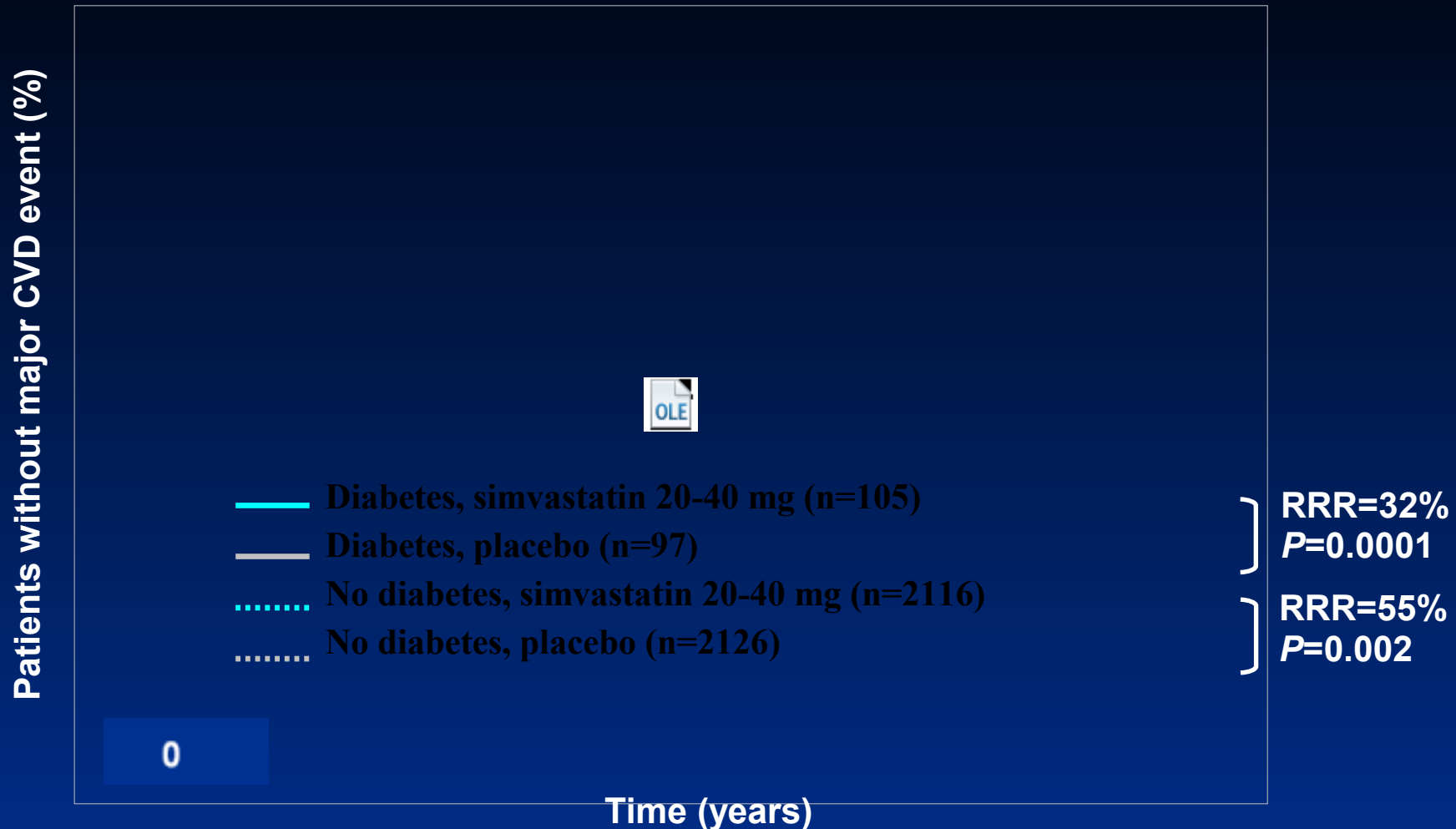
Variable	P-value
1. LDL-C	<0.0001
2. HDL-C	0.0001
3. HbA1c	0.0022
4. Systolic BP	0.0065
5. Smoking	0.056

*United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Turner RC et al. *BMJ*. 1998;316:823-828.

MRFIT*: Cardiovascular Disease (CVD) Mortality 3 Times Greater in Men With Diabetes at All Cholesterol Levels

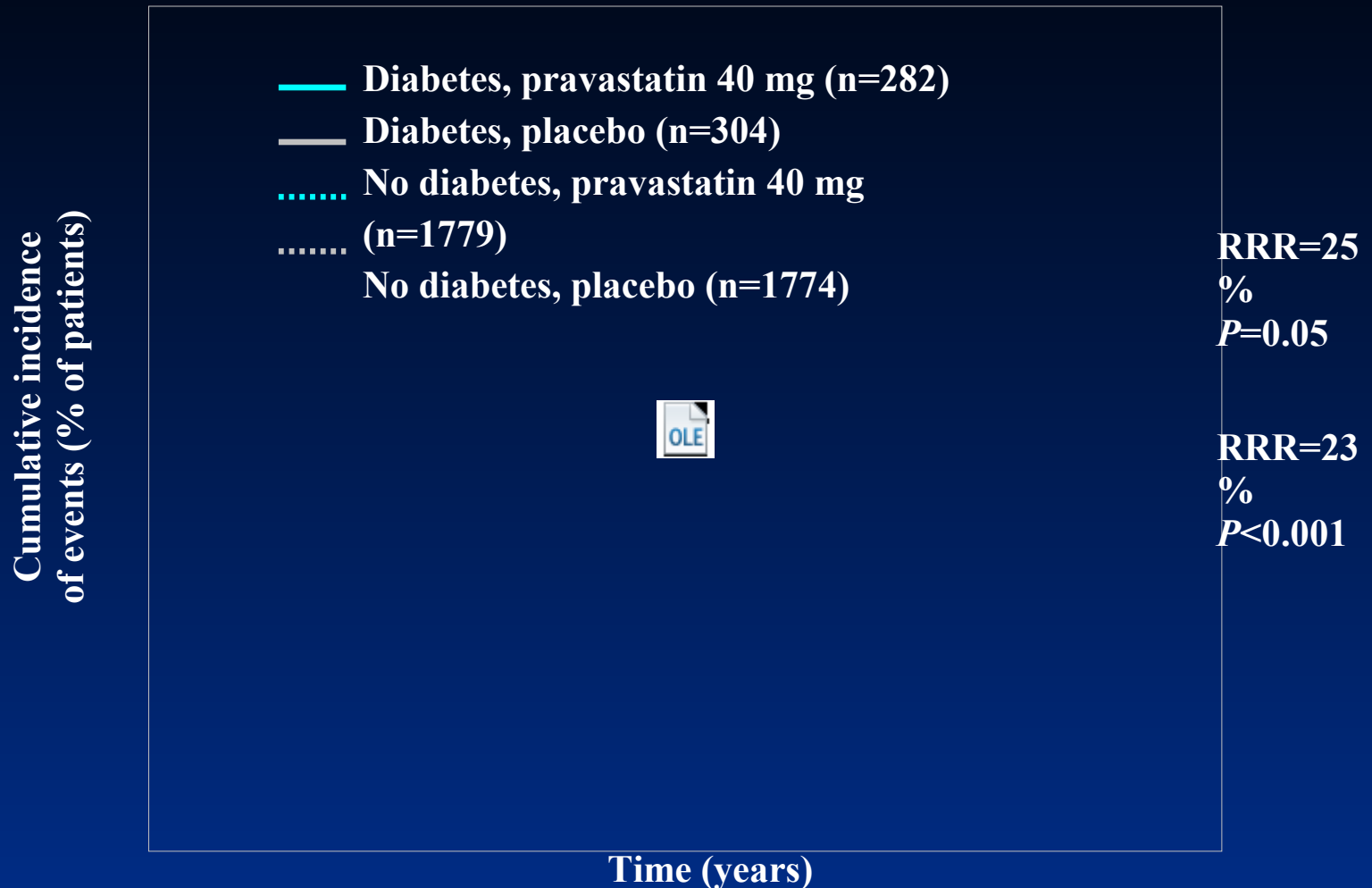
4S: Major CHD Event Reduction in Patients With Diabetes*



