

Les statines à l'épreuve du temps

Alexandre Fredenrich
CHU Pasteur, Nice

Journées d'actualités
Thérapeutiques
ACCA
Mars 2013



Liens d'intérêt

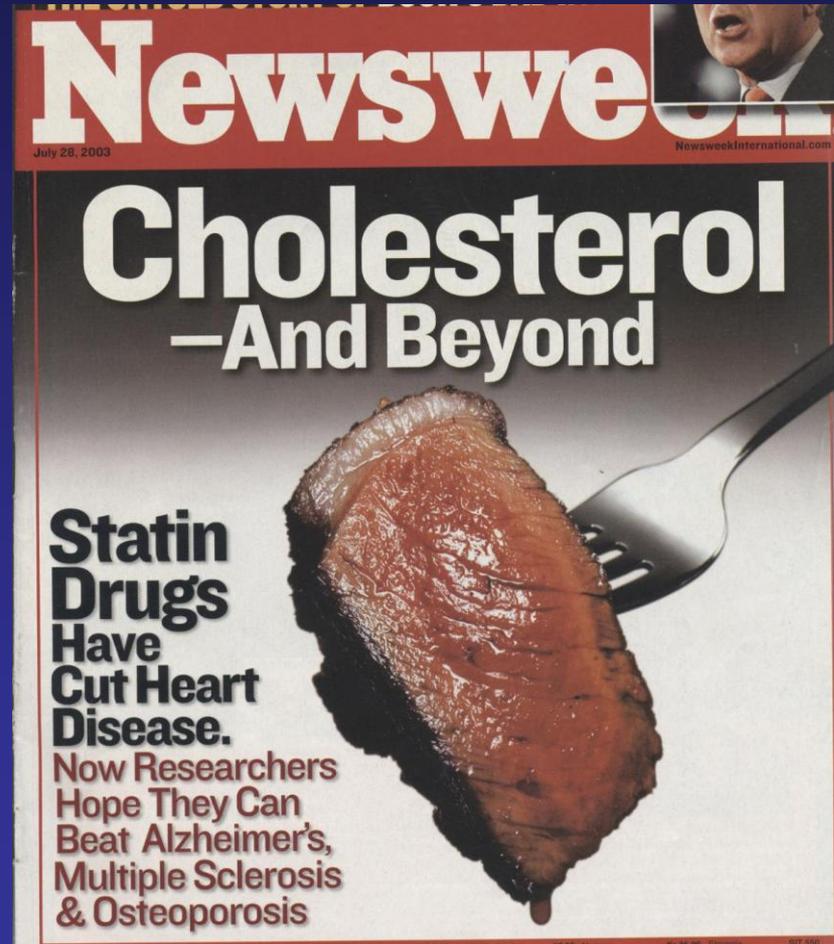
Conférences, EPU, congrès médicaux avec participation de toutes les firmes commercialisant des statines, en particulier : Astra-BMS, MSD-Schering, Novartis, Sanofi

Conflit d'intérêt



Les statines à l'épreuve du temps

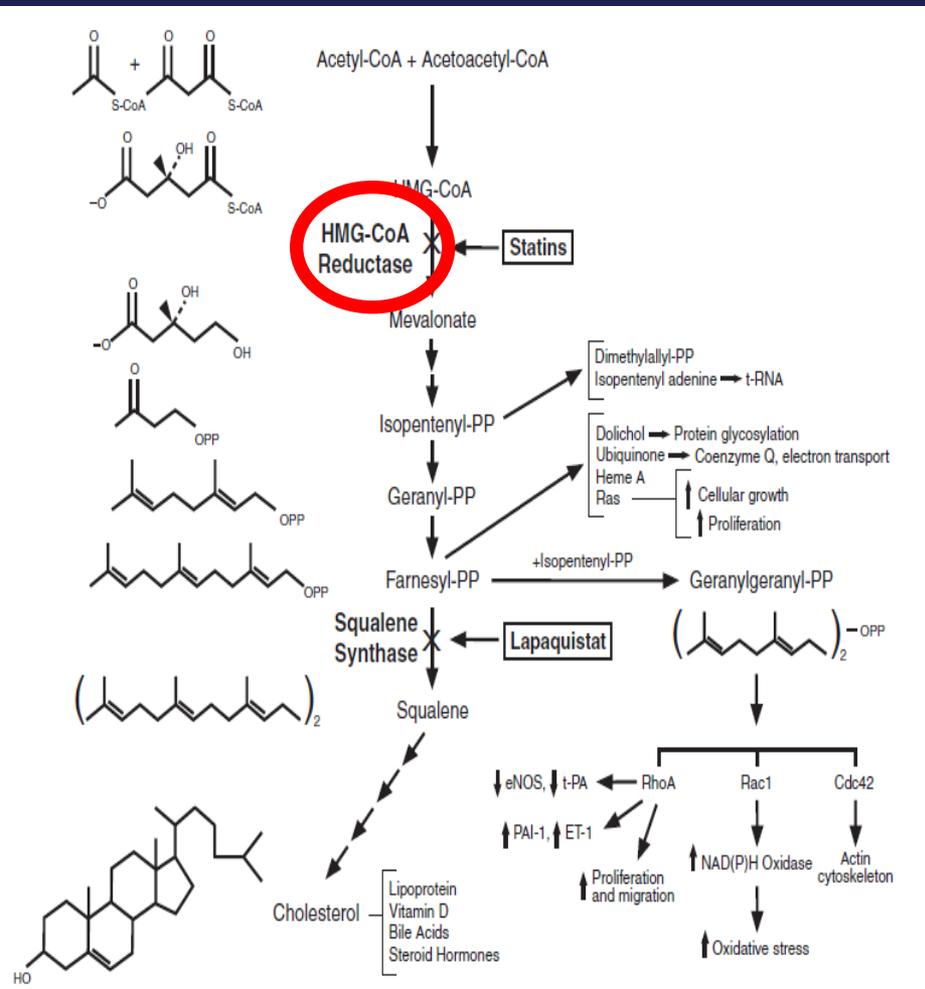
- Le passé
- Le présent
- L'avenir



Les statines à l'épreuve du temps

- **Le passé**
- **Le présent**
- **L'avenir**

La découverte (1)



