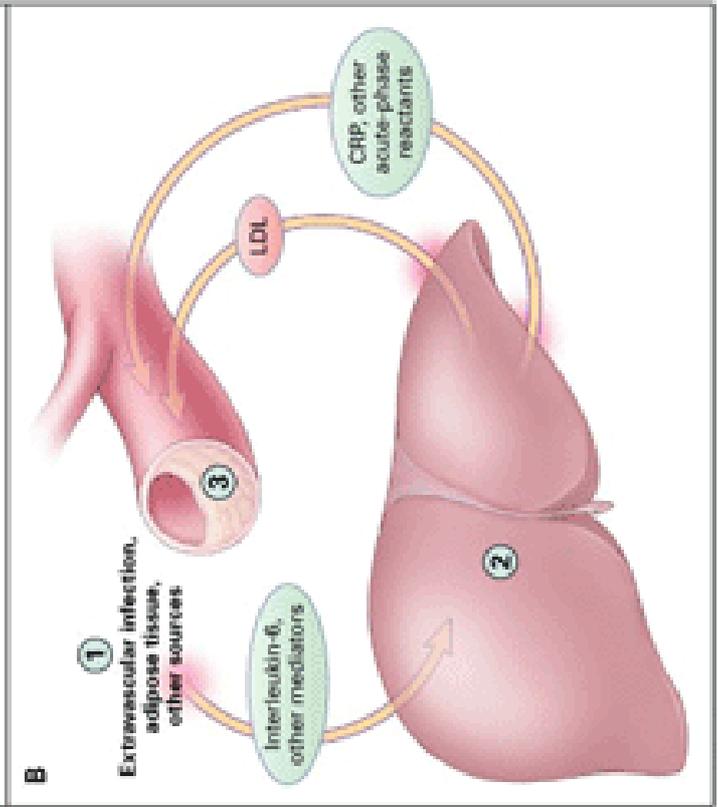
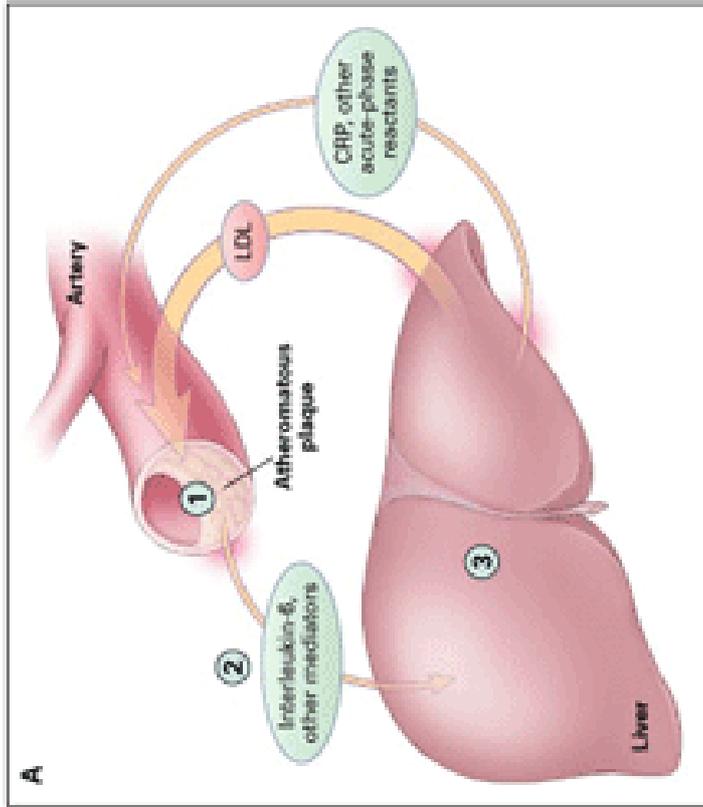