*Post-hoc analysis of the secondary end point:
CHD death + nonfatal MI.

Pyörälä K et al. *Diabetes Care*. 1997;20:614-620.

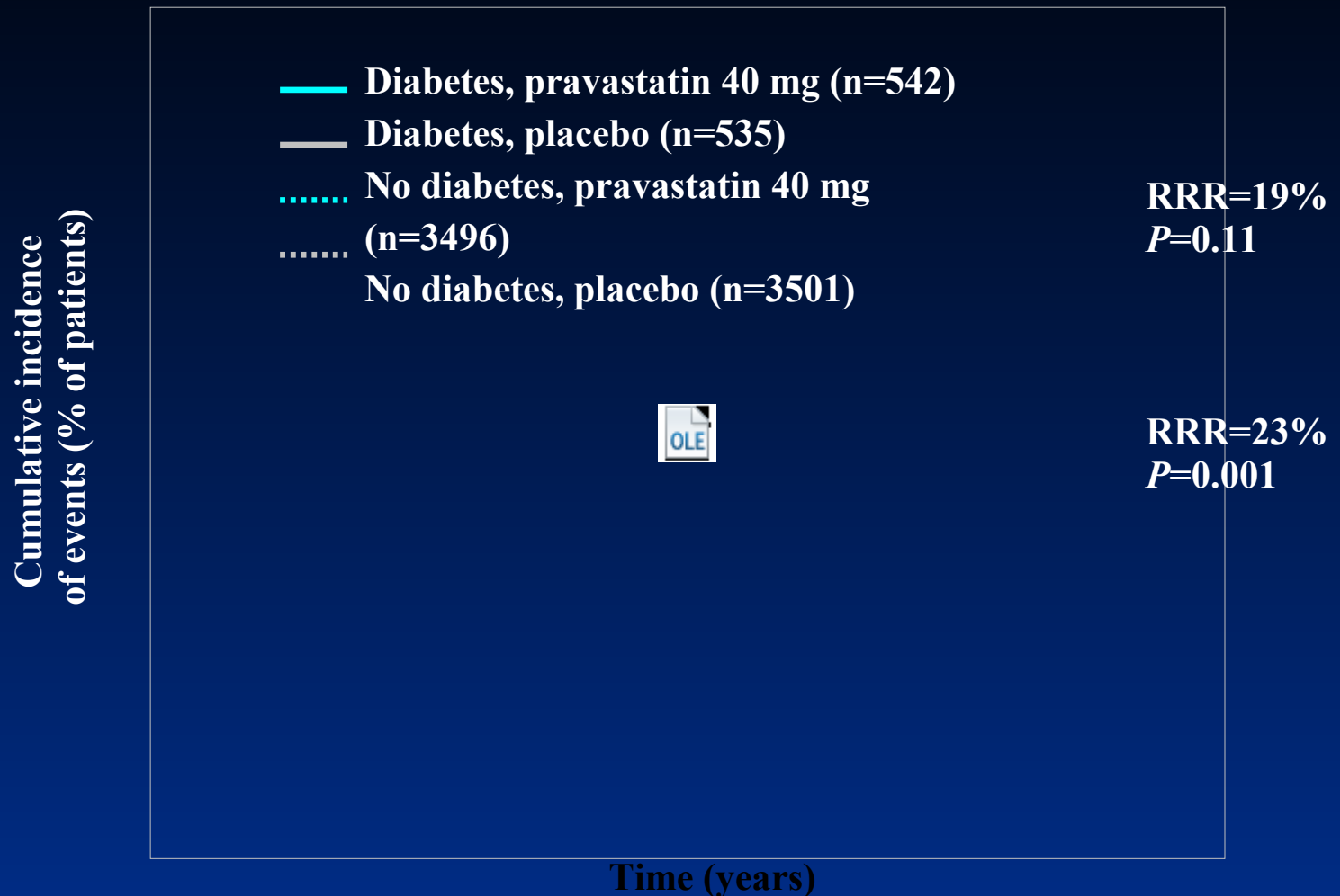
CARE: CHD Event Reduction in Patients With Diabetes*



*Post hoc analysis of an expanded CHD end point: CHD death, nonfatal MI, CABG, and PTCA.

Goldberg RB et al. *Circulation*. 1998;98:2513-2519.