- 1960's : chimiste c/o Sankyo, Japon
- Année sabbatique NY 66-68: travaille sur HMGCAR
- Retour au Japon, étudie > 6000 souches et découvre inhibition HMGCAR par P. Citrinum (1976)
- Composé nommé compactine/mévastatine, actif sur patients japonais FH (baisse LDL 20-40%) (Yamamoto, Atherosclerosis 1980)

La découverte (2)



Akira Endo, Ph.D.

- 1976: MSD signe accord avec Sankyo pour obtenir compactine
- 1978: découverte par MSD d'un composé similaire, la mévinoline (renommée lovastatine)
- 1980 : premiers essais cliniques lovastatine
- Rumeurs sur tumeurs provoquées par compactine chez le chien → arrêt développement lovastatine
- Tumeurs infirmées : reprise et approbation lovastatine / FDA en 1987 (Mévacor*)

La découverte (3)



- 1970's: découvrent que les patients FH manquent de récepteurs LDL à la surface des cellules
- Puis découvrent le feed-back par lequel la captation de LDL par son récepteur diminue la biosynthèse de cholestérol
- Les patients FH répondent donc à leur absence de récepteurs par une synthèse massive de cholestérol via l'HMGCoAR

Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein

Prix Nobel Médecine 1985

La découverte (3)



Akira Endo, Ph.D.

+



= ère des statines

Essais Cliniques années 90 (baisse du LDL)

NPT

12

4S

Coronariens / LDL élevé

30

LIPID

Coronariens / LDL
moyennement élevé

34

CARE

Coronariens / LDL peu
élevé

46

WOSCOPS

Non Coronariens / LDL
élevé

50

AF/TexCAPS

Non Coronariens / LDL
moyennement élevé

Risque absolu

Population à risque

POPULATION

☞ Sujets devant arrêter de fumer pour sauver une vie = 13 !

Essais : les différentes stratégies

- **Statines vs placebo**
 - **Simvastatine**
 - HPS
 - 4S
 - **Pravastatine**
 - ALLHAT-LLT
 - CARE
 - LIPID
 - MEGA
 - PROSPER
 - WOSCOPS
 - **Fluvastatine**
 - ALERT
 - LIPS
 - **Lovastatine**
 - AFCAPS/TEXCAPS
 - **Atorvastatine**
 - ASCOT-LLA
 - ASPEN
 - CARDS
 - MIRACL
 - SPARCL
 - 4D
 - **Rosuvastatine**
 - JUPITER
 - CORONA
 - GISSI-HF
 - AURORA
- **Comparaison de stratégies thérapeutiques**
 - A to Z
 - IDEAL
 - PROVE-IT
 - TNT

Les statines à l'épreuve du temps

- Le passé
- **Le présent**
- L'avenir

Principaux enseignements de ces essais

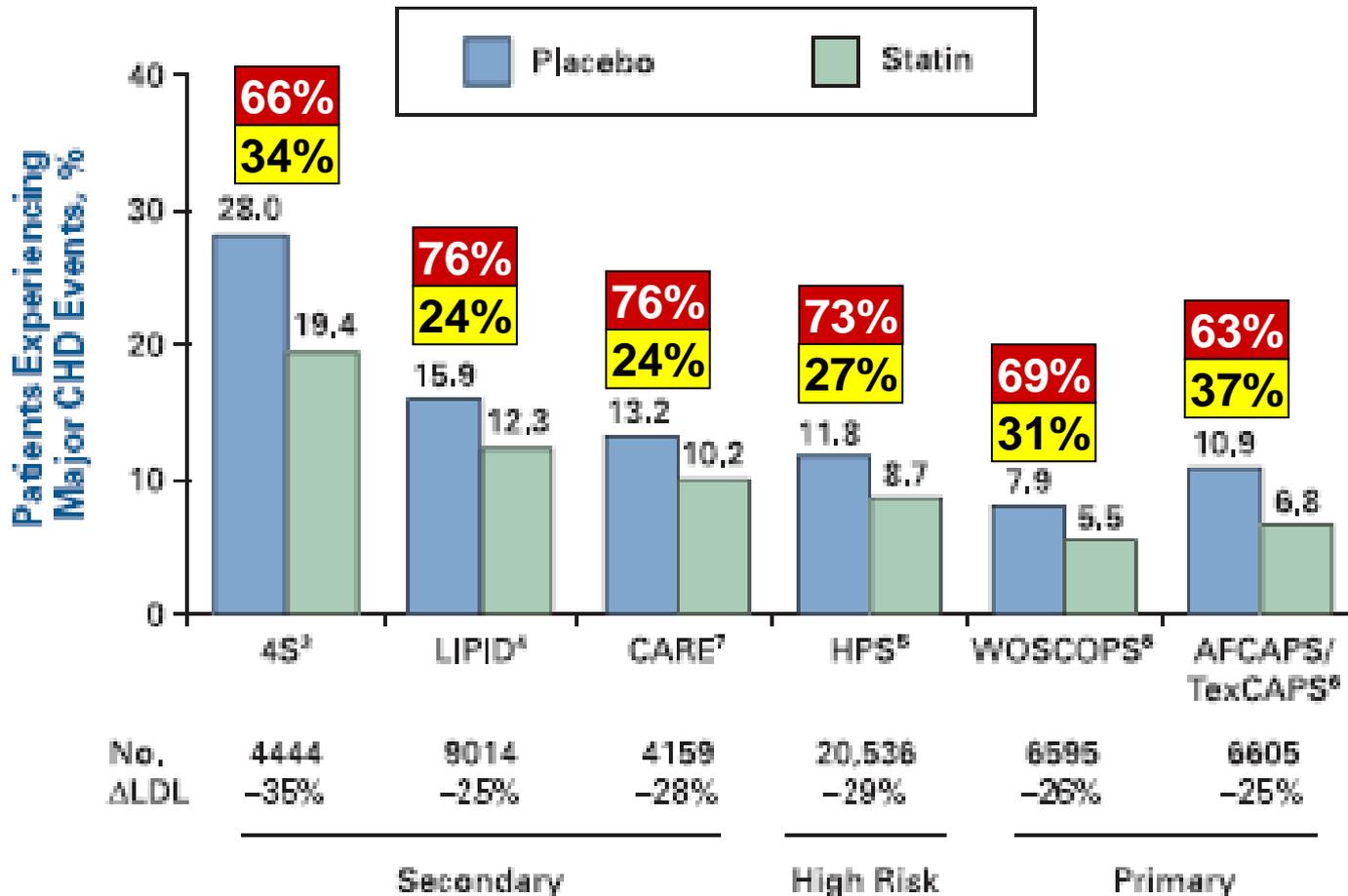
- 1. La prévention Il s'adresse aux patients avec**
 - ATCD coronaires (4S, CARE, LIPID, HPS)
 - Ou autres : AVC, AIT, AOMI (HPS, SPARCL)
- 2. Le bénéfice n'est pas seulement coronaire (HPS, ASCOT-LLA, CARDS, JUPITER)**
- 3. Différentes catégories de patients sont bénéficiaires**
 - Sujets âgés de 70 à 80 ans (PROSPER, HPS)
 - Femme ménopausée (SPARCL)
 - Diabétiques avec ou sans ATCD CV (CARDS, HPS)
 - Hypertendus (ASCOT-LLA), ou ayant eu PTCA (LIPS)
- 4. Les patients ayant fait un SCA doivent bénéficier du TRT préventif au décours de l'accident aigu (PROVE-IT, MIRACL)**