# LDL cholestérol, CRP et athérosclérose

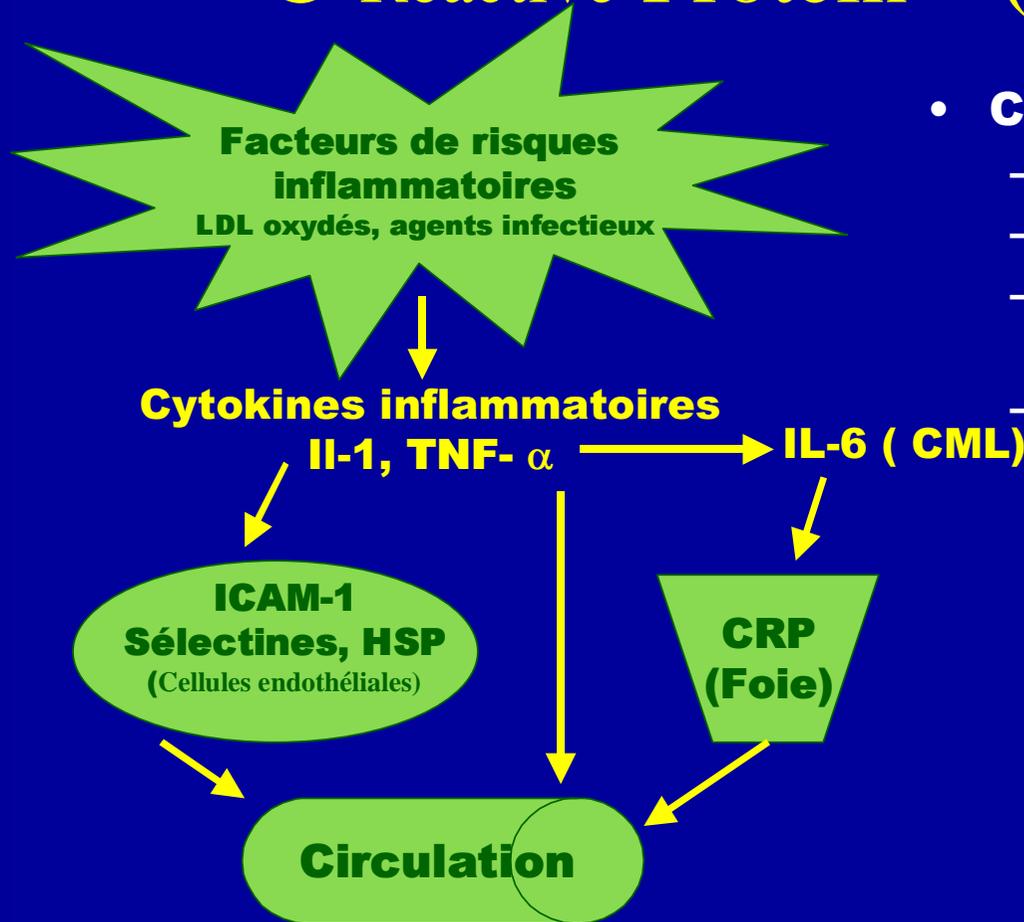
Pierre-louis MICHEL



*Congrès de l' AFLC. Beyrouth 23 – 26 Novembre 2005.*



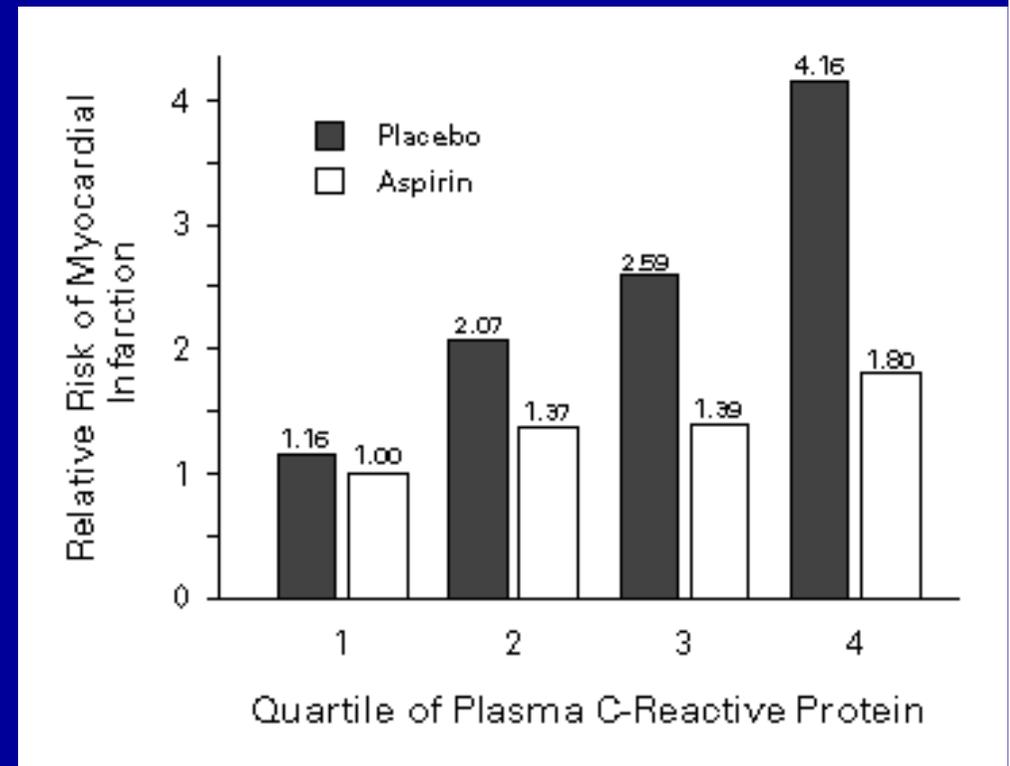
# Qu'est-ce que la « C-Reactive Protein » (CRP) ?



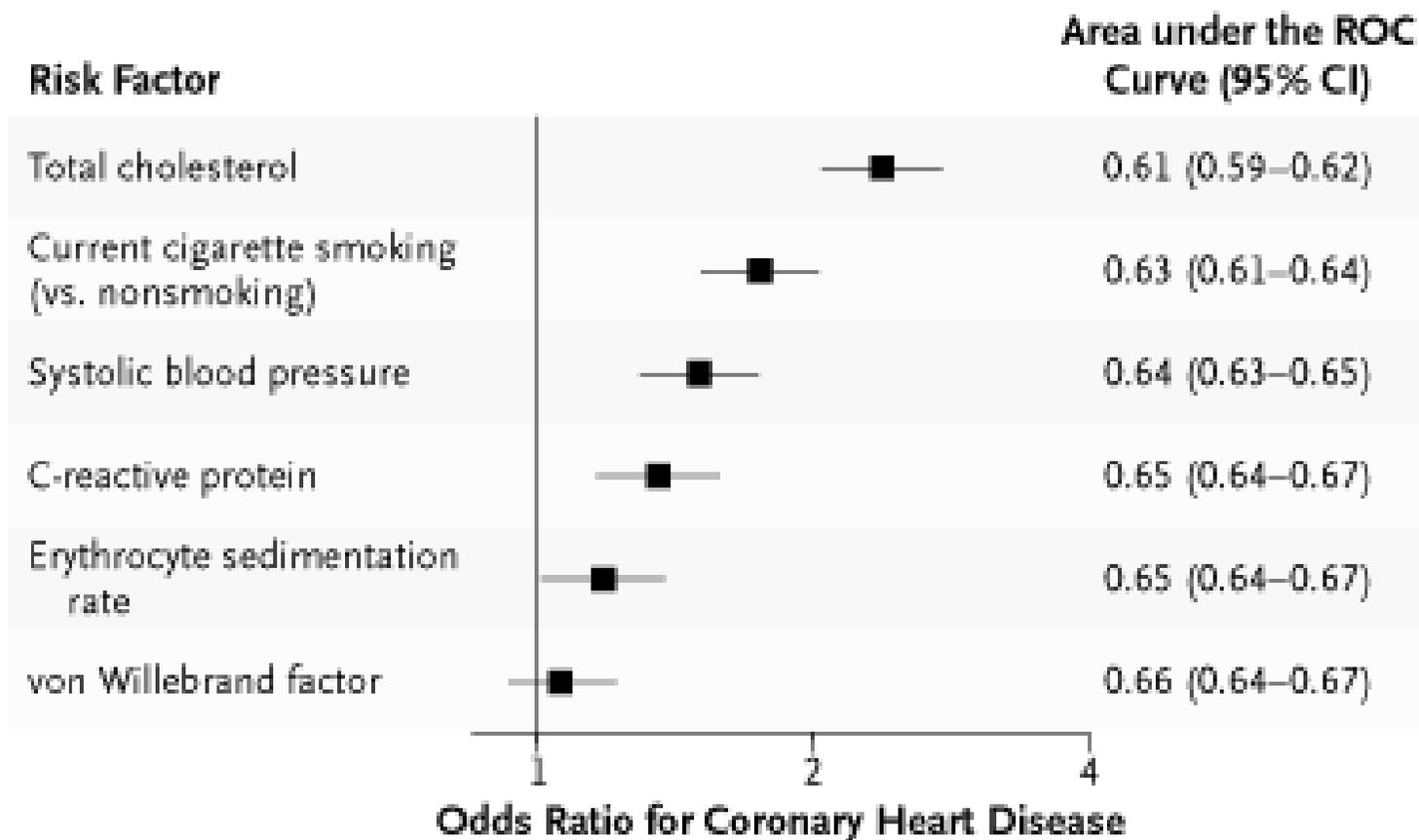
- **C-Reactive Protein**
  - Protéine inflammatoire
  - Production hépatique
  - Induction
    - Cytokine : IL-6
  - Fonction
    - Liaison phospholipides membranaires /phagocytose
    - Induction cytokine et TF
    - Contrôle de l'activation des GB

# Inflammation et risque d' IdM

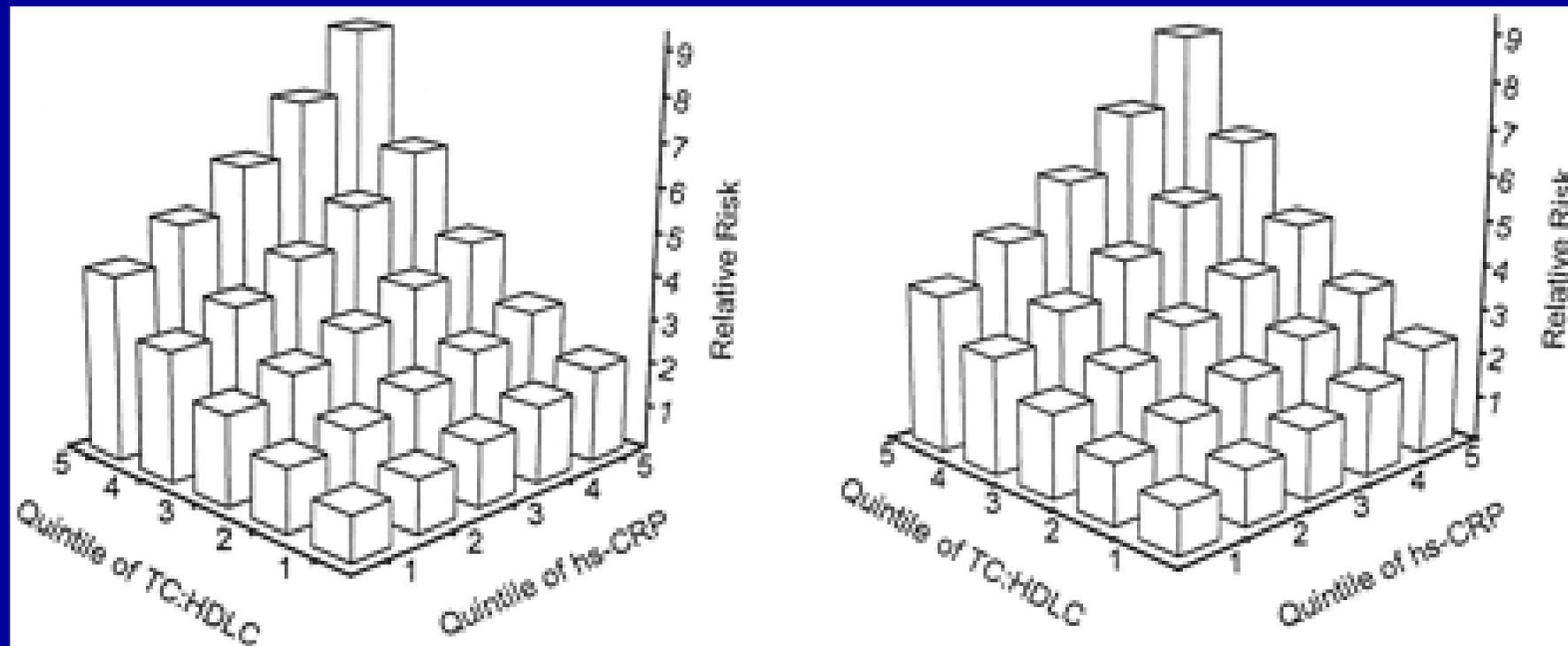
- Mesure du taux de CRP chez 543 participants à la Physicians' Health Study qui ont présentés un IdM, un AVC ou une phlébite et chez 543 témoins qui n'ont pas eu d'événement.
- Etude de l'effet de l'aspirine ( 325 mg 1j/2).