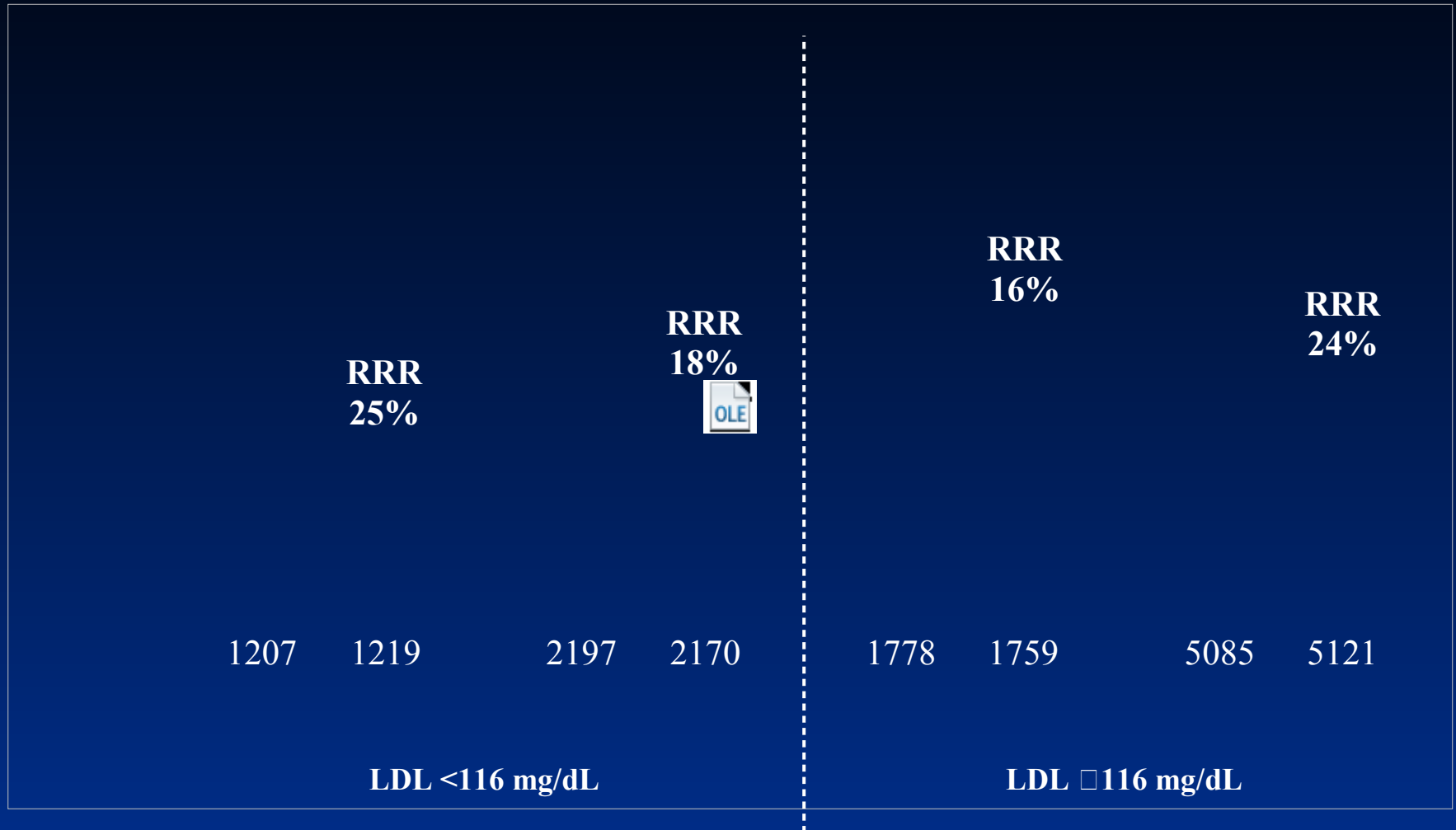
LIPID: CHD Event Reduction in Patients With Diabetes*



*Pre-specified diabetes subgroup primary endpoint: CHD death and nonfatal MI.

Keech A et al. *Diabetes Care*. 2003;26:2713-2721.

HPS: Consistent Benefit in Diabetic Patients Regardless of Baseline LDL-C



Numbers in bars represent number of patients in category at baseline.

HPS Collaborative Group. *Lancet*. 2003;361:2005-2016.

En France

AFSSAPS 2005, des objectifs de LDL-c revus à la baisse

Septembre 2000

CATÉGORIE DE RISQUE	OBJECTIF DE LDL-c À ATTEINDRE
0 FDR*	LDL-c < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
1 FDR*	LDL-c < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
2 FDR*	LDL-c < 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
> 2 FDR*	LDL-c < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)
Sujets ayant une maladie coronaire	LDL-c < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)

AFSSAPS. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Septembre 2000.

* FDR : Facteur De Risque

Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie, d'après l'AFSSAPS 2005

- Âge : - Homme ≥ 50 ans - Femme ≥ 60 ans
 - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ;
 - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin.
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - HTA permanente traitée ou non traitée (se reporter aux recommandations spécifiques)
 - Diabète de type 2 traité ou non traité (se reporter aux recommandations spécifiques)
 - HDL-c < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
- Facteur protecteur : HDL-c ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Mars 2005

CATÉGORIE DE RISQUE	OBJECTIF DE LDL-c À ATTEINDRE	
Patient à FAIBLE risque	0 FDR*	LDL-c < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
	1 FDR*	LDL-c < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
	2 FDR*	LDL-c < 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
	≥ 3 FDR*	LDL-c < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)
Patient à risque INTERMEDIAIRE	0 FDR*	LDL-c < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
	1 FDR*	LDL-c < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
Patient à HAUT risque	Antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée	LDL-c < 1,00 g/l (2,6 mmol/l)
	- Diabète de type 2 à haut risque - Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans ≥ 20 %	LDL-c < 1,00 g/l (2,6 mmol/l)

AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005.

En France

AFSSAPS 2005, des objectifs de LDL-c revus à la baisse

Septembre 2000

CATÉGORIE DE RISQUE	OBJECTIF DE LDL-c À ATTEINDRE
0 FDR*	LDL-c < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
1 FDR*	LDL-c < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
2 FDR*	LDL-c < 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
> 2 FDR*	LDL-c < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)
Sujets ayant une maladie coronaire	LDL-c < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)

AFSSAPS. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Septembre 2000.