Les questions en suspens

- **Le risque résiduel**
- **Le diabète iatrogène**
- **Le risque de cancer**
- **Les effets secondaires**

Réduction du risque de coronaropathie par réduction du C-LDL

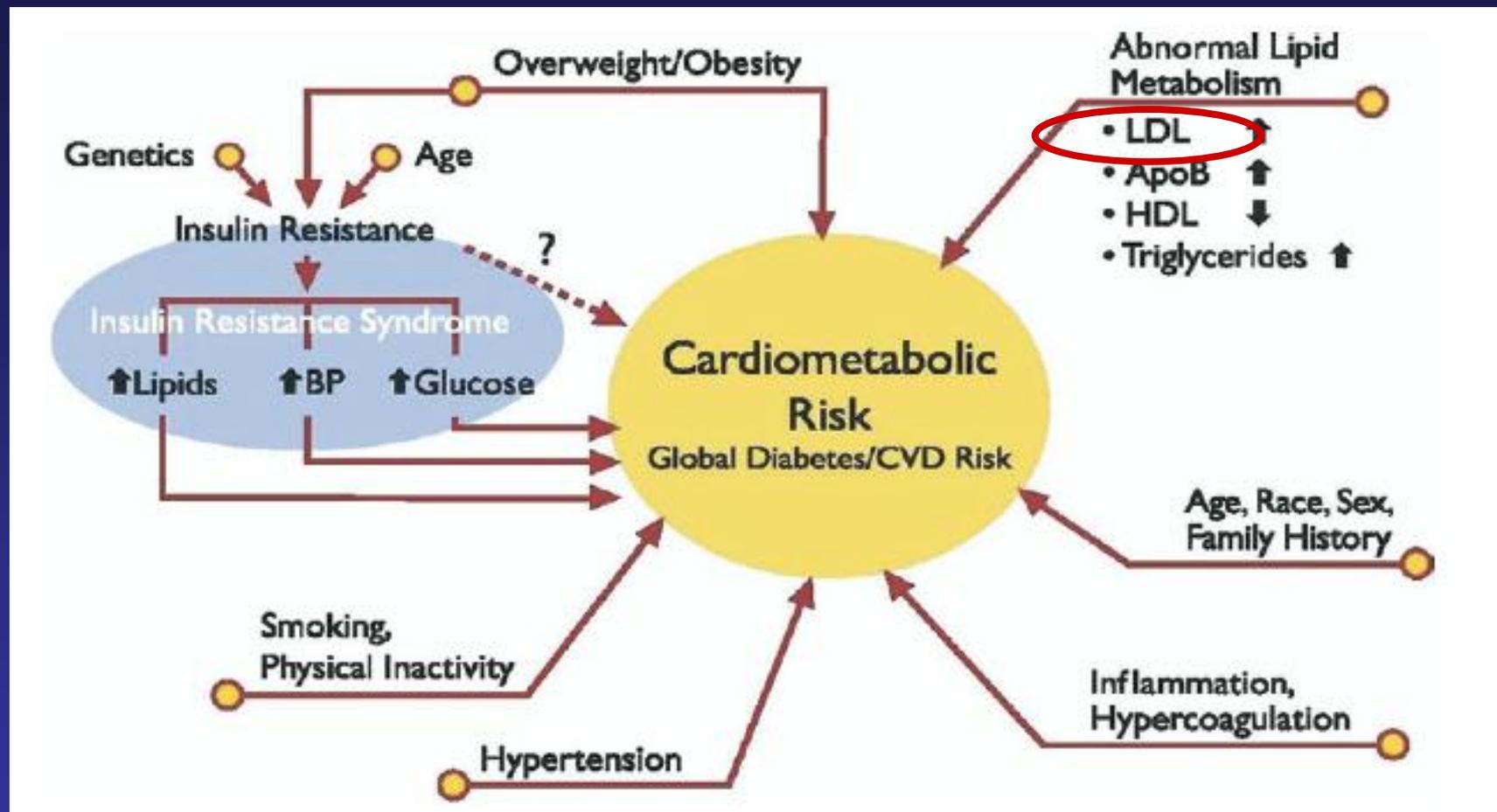
■ Figure 1. Residual CVD Risk After Statin Therapy