# CRP : marqueur du risque de rupture de plaque



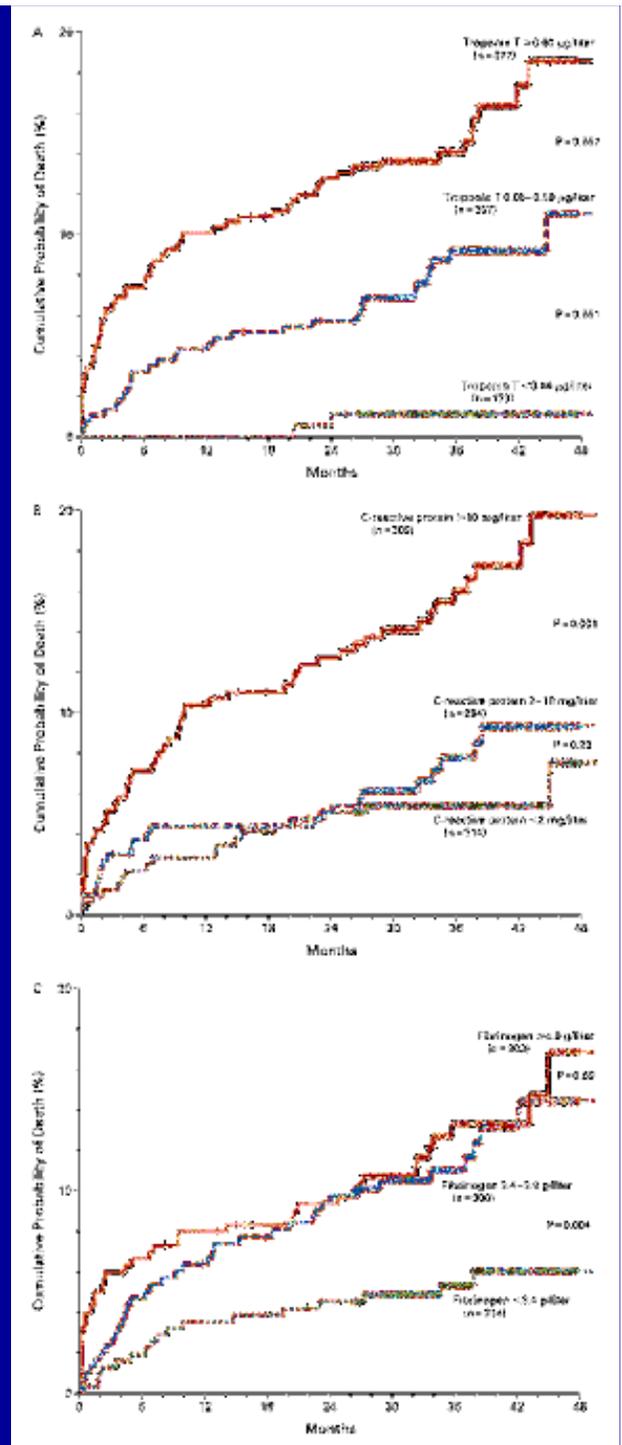
# Interaction entre la CRP et les lipides



# CRP et SCA

- 917 patients de l'étude FRISC ont eu un dosage de troponine T, de CRP et de fibrinogène.
- Suivi moyen 37 mois.
- Étude de la mortalité en fonction des paramètres initiaux.