* FDR : Facteur De Risque

Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie, d'après l'AFSSAPS 2005

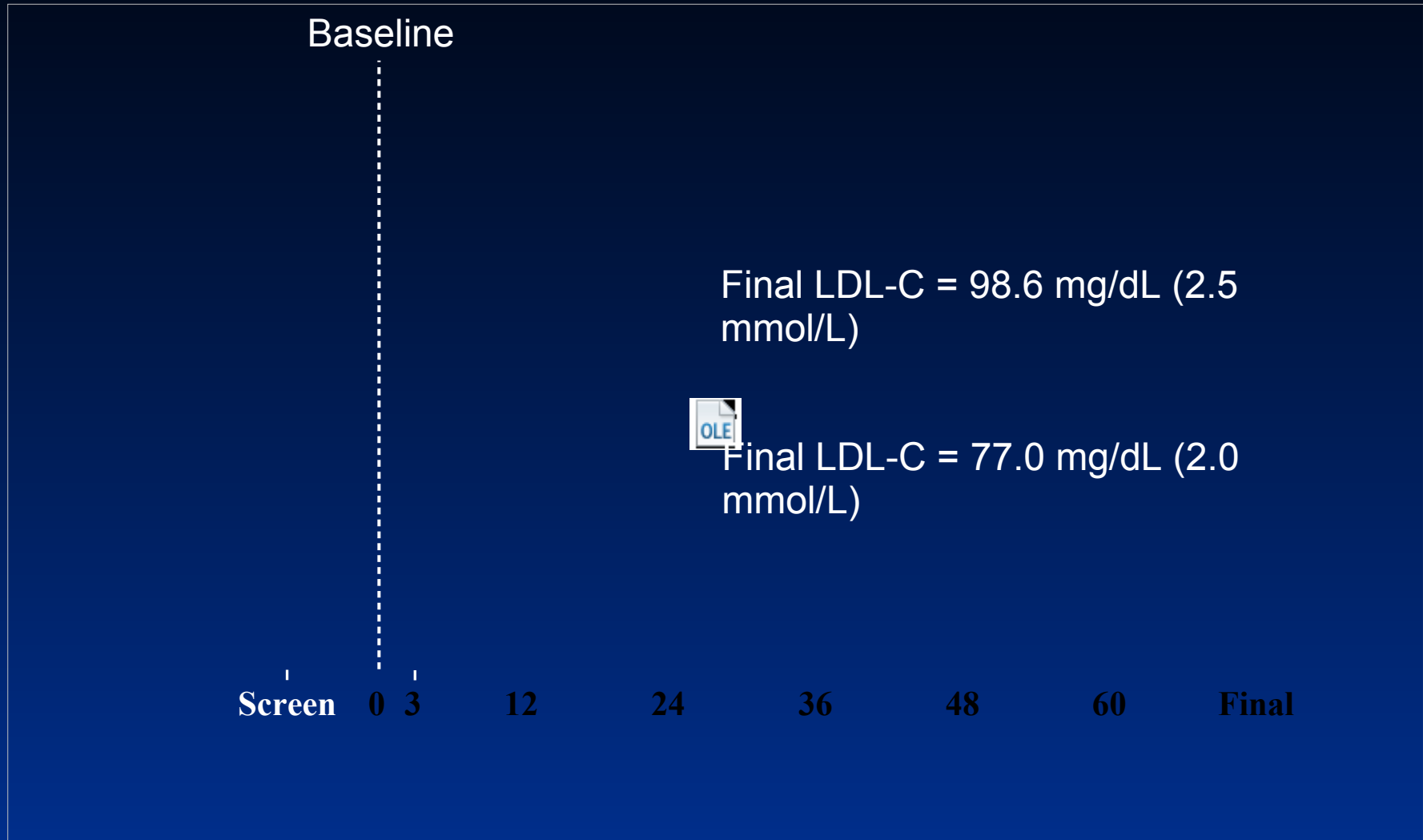
- Âge : - Homme ≥ 50 ans - Femme ≥ 60 ans
 - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ;
 - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin.
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - HTA permanente traitée ou non traitée (se reporter aux recommandations spécifiques)
 - Diabète de type 2 traité ou non traité (se reporter aux recommandations spécifiques)
 - HDL-c < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
- Facteur protecteur : HDL-c ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Mars 2005

CATÉGORIE DE RISQUE	OBJECTIF DE LDL-c À ATTEINDRE	
Patient à FAIBLE risque	0 FDR*	LDL-c < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
	1 FDR*	LDL-c < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
	2 FDR*	LDL-c < 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
	≥ 3 FDR*	LDL-c < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)
Patient à risque INTERMEDIAIRE	0 FDR*	LDL-c < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
	1 FDR*	LDL-c < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
Patient à HAUT risque	Antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée	LDL-c < 1,00 g/l (2,6 mmol/l)
	- Diabète de type 2 à haut risque - Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans ≥ 20 %	LDL-c < 1,00 g/l (2,6 mmol/l)

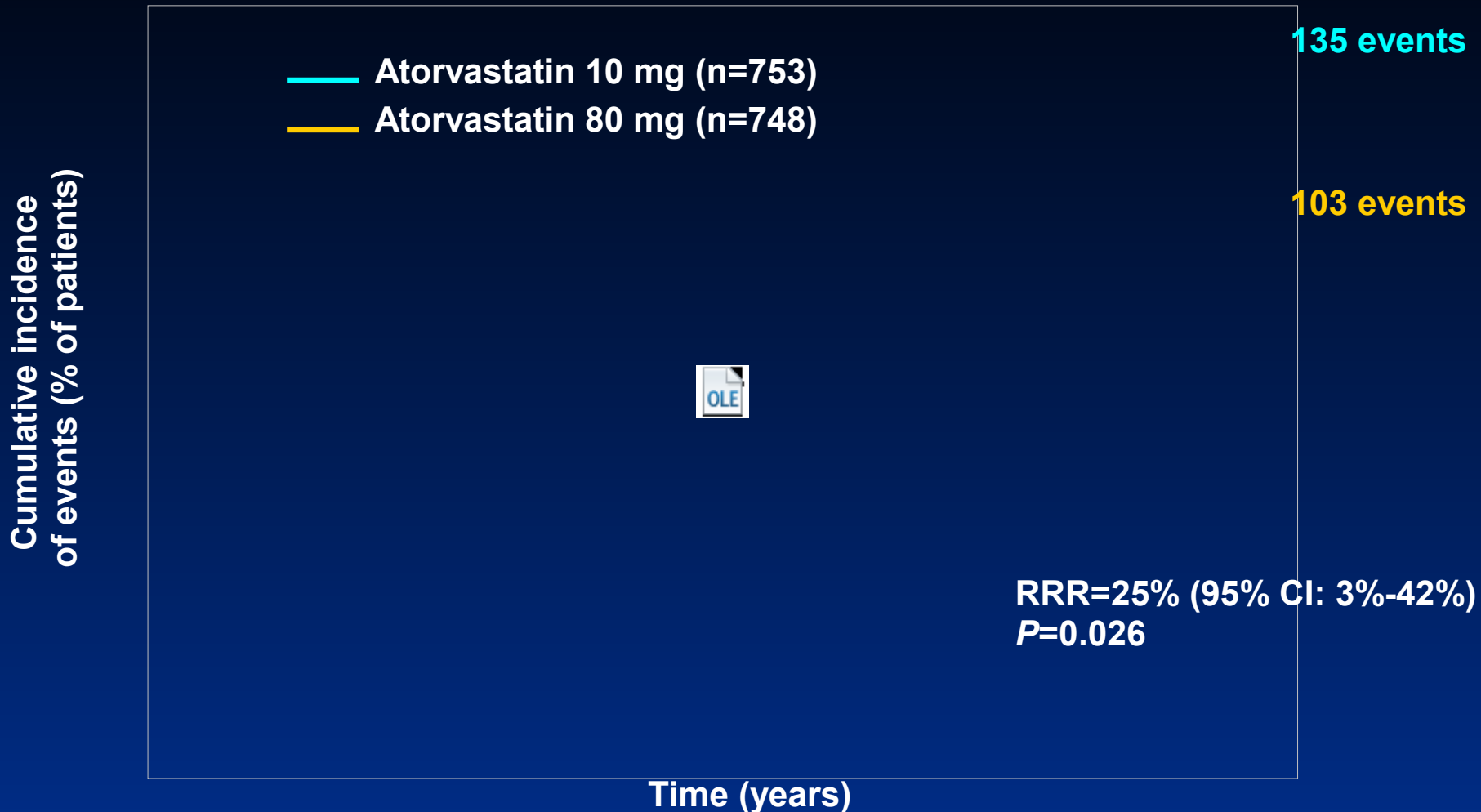
AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005.

TNT: Changes in LDL-C By Treatment Group in Patients With Diabetes



Shepherd J et al. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-1226.