Risque résiduel
« moyen » 67%

RRR « moyen »
33%

Les facteurs du risque cardio-métabolique



Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk: Consensus Conference Report From the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation

John D. Brunzell, Michael Davidson, Curt D. Furberg, Ronald B. Goldberg, Barbara V. Howard, James H. Stein, and Joseph L. Witztum

J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51;1512-1524; originally published online Mar 27, 2008;



LDL (ApoB ?)

HDL/TG

CRP

HCy

Lp(a)

IL-6

Cystatine C

LpPLA2

NT-proBNP

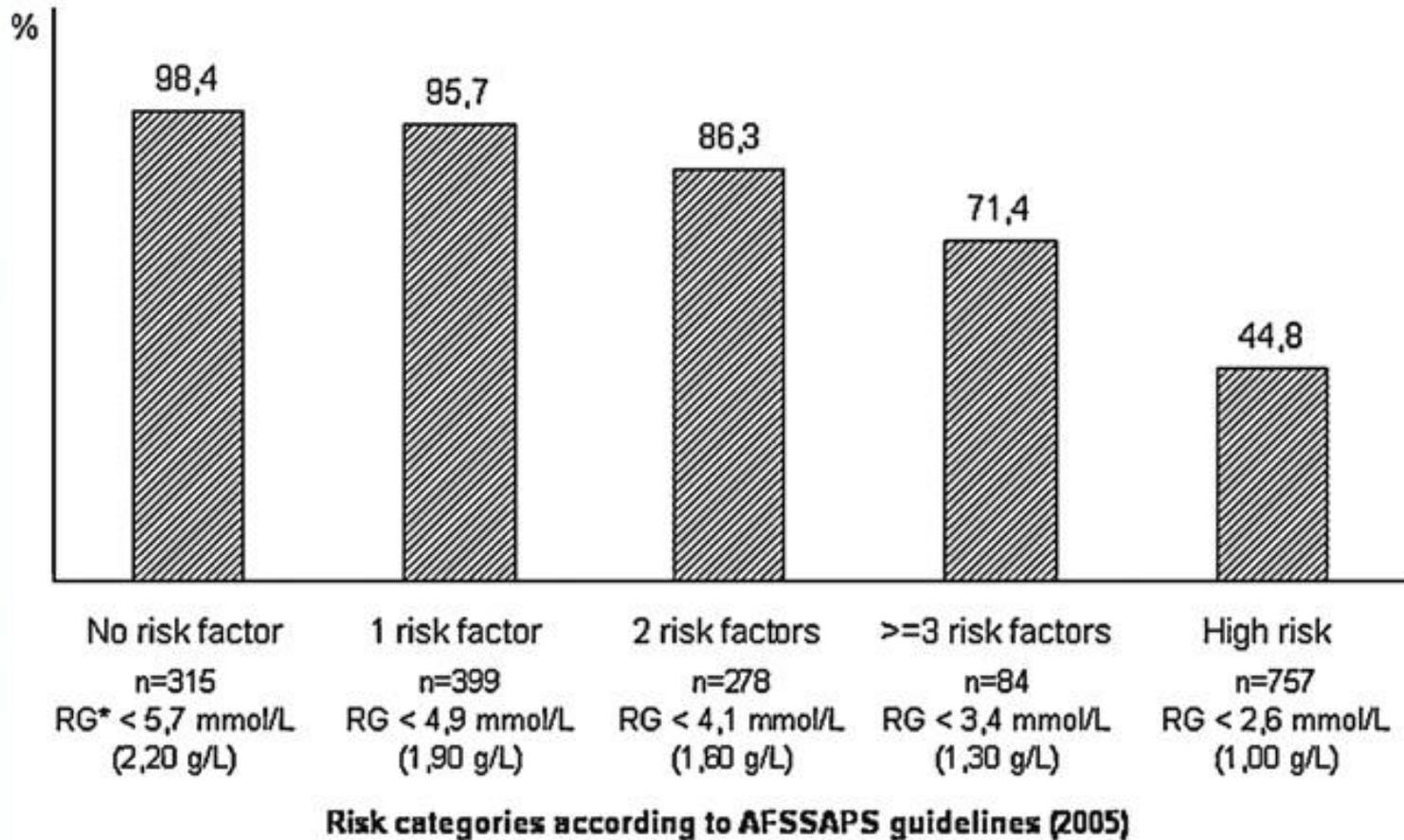
Vit D

...