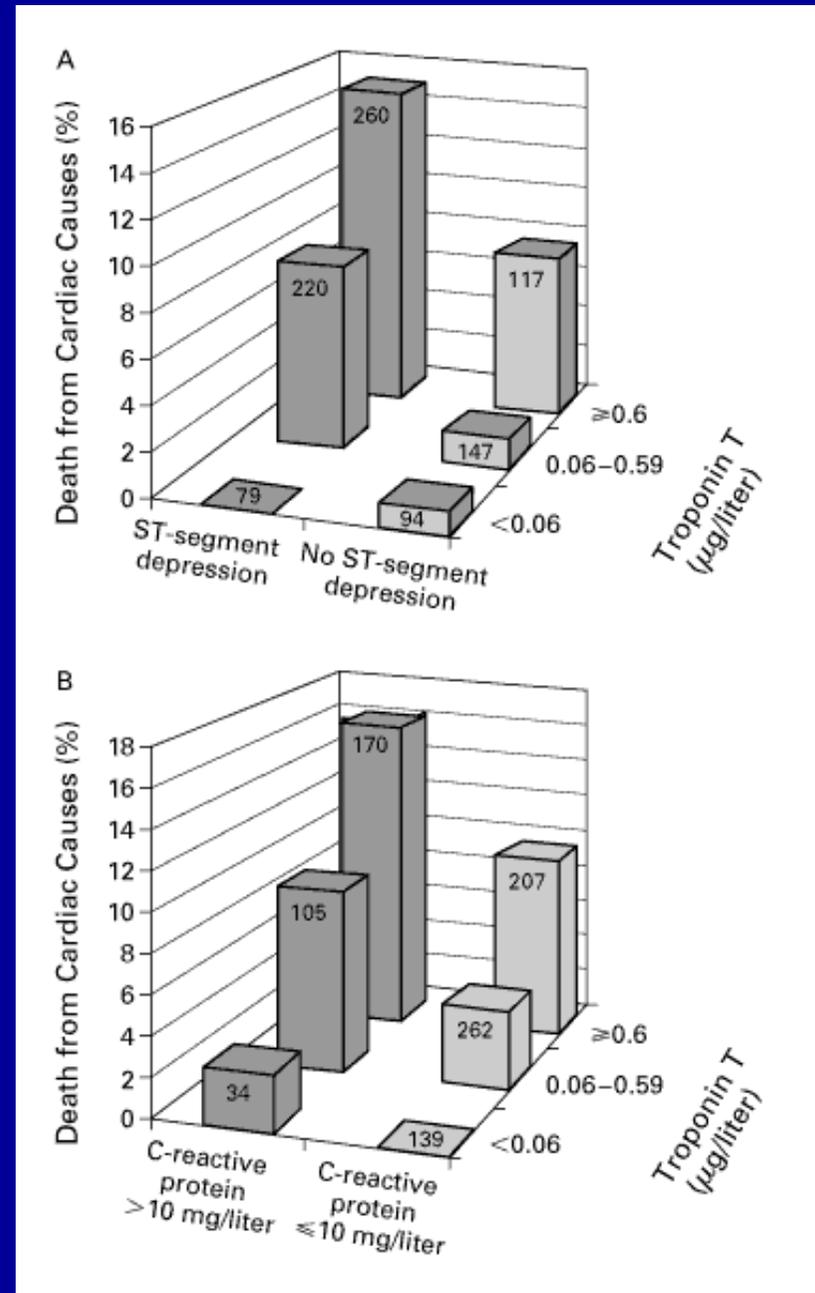
*Lindahl. NEJM. 2000; 343: 1139*



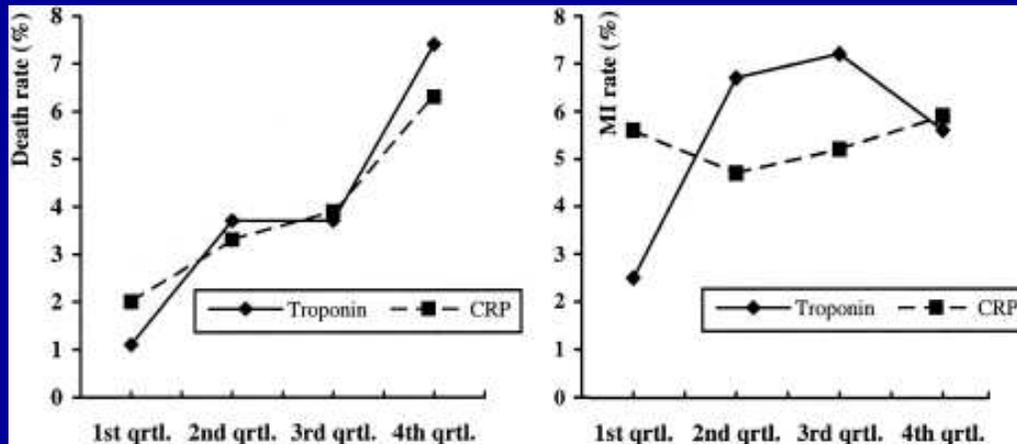
# CRP et SCA

- 917 patients de l'étude FRISC ont eu un dosage de troponine T, de CRP et de fibrinogène.
- Suivi moyen 37 mois.
- Étude de la mortalité en fonction des paramètres initiaux.