TNT: Time to First Major Cardiovascular Event* in Patients With Diabetes



*CHD death, nonfatal non-procedure-related MI, resuscitated cardiac arrest, fatal or nonfatal stroke.

Shepherd J et al. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-1226.

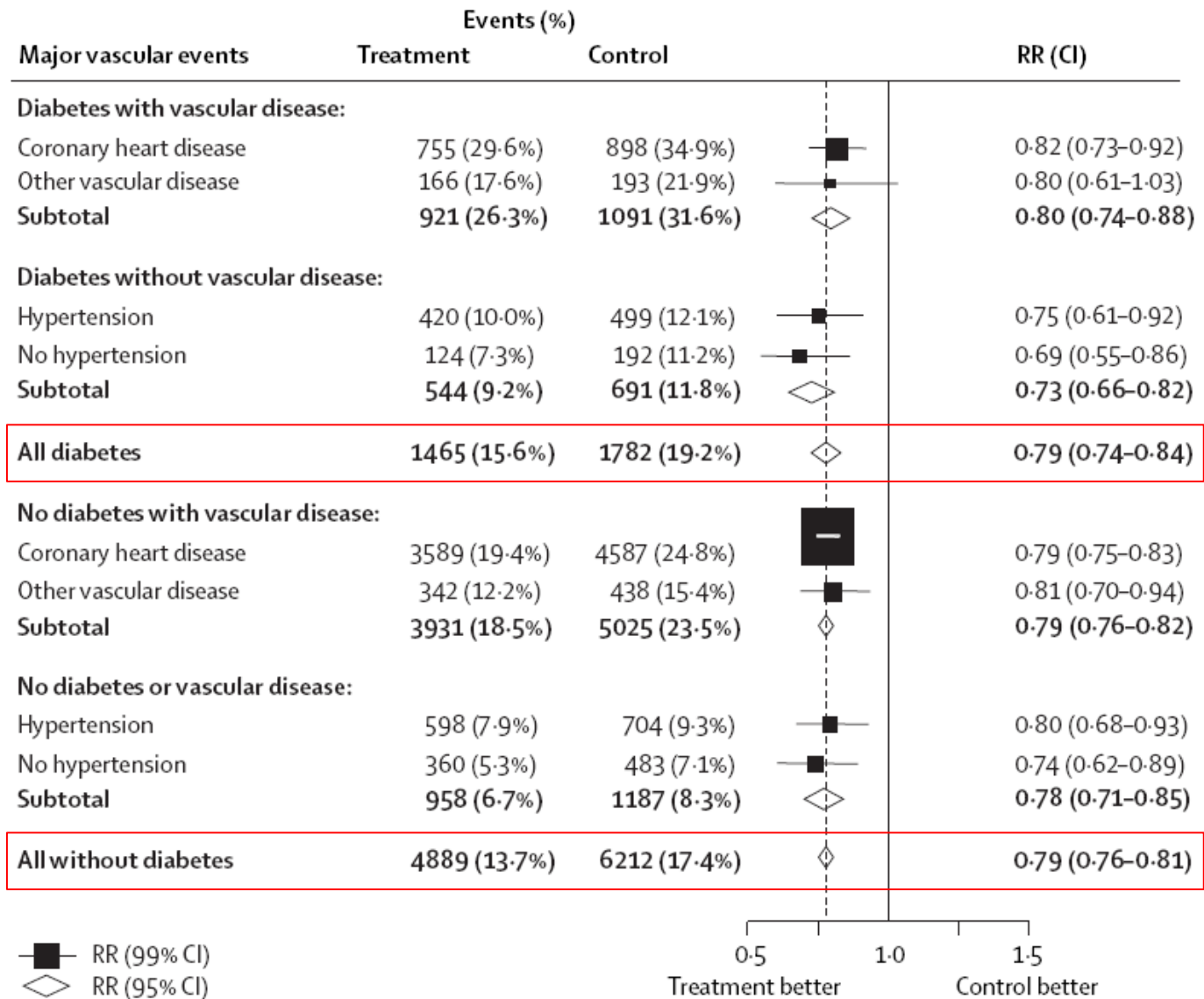
Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

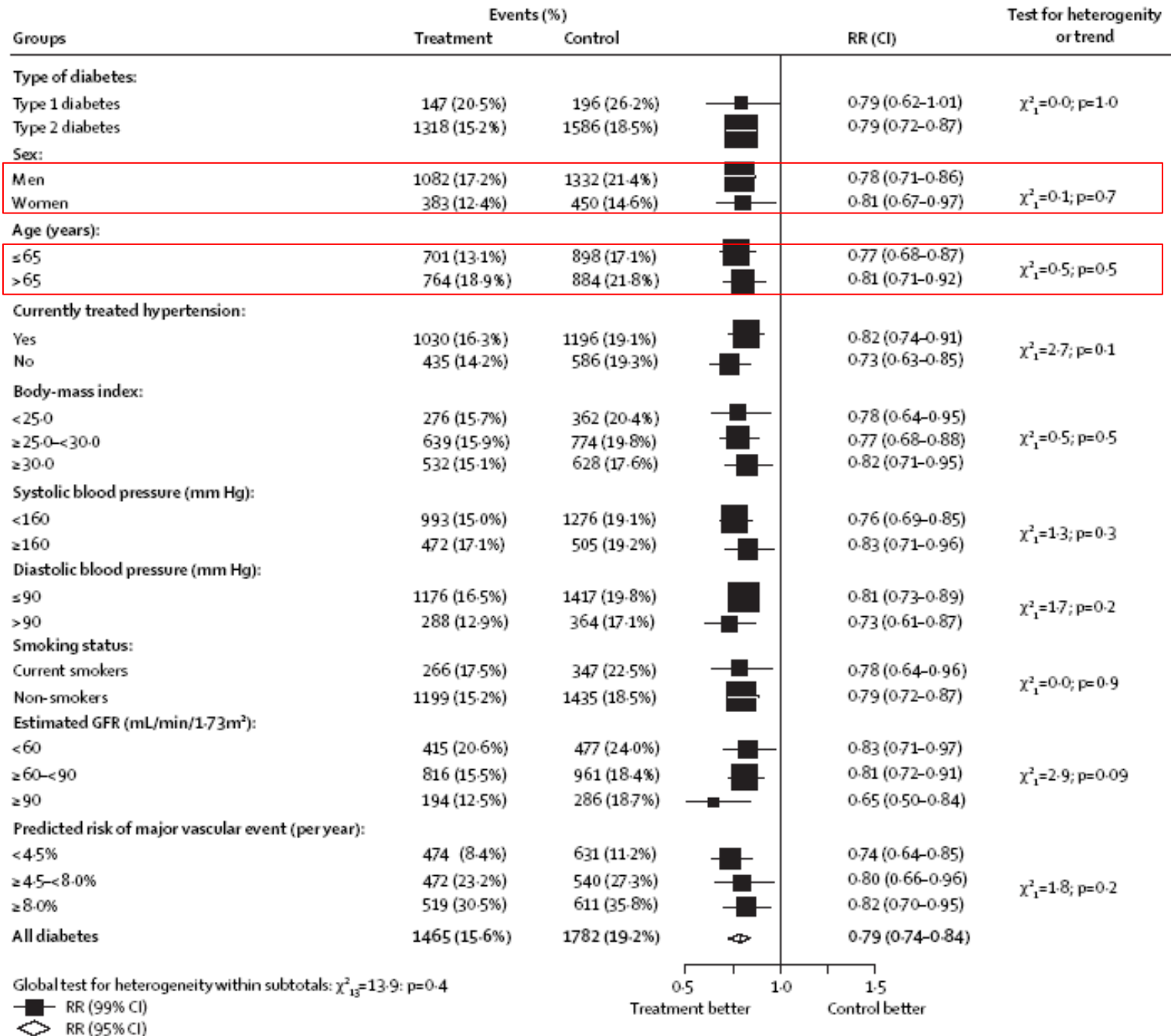
CTT Collaborators, Lancet 2008; 371: 117-125