Principaux résultats des études EUROASPIRE

	EUROASPIRE I (n = 3180)	EUROASPIRE II (n = 2975)	EUROASPIRE III (n = 2392)	p
Age, ans	59	59	60	ns
Années de l'étude	1995-1996	1999-2000	2006-2007	
% d'angioplastie	25,6	27,8	49,8	< 0,05
Tabac, %	20,3	21,2	18,2	0,64
Obésité, %	25,0	32,6	38,0	0,006
Obésité abdominale, %	42,2	53,0	54,9	< 0,0001
PA élevée, %	58,1	58,3	60,9	0,79
Cholestérol total élevé, %	94,5	74,7	46,2	< 0,0001
C-LDL élevé, %	96,4	78,1	47,5	< 0,001
Diabète, %	17,4	20,1	28,0	0,004
Antiplaquettaires, %	80,8	83,6	93,2	< 0,0001
Bêtabloquants, %	56,0	69,0	85,5	< 0,0001
IEC/ARA2, %	31,0	49,2	74,5	< 0,0001
Statines, %	18,1	57,3	87,0	< 0,0001

Wood DA et coll. Clinical reality of coronary prevention in Europe:
A comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys. Abst. 316.
Hot Line I, ESC 2007, Vienne, Autriche



* RG: recommended goal for LDL-cholesterol (mmol/L or g/L) according to guidelines

Figure 1. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals according to the 2005 Afssaps guidelines, by risk category.

Méta-analyse décrivant le lien entre statines à dose élevée ou modérée sur la survenue de diabète ou de premier événement CV majeur

Risque majoré si :

- Sexe féminin
- Syndrome métabolique
- Statines + puissantes
- Fortes doses

Apparition de diabète

	Cas/Total, Nb. (%)		OR (IC 95%)
	Dose élevée	Dose modérée	
PROVE-IT-TIMI 22, 2004	101/1 707 (5,9)	99/1 688 (5,9)	1,01 (0,76-1,34)
A to Z, 2004	65/1 768 (3,7)	47/1 736 (2,7)	1,37 (0,94-2,01)
TNT, 2005	418/3 798 (11,0)	358/3 797 (9,4)	1,19 (1,02-1,37)
IDEAL, 2005	240/3 737 (6,4)	209/3 724 (5,6)	1,15 (0,95-1,35)
SEARCH, 2010	625/5 398 (11,6)	587/5 399 (10,9)	1,07 (0,95-1,21)
Odds ratio poolés	1 449/16 408 (8,8)	1 300/16 344 (8,0)	1,12 (1,04-1,22)

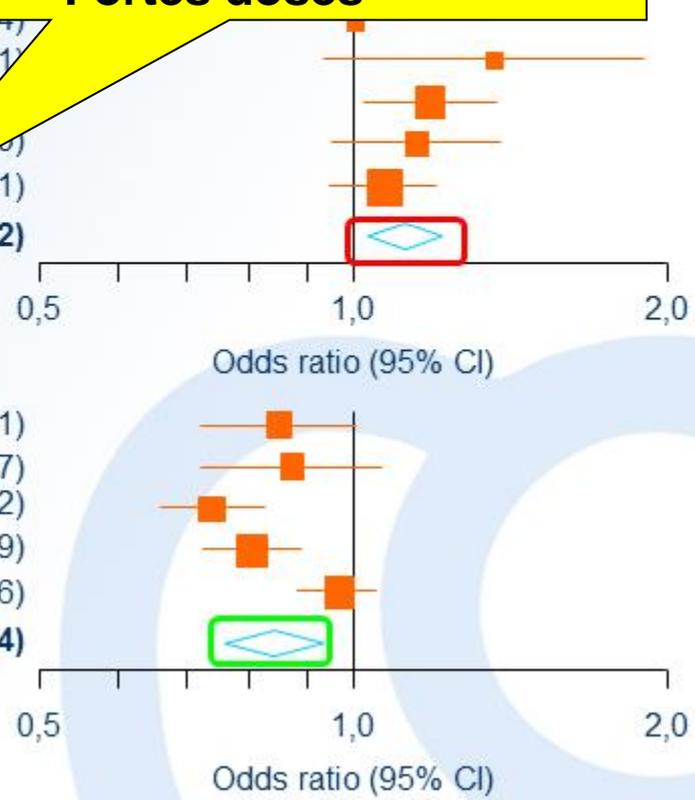
Hétérogénéité : $I^2 = 0\%$; $p = 0,60$

Événement CV

PROVE-IT-TIMI 22, 2004	315/1 707 (18,4)	355/1 688 (21,0)	0,85 (0,72-1,01)
A to Z, 2004	212/1 768 (12,0)	234/1 736 (13,5)	0,87 (0,72-1,07)
TNT, 2005	647/3 798 (17,0)	830/3 797 (21,9)	0,73 (0,65-0,82)
IDEAL, 2005	776/3 737 (20,8)	917/3 724 (24,6)	0,80 (0,72-0,89)
SEARCH, 2010	1 184/5 398 (21,9)	1 214 (5 399 (22,5)	0,97 (0,88-1,06)
Odds ratio poolés	3 134/16 408 (19,1)	3 550/16 344 (21,7)	0,84 (0,75-0,94)