*Lindahl. NEJM. 2000; 343: 1139*

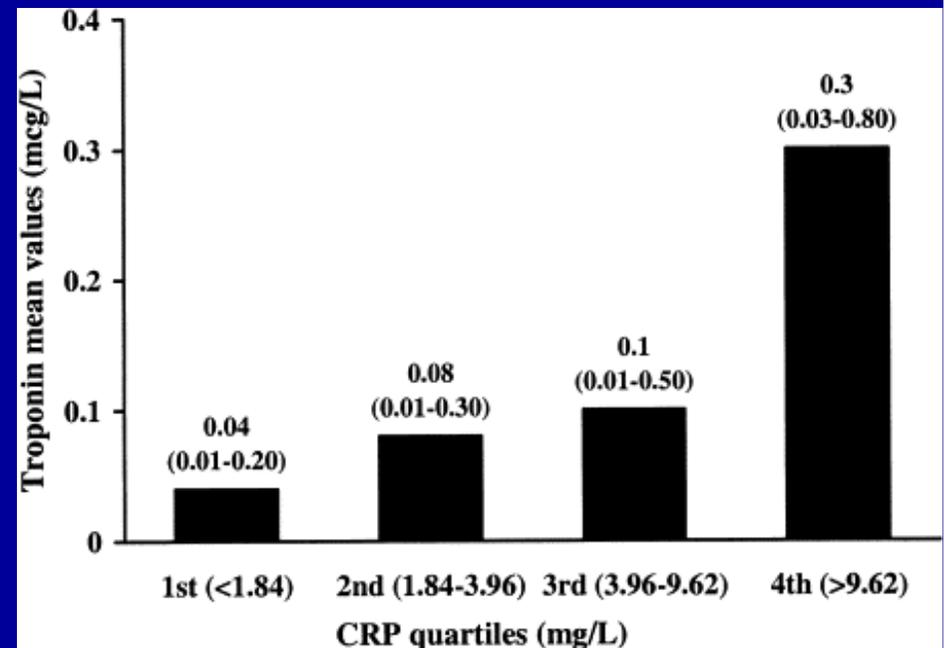


# Augmentation de la CRP dans les SCA: cause ou conséquence

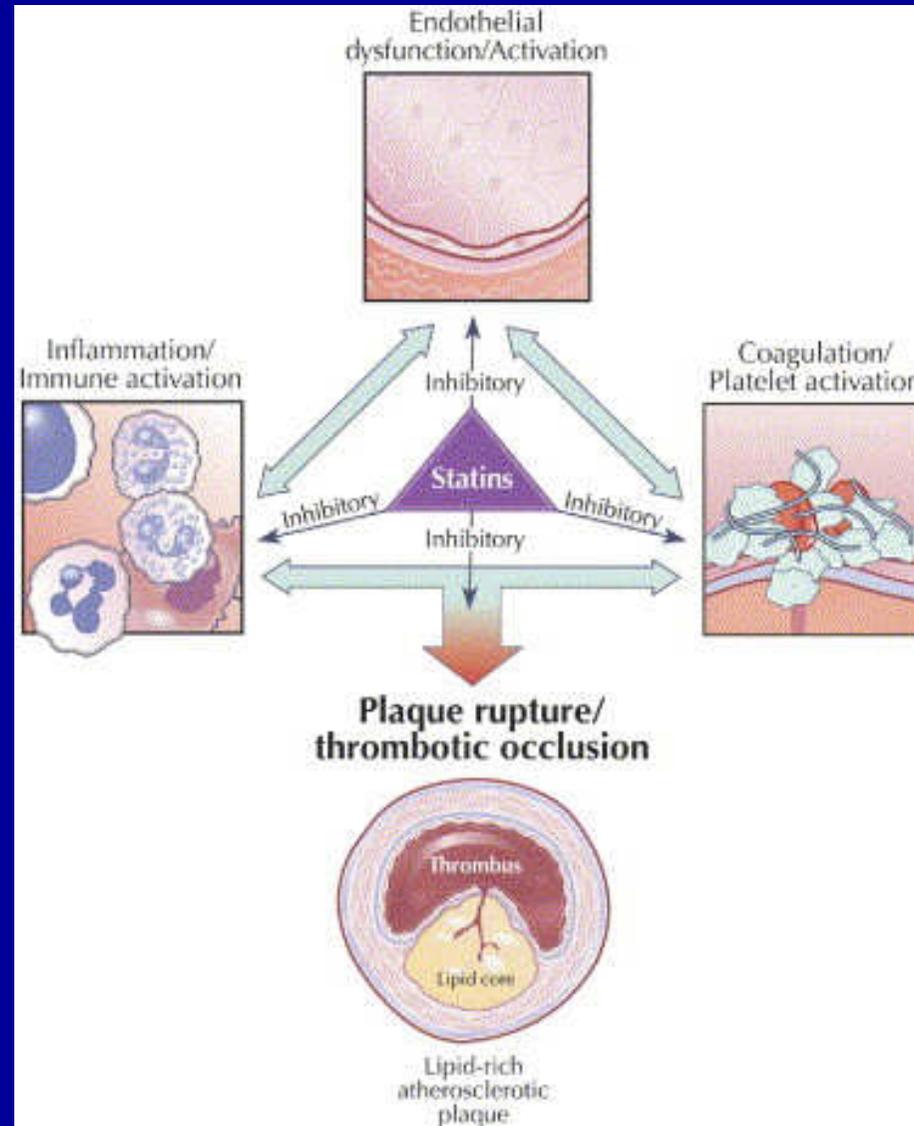


*James. JACC.2003; 41: 916*

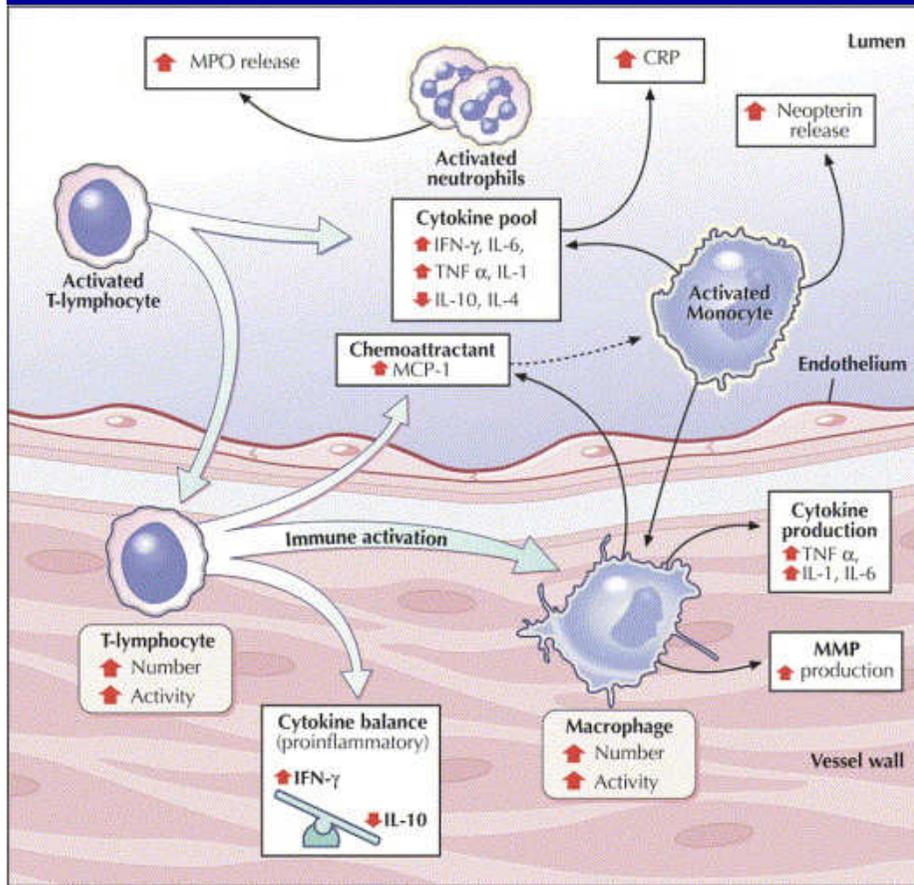
*De Servi. JACC. 2005; 46: 1496*



# Effets pleiotropiques des statines



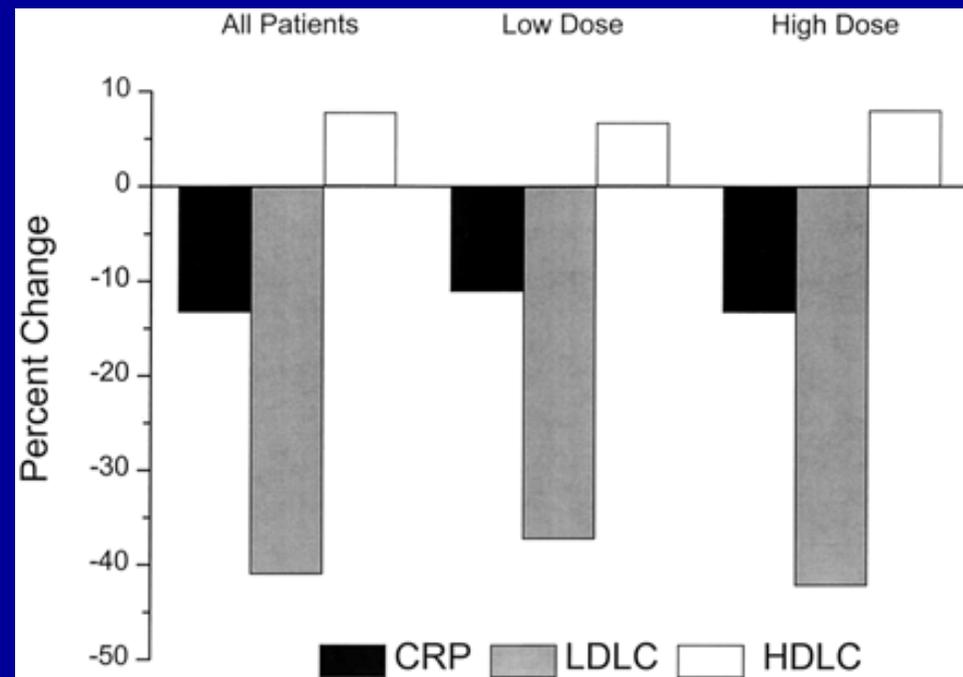
# Statines et inflammation



- Effets anti-inflammatoires indépendants de l'action sur les lipides.
- Diminution du nombre de cellules inflammatoires dans la plaque
- Diminution de la cytotoxicité des T lymphocytes.

# Réduction de la CRP par les statines

- Mesure des taux de CRP, LDL et HDL cholestérol chez 785 patients ayant une hypercholestérolémie avant et 8 semaines après un traitement par de la cerivastatine à 0.4 ou 0.8 mg/j.



*Ridker. Circulation. 2001; 103: 1191*

# Pravastatine et CRP

- Etude PRINCE.
- 1702 sujets sans cardiopathie (prévention primaire) et 1182 patients ayant une cardiopathie ischémique (prévention secondaire) ont eu des dosages de CRP à l'état basal et après intervention.
- En prévention primaire randomisation entre placebo et pravastatine 40mg alors que la statine a été prescrite chez tous les patients pendant 24 semaines

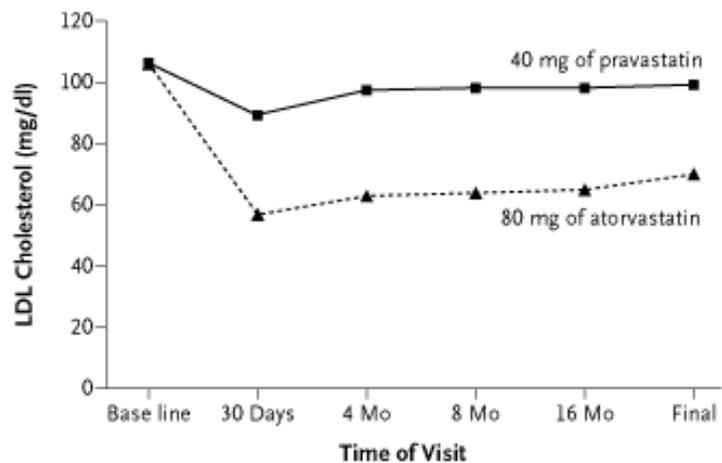
# Pravastatine et CRP

- En prévention primaire, réduction du taux médian de CRP de 16.9% à 24 semaines sans aucune modification dans le groupe placebo.
- Cette réduction a été observée quelque soit le sous-groupe : age, sexe, tabagisme, IMC, bilan lipidique, diabète, usage de l'aspirine ou THS.
- Pas d'association entre les variations de CRP et de LDL cholestérol.
- Même effet en prévention secondaire : réduction de 14.3% et 13.1 % à 12 et 24 semaines.

# PROVE IT – TIMI 22

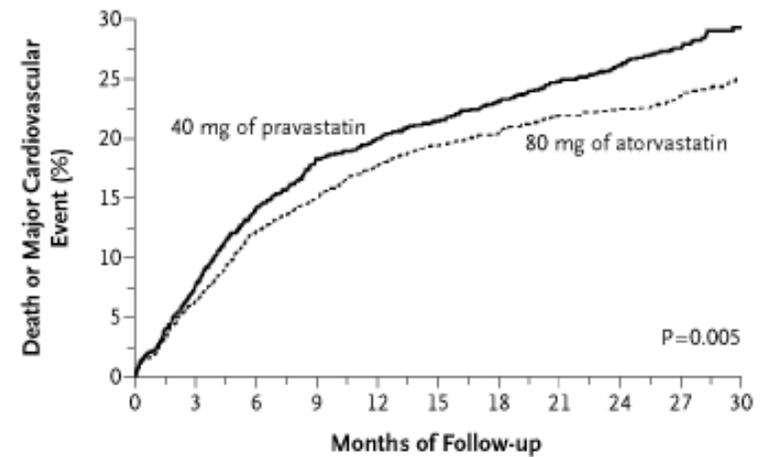
- Etude comparative de 2 statines : 40 mg de pravastatine vs 80 mg d'atorvastatine chez 4 162 patients hospitalisés pour un SCA dans les 10 jours précédents.
- Critère principal composite : décès, infarctus myocardique, angor instable, revascularisation (plus de 30 j après la randomisation) et AVC.
- Suivi moyen de 2ans.