	Diabetes mellitus			No diabetes
	Type 1	Type 2*	Any type	
4S ¹⁵	24 (0.5%)	178 (4.0%)	202 (4.5%)	4242 (95.5%)
WOSCOPS ¹⁶	8 (0.1%)	68 (1.0%)	76 (1.2%)	6519 (98.8%)
CARE ¹⁷	193 (4.6%)	393 (9.4%)	586 (14.1%)	3573 (85.9%)
Post-CABG ¹⁸	27 (2.0%)	89 (6.6%)	116 (8.6%)	1235 (91.4%)
AFCAPS/TexCAPS ¹⁹	0	155 (2.3%)	155 (2.3%)	6450 (97.7%)
LIPID ²⁰	106 (1.2%)	676 (7.5%)	782 (8.7%)	8232 (91.3%)
GISSI-P ²¹	120 (2.8%)	462 (10.8%)	582 (13.6%)	3689 (86.4%)
LIPS ²²	39 (2.3%)	163 (9.7%)	202 (12.0%)	1475 (88.0%)
HPS ²³	615 (3.0%)	5348 (26.0%)	5963 (29.0%)	14573 (71.0%)
PROSPER ²⁴	51 (0.9%)	572 (9.9%)	623 (10.7%)	5181 (89.3%)
ALLHAT – LLT ²⁵	0	3638 (35.1%)	3638 (35.1%)	6717 (64.9%)
ASCOT – LLA ²⁶	0	2527 (24.5%)	2527 (24.5%)	7778 (75.5%)
ALERT ²⁷	280 (13.3%)	116 (5.5%)	396 (18.8%)	1706 (81.2%)
CARDS ²⁸	3 (0.1%)	2835 (99.9%)	2838 (100%)	0
Total	1466 (1.6%)	17 220 (19.1%)	18 686 (20.7%)	71 370 (79.3%)

CTT Collaborators, Lancet 2008; 371: 117-125



CTT Collaborators, Lancet 2008; 371: 117-125



Lipid Treatment Guidelines: Which Diabetes Patients Should Be Treated?

Guidelines	Lipid targets in diabetes patients	Treatment recommendations
NCEP ATP III ¹	LDL-C <100 mg/dL (2.6 mmol/L) Optional LDL-C goal: <70 mg/dL (1.8 mmol/L)	Intensity of therapy should be sufficient to achieve a 30-40% reduction in LDL-C
ADA ²	Patients without CVD LDL-C <100 mg/dL (2.6 mmol/L)	Age >40 years: Statin therapy to achieve LDL-C reduction of 30-40%, irrespective of baseline LDL-C
	Patients with CVD Optional LDL-C goal: <70 mg/dL (1.8 mmol/L)	All patients should be treated with a statin to achieve LDL-C reduction of 30-40%
Joint European Societies ³	TC <4.5 mmol/L (175 mg/dL) LDL-C <2.5 mmol/L (100 mg/dL)	
Joint British Societies ⁴	TC <4.0 mmol/L (155 mg/dL) LDL-C <2.0 mmol/L (77 mg/dL)	Treat to TC and LDL-C targets (or a 25% and a 30% reduction, respectively), using statins at doses whose efficacy and safety have been shown in trials

1. Grundy SM et al. *Circulation*. 2004;110:227-39.
2. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(suppl 1):S4-S42.
3. De Backer G et al. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil*. 2003;10(suppl 1):S1-S78.
4. British Cardiac Society et al. *Heart*. 2005;91(suppl v):v1-v52.

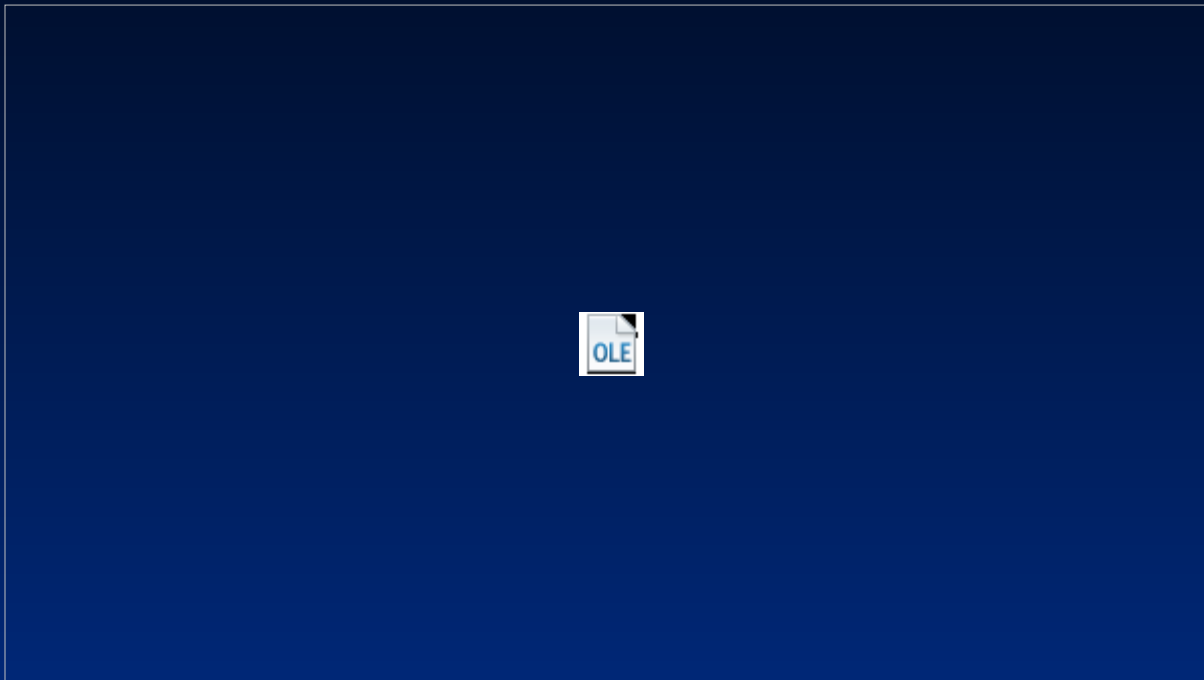
1g/l

Glycémie

LDL

Statins for secondary prevention in elderly patients (> 65 yrs)