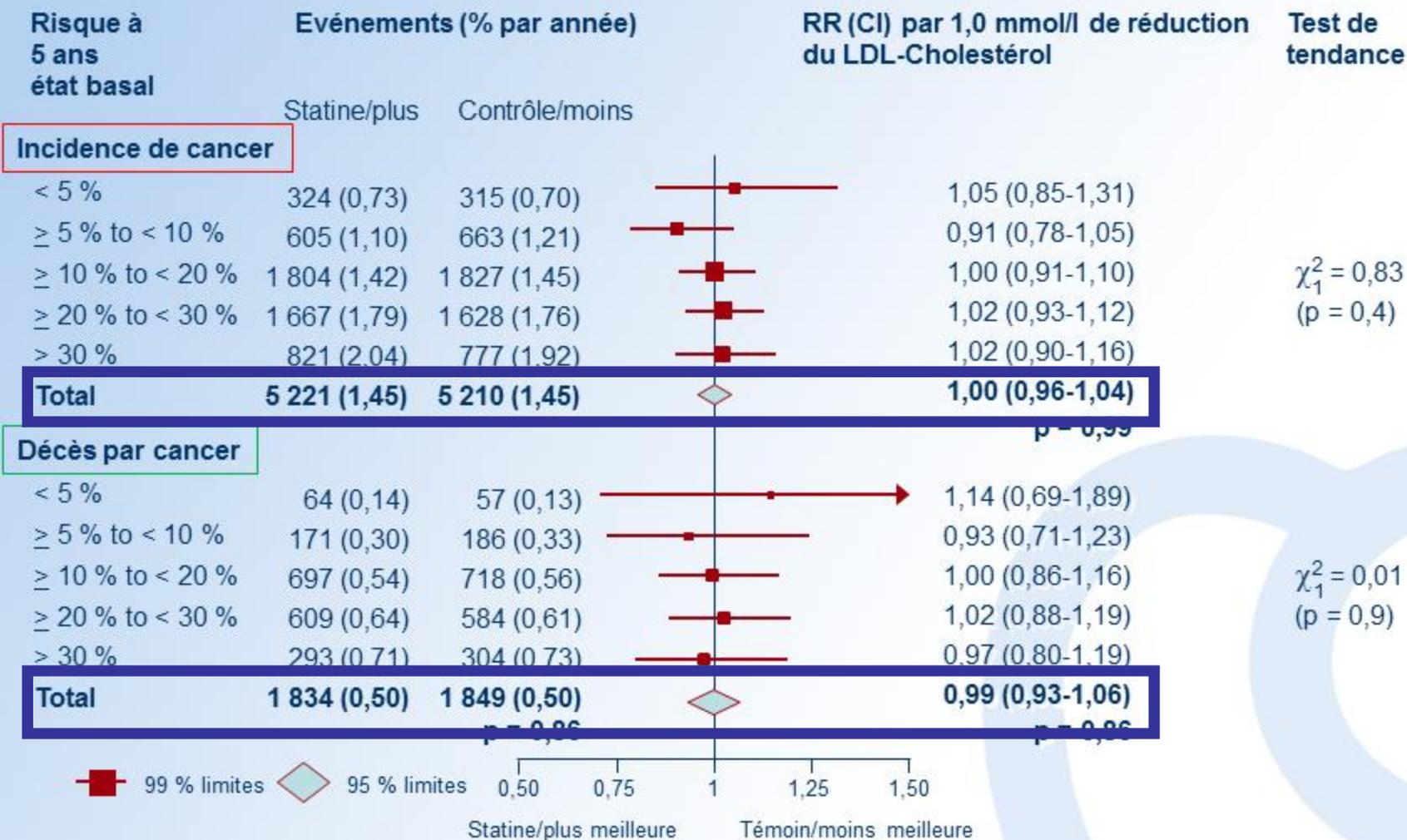
Hétérogénéité: $I^2 = 74\%$; $p = 0,004$

(par an) **NNT** **155 pour événements CV**
 NNH **498 pour apparition de diabète**



Méta-analyse sur les statines

Effets sur le risque de cancer en fonction du niveau de risque



Les effets secondaires (musculaires)

- Définitions
 - myalgies, myosite, rhabdomyolyse ... [clinique, CPK (dosage !), rein]
- Fréquence
 - RCT : # 5%... Vie réelle : 10-20 % !
- Facteurs de risque
 - Liés au patient (comorbidités, génétique)
 - Liés à la statine (pharmacocinétique, interactions)

Table 2. Pharmacologic characteristics of statins.

	Lovastatin	pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
CYP pathway	CYP3A4	None*	CYP3A4 CYP3A5	CYP2C9 CYP3A4 (minor)	CYP3A4	CYP2C9 (< 10%) CYP2C19 (minor)	Glucuronidation [‡] CYP2C9 (minor) CYP3A4 (minor)
Bioavailability	< 5	18	< 5	19 – 29	12	20	51%
Absorption%	30	34	60 – 80	98	30	Rapid	50%
Lipophilicity	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Half-life (h)	2.9	1.3 – 2.8	2 – 3	0.5 – 2.3	15 – 30	15 – 30	8 – 12
Urinary excretion (%)	10	20	13	5	2	10	15%
Fecal Excretion (%)	83	70	58	95	98	90	79%

Adapted with modification from Harper and Jacobson [20].

*Pravastatin is metabolized by sulfation.

[‡]Pitavastatin is mainly metabolized by UGT glucuronidation.

Les effets secondaires (musculaires) : CAT

- Utilisation autre statine
 - Peu puissante : fluvastatine ou pravastatine, mais non lipophiles
 - $\frac{1}{2}$ vie longue : atorva. ou rosuvastatine (TLJ, 1j/2 ...)
- Utilisation ézétimibe
 - Alternance statine hydrophile et ézétimibe 1 j/2
- Autres pistes
 - Coenzyme Q10
 - Supplémentation vitamine D
 - Levure rouge riz ??????
- LDL-aphérèses
- Nouveaux hypolipémifiants

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Prava	20%	24%	30%	
Simva	28%	35%	39%	46%
Atorva	37%	43%	48%	51%
Rosuva	46%	52%	55%	



Les statines à l'épreuve du temps

- Le passé
- Le présent
- **L'avenir**

Nouveaux hypoLDLémiants (inhibiteurs de PCSK9)

- **Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9**
- **Enzyme qui se lie au LDLR, accélérant sa dégradation (le précipite vers le lysosome)**
- **Découverte d'une famille avec tableau FH mais sans mutation LDLR ou ApoB : mutation « gain de fonction » du gène PCSK9**
- **3 stratégies d'inhibition**
 - **Anticorps +++**
 - **Nucléotides antisens**
 - **SiRNA = RNA double-brin supprimant l'expression de gènes-cibles**