# PROVE IT – TIMI 22 . Résultats



#### No. of Patients

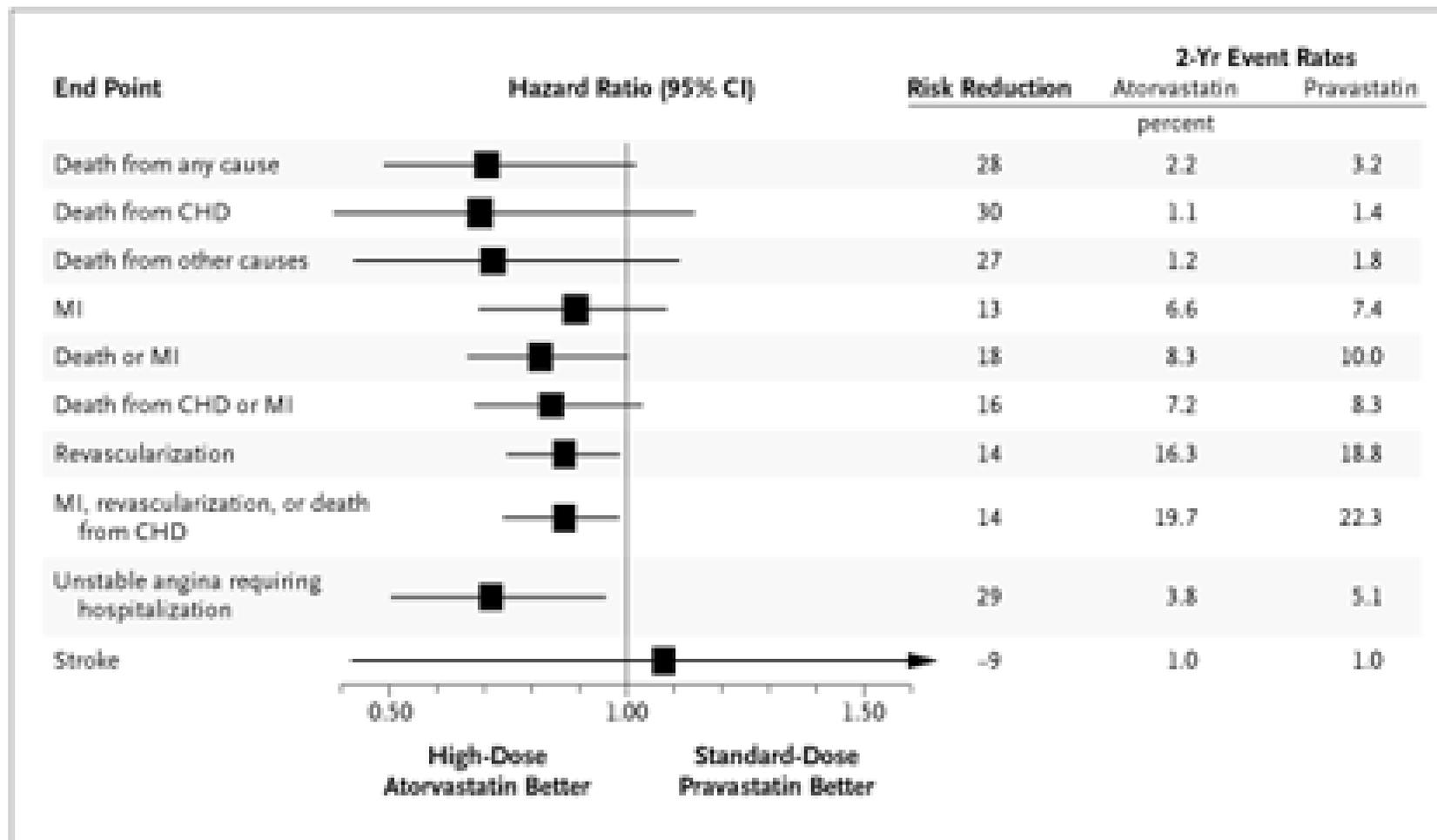
|              |      |      |      |      |      |      |
|--------------|------|------|------|------|------|------|
| Pravastatin  | 1973 | 1844 | 1761 | 1647 | 1445 | 1883 |
| Atorvastatin | 2003 | 1856 | 1758 | 1645 | 1461 | 1910 |



#### No. at Risk

|              |      |      |      |      |     |     |
|--------------|------|------|------|------|-----|-----|
| Pravastatin  | 2063 | 1688 | 1536 | 1423 | 810 | 138 |
| Atorvastatin | 2099 | 1736 | 1591 | 1485 | 842 | 133 |

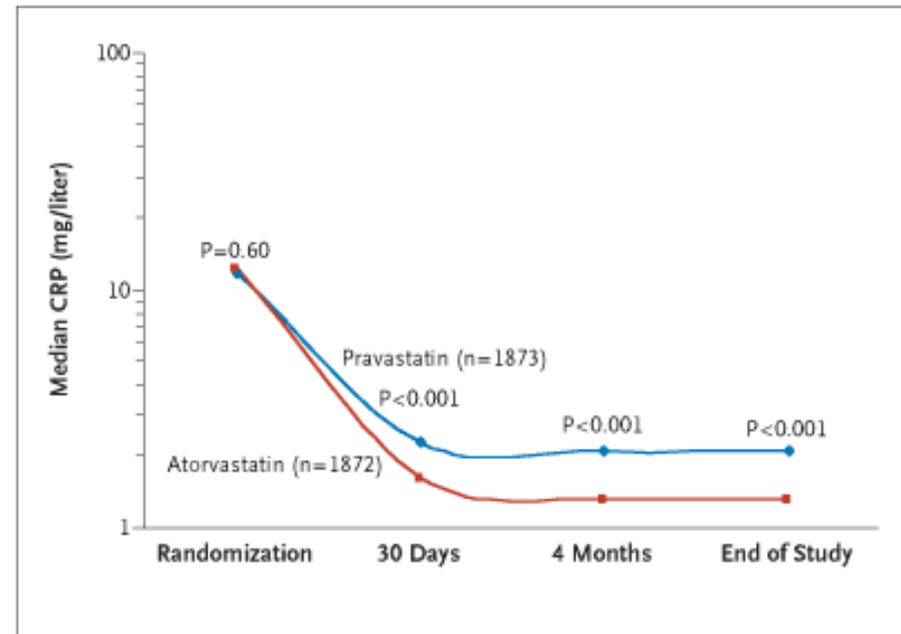
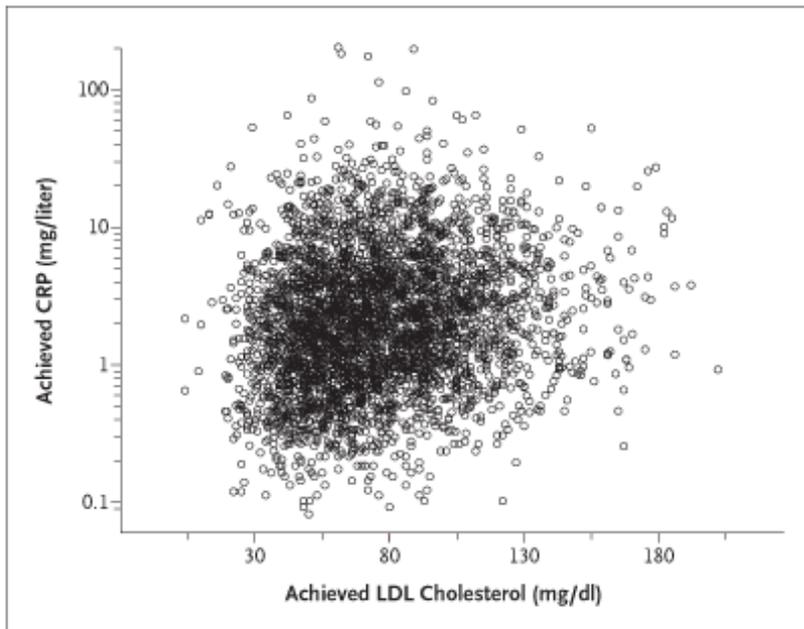
# PROVE IT – TIMI 22 . Résultats (2)



