

# Patient à HRCV

- ATCD d'événement cardiovasculaire : coronarien, AVC isch, AOMI  $\geq 2$
- DNID + atteinte rénale (albuminurie sup 300mg/24h)
- DNID > 10 ans + 2 FdR
- Risque de faire un événement coronarien dans les 10 ans > 20 % (modèle SCORE ou Framingham)

- L'échelle Framingham

calcul la probabilité d'événement coronarien dans les 10 ans

comprend 7 variables indépendantes : âge, sexe, HTA, Pas, HDL, diabète, HVG

limites : géographiques (pop° Nord Américaine) ,autres facteurs absents (tabac, atcd fam,obésité)

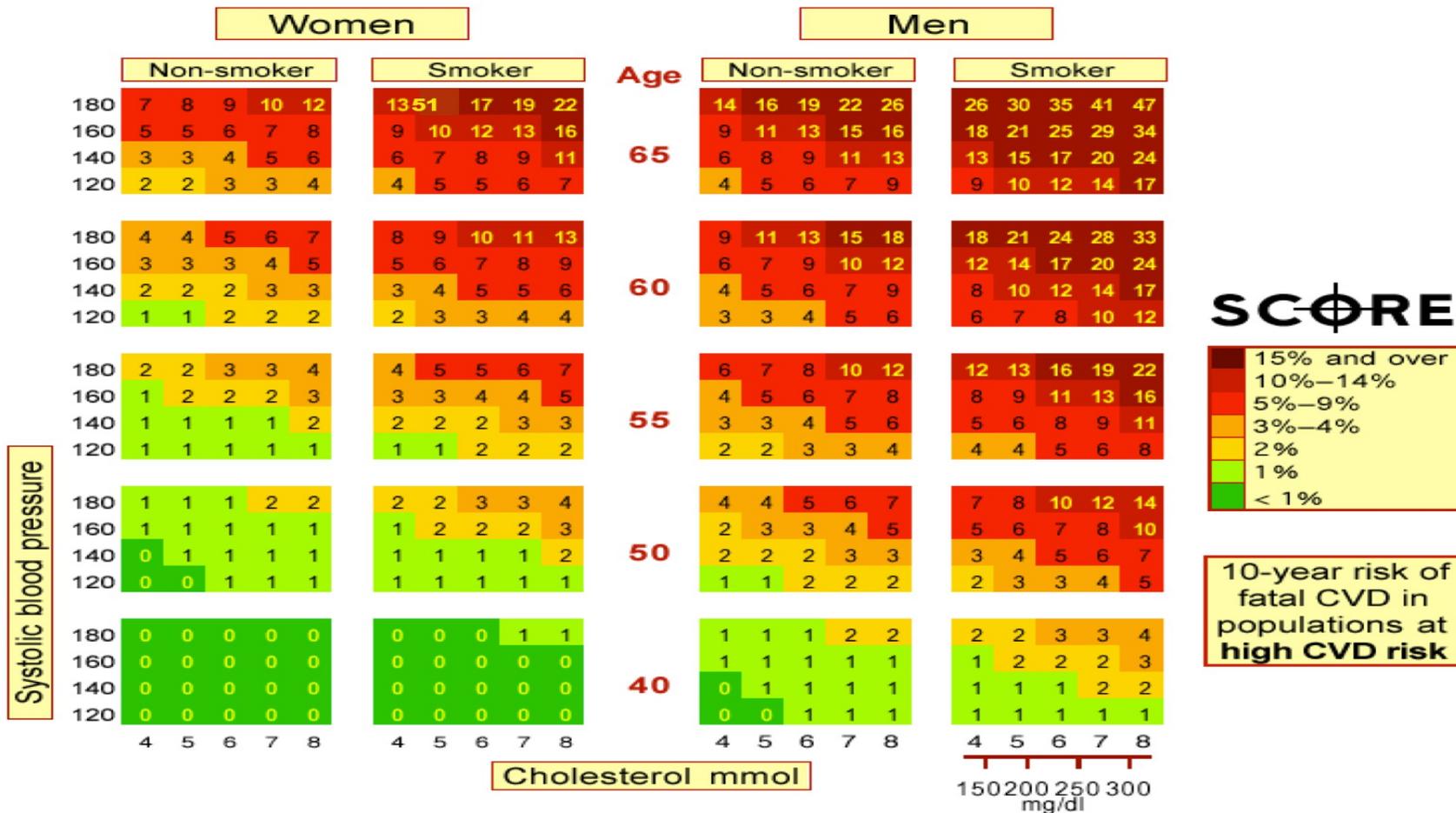
- L'échelle SCORE

calcul du risque de mortalité à 10 ans d'un événement CV

évalue l'âge, sexe, cholestérol total, Pas, tabac et l'origine géographique

limites : diabète, ATCD fam, pas d'évaluation de la morbidité

# SCORE



## les Facteurs de risque :

- - non modifiables
    - . **âge** (50ans homme / 60 ans femme)
    - . **sexe** (femme 10 ans de protect° CV / homme -framingham)
    - . mort subite chez un parent du 1<sup>er</sup> degré avant 55 ans
  - modifiables
    - . hypercholestérolémie
    - . tabac,
    - . HTA,
    - . diabète,
    - . obésité, sédentarité, (stress)

Dans l'enquête de FRAMINGHAM, conduite aux USA pendant 36 ans :

Le risque d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine pour la tranche d'âge 35 à 64 ans était 2 fois plus important chez l'homme que chez la femme ;

Le tabac serait à l'origine d'un tiers des infarctus quelque soit l'âge, mais de 75% avant 40 ans.

Le diabète multiplie par 2 ou 3 le risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez l'homme et par 3 à 5 chez la femme.

L'étude MRFIT qui a suivi 350.000 hommes âgés de 35 à 57 ans, pendant 6 ans aux USA, montrait un risque cardiovasculaire multiplié par 20 chez les sujets présentant à la fois une hypercholestérolémie, une hypertension artérielle, et une addiction au tabac.

**1 seul FdR pris isolément n'a pas de grande valeur prédictive**

- C'est l'association de plusieurs facteurs qui multiplie le risque
- L'évaluation du risque cardiovasculaire global constitue la démarche à suivre

- Limites:

- définition apparue en 1996 dans les recos sur les dyslipidémies (un des responsable du projet mis en examen dans l'affaire médiateur)

- ne repose sur aucun niveau de preuve scientifique

- diabète : l'étude ADDITION publié dans le Lancet en Juillet 2011, montre qu'une prise en charge intensive initiale ne montre pas de bénéfice sur le risque CV, mesuré sur les évènements CV et les décès, au bout de 5 ans. Sur : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60698-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60698-3/abstract)