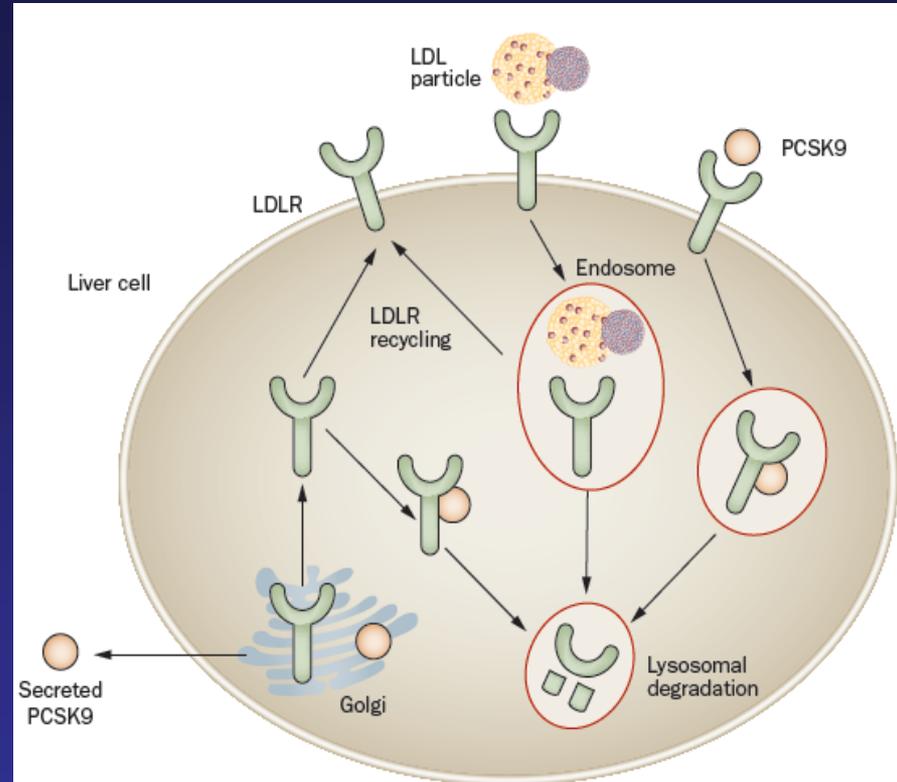
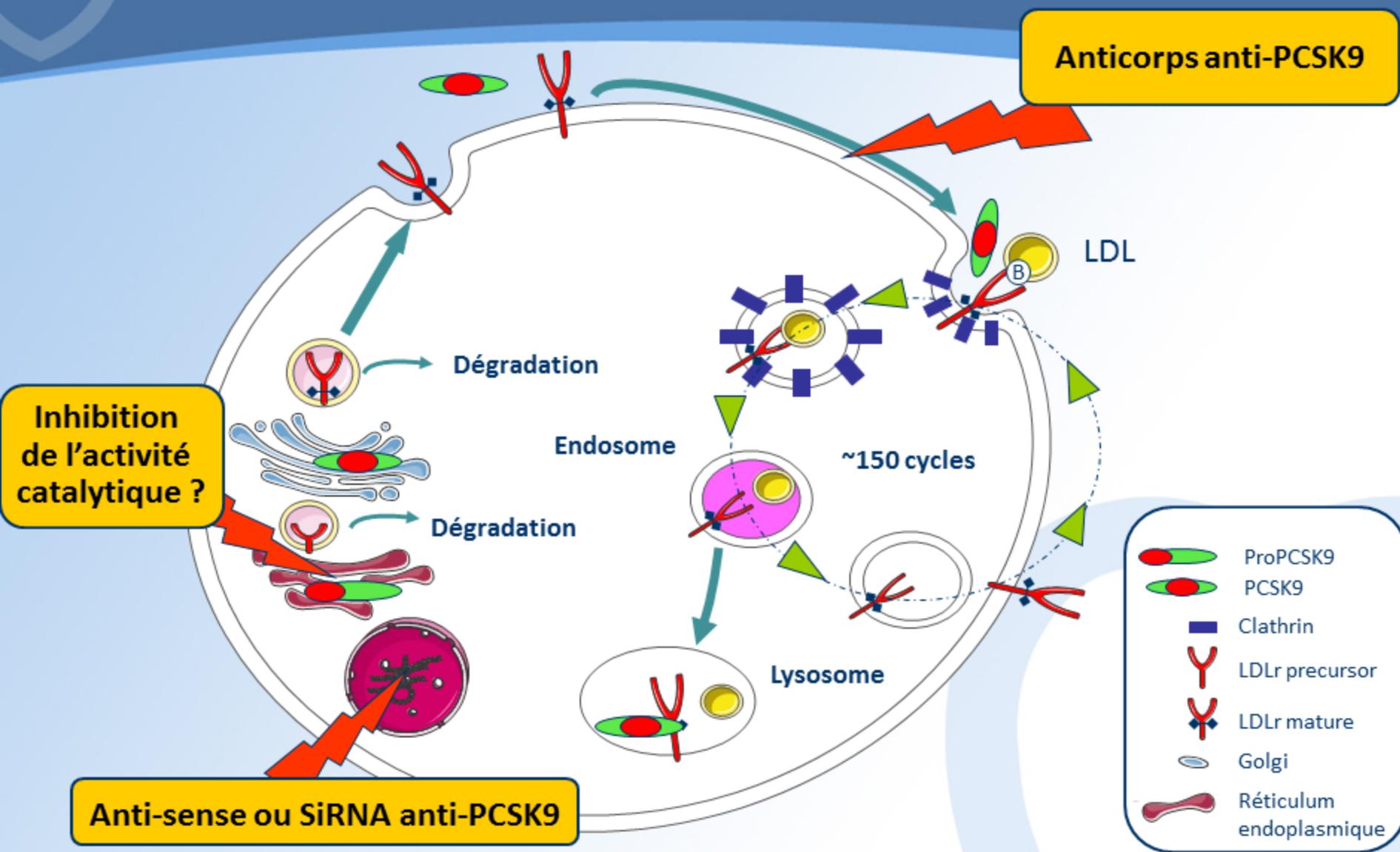