All cause mortality



DM in 5-29%
of pts

Afilalo et al, JACC 2008; 51: 37-45

Statins for secondary prevention in elderly patients (>65 yrs)

Coronary artery disease
mortality



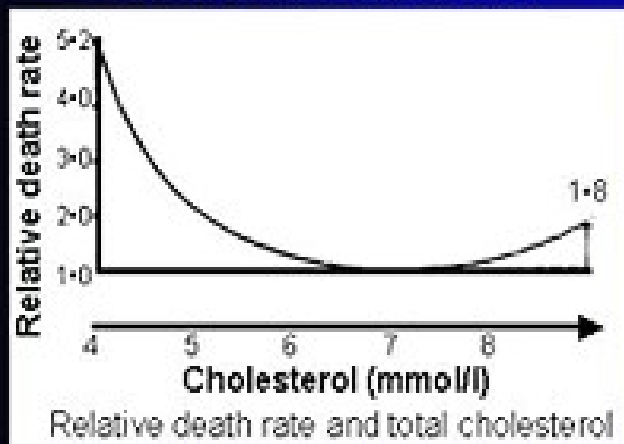
Afilalo et al, JACC 2008; 51: 37-45

Cholesterol in the Old-Old

French Women

82.2 years

Forette *et al.*, Lancet, 1989

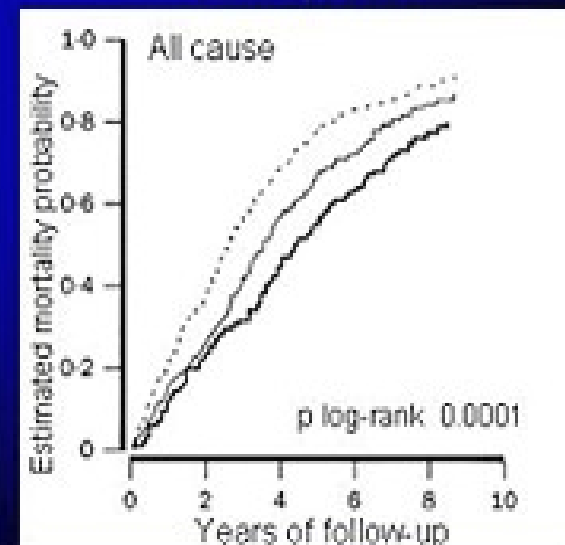


Holland Study

89 years

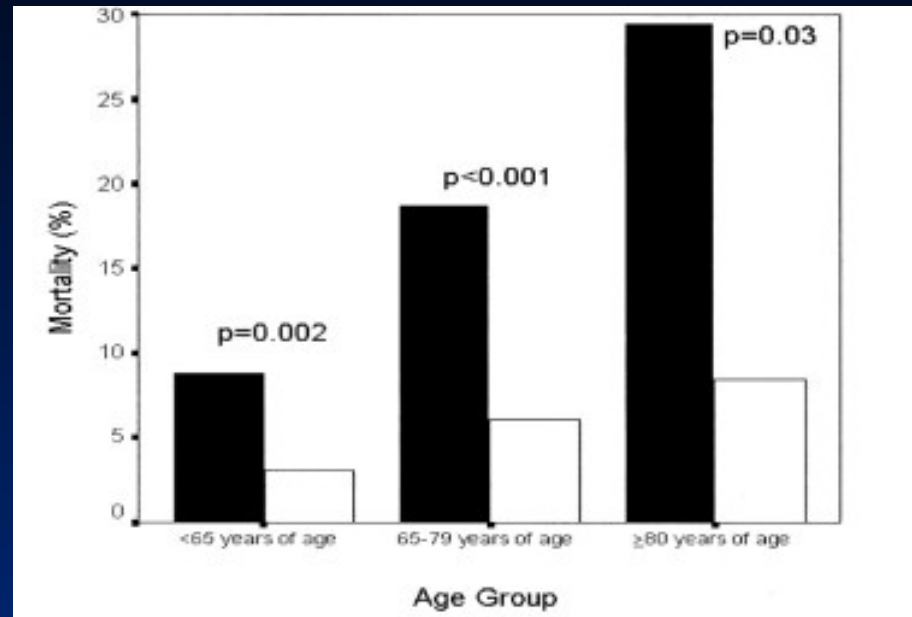
Weverling-Rignsberger *et al.*

Lancet, 1997



Statin therapy and mortality in elderly and very elderly patients (> 80 yrs)

statins
 not using statins



DM in 5-18%
of pts

28%

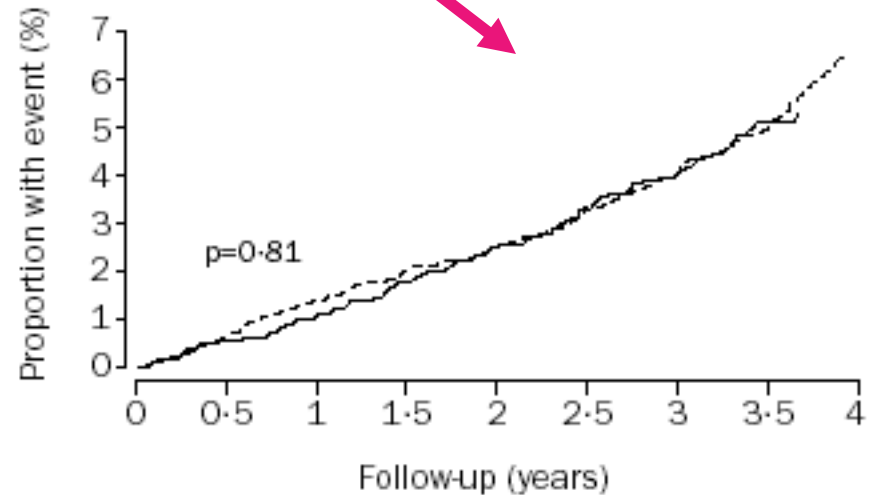
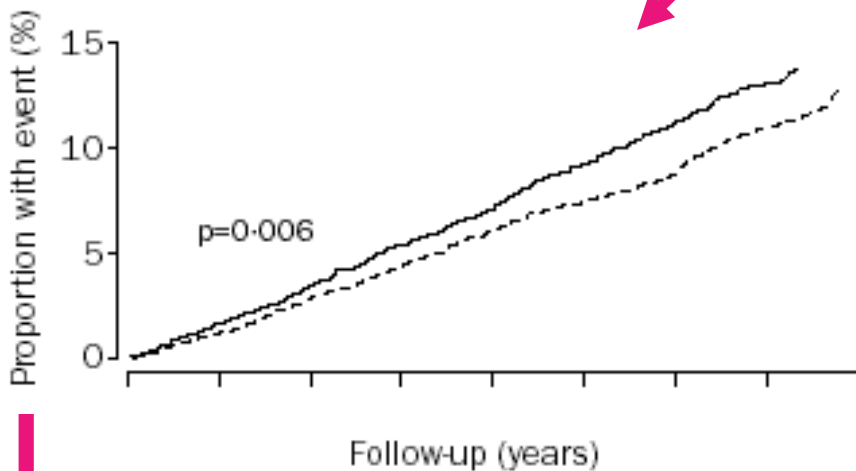
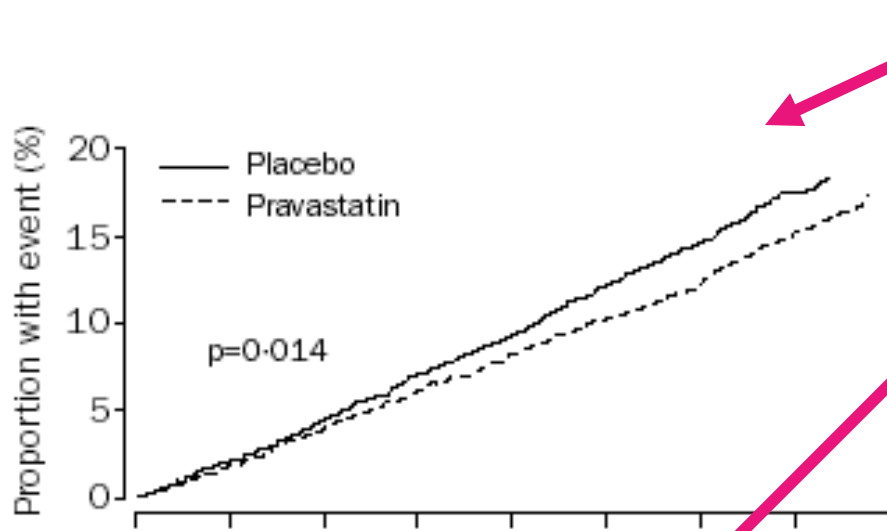
21%