# Valeur pronostique de la CRP sous traitement par statines

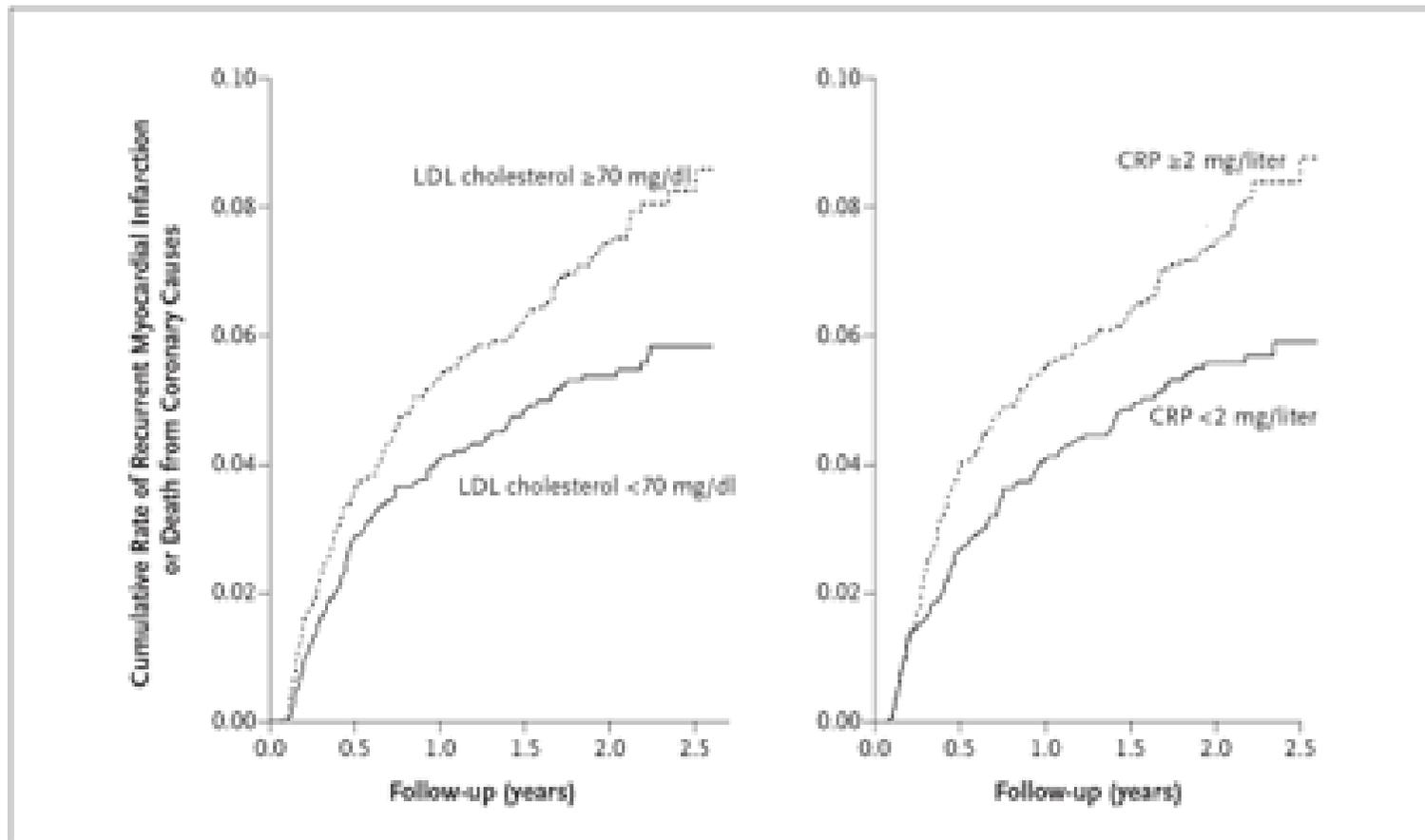
- 3 745 patients de l'étude PROVE IT survivants sans récurrence ischémique à 1 mois ont eu un dosage de LDL cholestérol et de CRP.
- Valeurs médianes respectivement 0.7 g/l et 2 mg / l.
- Etude de l'incidence de la récurrence d'infarctus myocardique et d'un décès de cause coronaire en fonction de la présence de valeurs supérieures ou inférieures aux valeurs médianes.