Figure 3 | Mechanisms of PCSK9 action. The PCSK9 protein is thought to act through endogenous and exogenous mechanisms. Exogenously, circulating PCSK9 protein binds to the LDLR. Once internalized into the liver cell, the PCSK9 protein directs the LDLR to the lysosome for degradation. Intrinsically, PCSK9, which is secreted from the Golgi apparatus, binds the LDLR before it reaches the cell surface, leading it to lysosomal degradation. However, the precise mechanisms by which the intrinsic degradation pathway operates are still unknown.⁷⁸ Abbreviations: LDLR, LDL receptor; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Stratégies d'inhibition de PCSK9

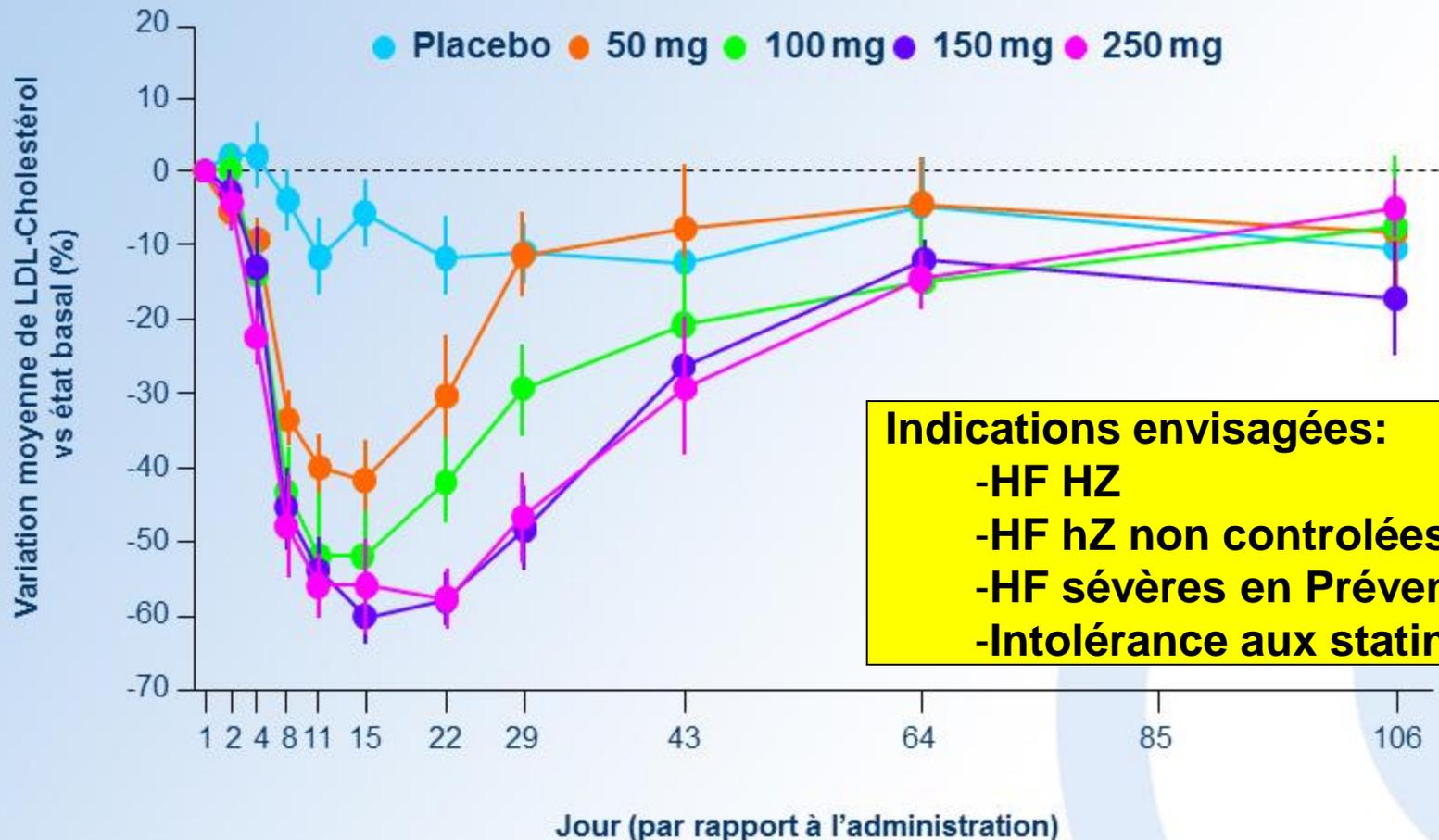


Graham MJ. *J Lipid Res.* 2007;48:763-7.

Frank-Kamenetsky M et al, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:11915-20

Effets d'un anticorps monoclonal à PCSK9 sur le LDL-Cholestérol

Volontaires sains : dose unique administrée en sous-cutanée



Au total

- **Une classe qui fête ses 25 ans**
- **Une révolution dans le TRT des hyperlipidémies**
- **Des médicaments pivots dans la prise en charge de la maladie athéroscléreuse**
- **Mais des questions non résolues ...**
- **Un avenir qui repose sur des associations thérapeutiques**