20%

statin prescription

Allen Maycock CA et al, JACC 2002; 40: 1777-85

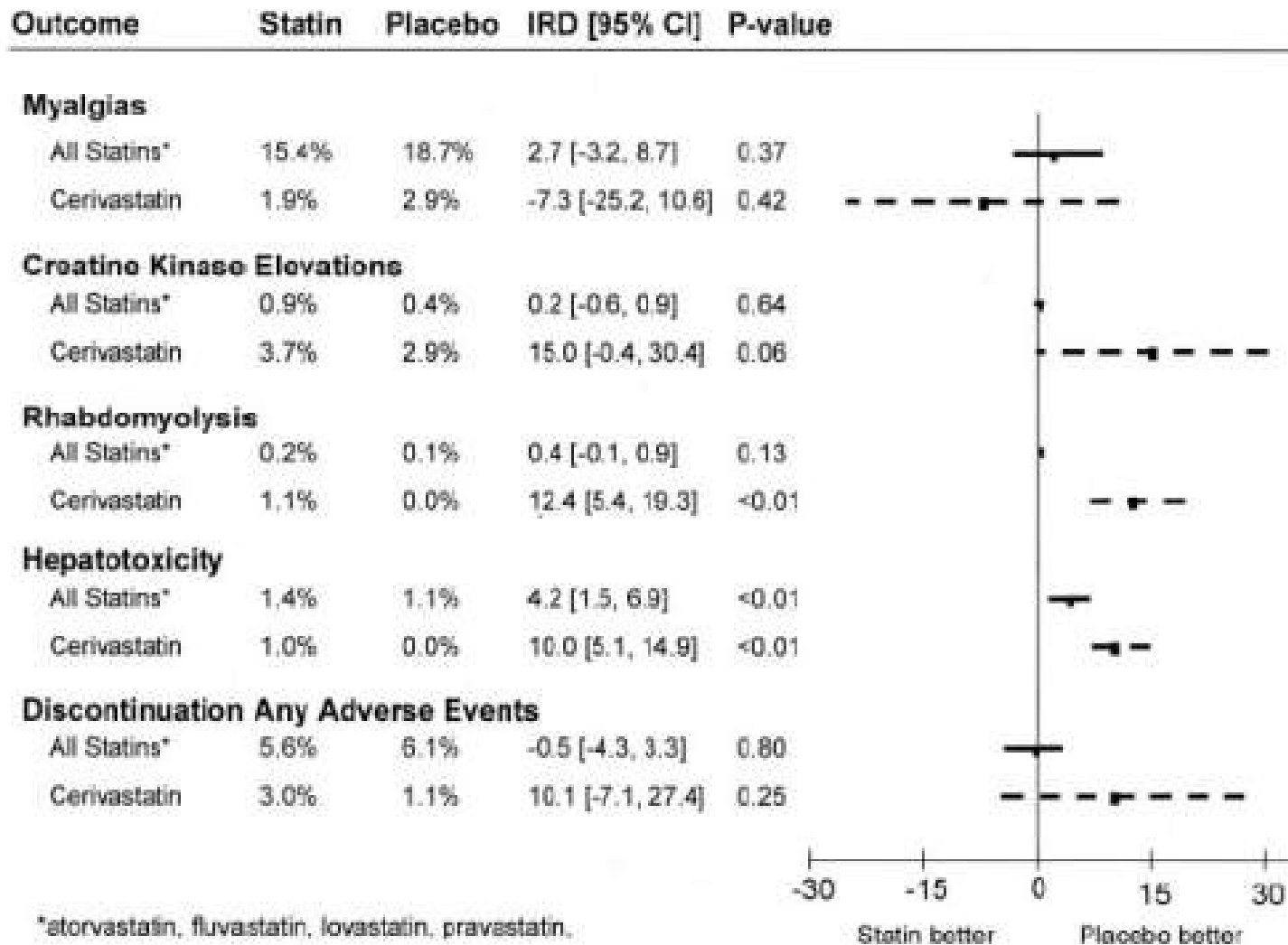
PROSPER : évolution et objectifs



FDA Reports of Rhabdomyolysis

Drugs	No. of Reports	Reports of Rhabdomyolysis Due to Drug
Cerivastatin	1899	56.9%
Simvastatin	612	18.3%
Atorvastatin	383	11.5%
Pravastatin	243	7.3%
Lovastatin	147	4.4%
Fluvastatin	55	1.6%
Total	3339	100%

Risk difference by FDA-approved statins



*atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin,
rosuvastatin, simvastatin

Concomitant Medications increasing Risk of Statin-associated Myopathy

- *Fibric acid derivatives, especially gemfibrozil*
- *Niacin*
- *Cyclosporine*
- *Azole antifungals*
- *Macrolide antibiotics*
- *HIV protease inhibitors*
- *Nefazodone*
- *Verapamil and diltiazem*
- *Amiodarone*
- *Grapefruit juice, >1 qt/d*