# Valeur pronostique de la CRP sous traitement par statines



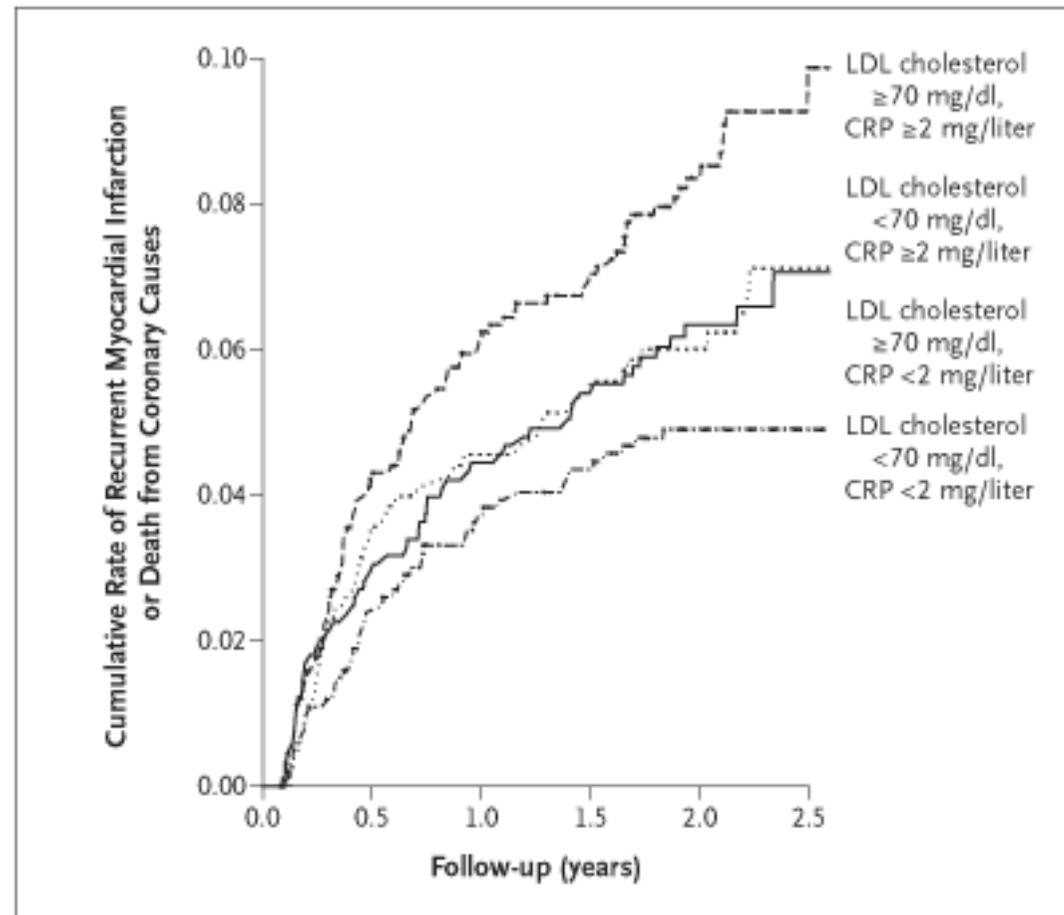
*Ridker et al. NEJM. 2005; 352: 20*

# Valeur pronostique de la CRP sous traitement par statines



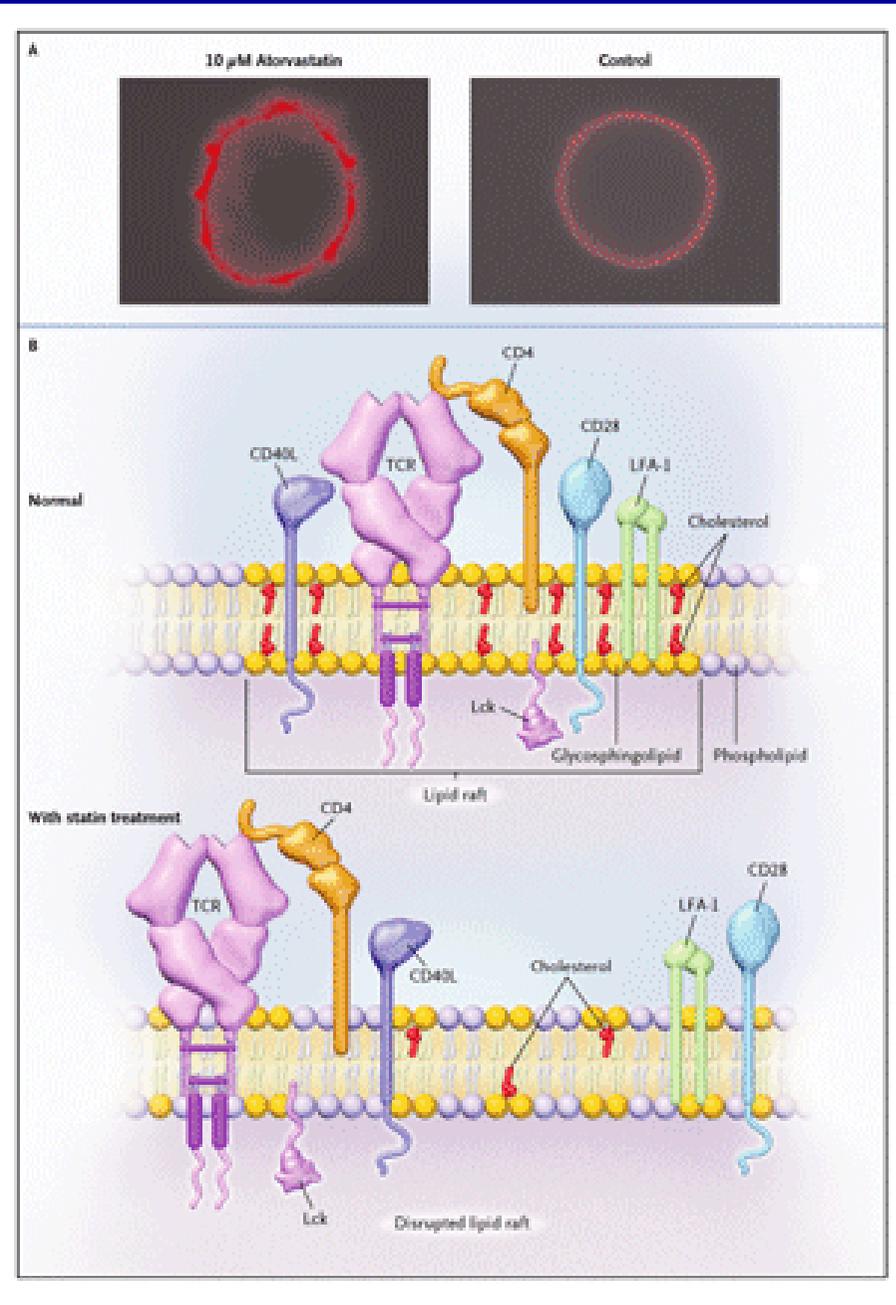
*Ridker et al. NEJM. 2005; 352: 20*

# Valeur pronostique de la CRP sous traitement par statines



*Ridker et al. NEJM. 2005; 352: 20*

# Effet des statines sur l'activation des lymphocytes T



# REVERSAL

- Étude prospective, randomisée comparant 2 traitements par statine : 40 mg de pravastatine et 80mg d'atorvastatine sur la progression de l'athérome coronarien évalué par écho endocoronaire.
- 502 patients sur 654 randomisés ont eu un écho analysable initialement et après 18 mois de traitement.

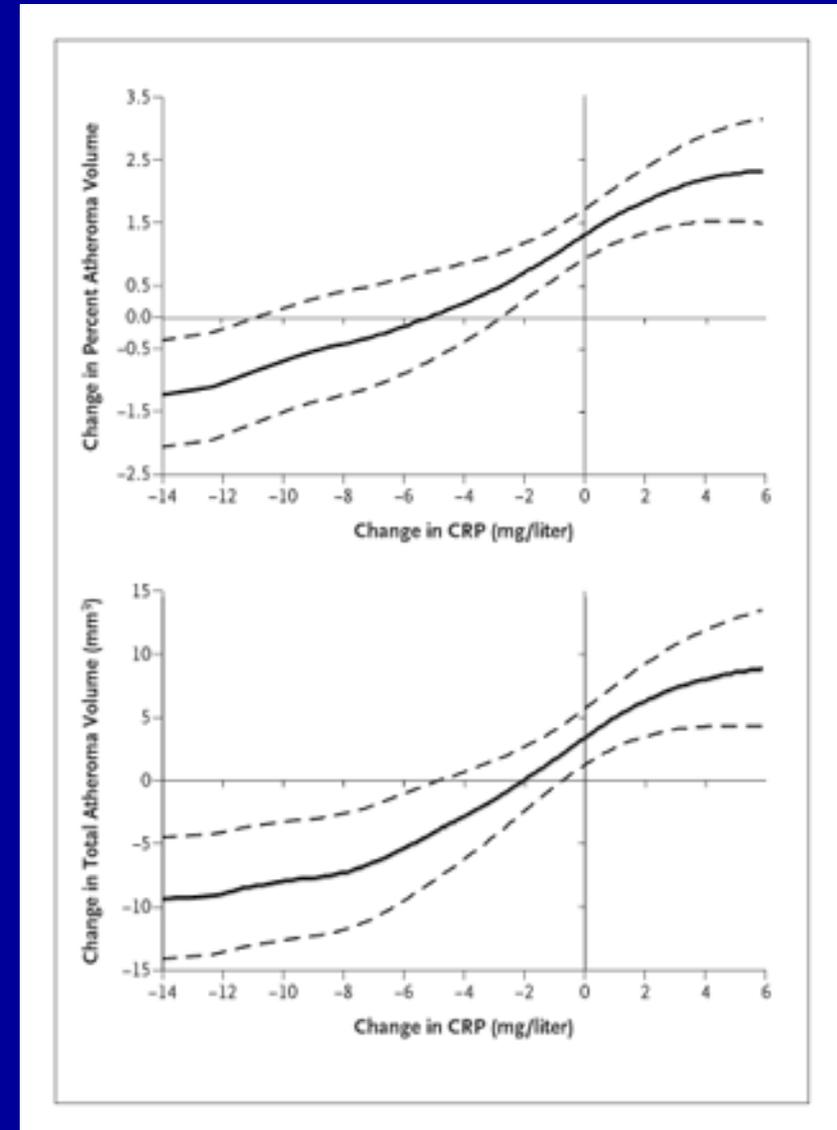
## REVERSAL (2)

- Le taux de LDL cholestérol qui était initialement de 1.5 g/l dans les 2 groupes a davantage diminué sous atorvastatine : 0.79 vs 1.1 g/l ( $p < .001$ ).
- Le taux de CRP a diminué de 5.2 % sous pravastatine et de 36.4 % sous atorvastatine ( $p < .001$ ).
- Le taux de progression du volume d'athérome a été de 2.7% dans le groupe pravastatine vs – 0.4% sous atorvastatine.

# REVERSAL (3)

- Faible corrélation entre la baisse des taux de LDL C et de CRP.
- Après ajustement sur les taux de lipides, la baisse de la CRP était significativement et indépendamment corrélée avec la vitesse de progression.

*Nissen. NEJM. 2005; 352: 29*



# Conclusions

- La maladie athéromateuse est une maladie inflammatoire de l'arbre artériel.
- Le taux de CRP est un marqueur du pronostic.
- Les statines ont un effet anti-inflammatoire indépendant de leur effet sur les taux de cholestérol.
- Cet effet anti-inflammatoire contribue à leur effet bénéfique.