- hypercholestérolémie : HDL discuté, valeur du LDL basée sur un consensus mais pas sur des essais d'intervention

# Alors !

- En France pas d'échelle de calcul  
problème de transposabilité des essais  
thérapeutiques alors que la population est à  
très bas risque

# 2 possibilités

- . 1/ Le calcul du risque cardiovasculaire doit faire appel aux équations de risque validées dans un contexte français et au minimum européen.

L'équation de risque actuellement retenue est SCORE (jusqu'à l'âge de 65 ans).

Aucun seuil de risque justifiant la prescription d'une statine n'est validé puisque les statines réduisent le risque cardiovasculaire quel que soit le risque de base.

La décision thérapeutique basée sur l'excès de risque doit être élaborée avec le patient dans le cadre de la décision médicale partagée.

[http://www.cnge.fr/conseil\\_scientifique/productions\\_du\\_conseil\\_scientifique/prise\\_en\\_charge\\_du\\_patient\\_hypercholesterolemique/](http://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/prise_en_charge_du_patient_hypercholesterolemique/)

- . 2/ La division du RCVG estimé par l'échelle Framingham par un facteur compris entre 1,5 et 2 suffit à recalibrer

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/annexes\\_efficacite\\_et\\_efficience\\_des\\_hypolipemiants\\_-\\_une\\_analyse\\_centree\\_sur\\_les\\_statines.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/annexes_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)

# Quelle statine prescrire ?

- AMM
- Pravastatine
- Simvastatine
- Éliminer les statines n'ayant pas de balance B/R favorable

# AMM

- Toutes les statines ont l'AMM pour le traitement de l'hypercholestérolémie.

Pravastatine, Simvastatine, Fluvastatine,  
Atorvastatine, Rosuvastatine

Ator et rosu représentent 50 % du marché

# Pravastatine

- Indication en prévention 1<sup>re</sup> chez le patient à HRCV

étude WOSCOP en 1995

limites : étude sur population masculine

- étude MEGA (patient à faible risque CV)

Le bénéfice clinique obtenu à faible dose de pravastatine dans MEGA, au prix d'une baisse modeste du LDL-cholestérol, est comparable sur le critère principal de jugement à celui obtenu lors des autres essais de prévention primaire avec des doses et effets biologiques plus importants sur des populations à risque cardiovasculaire plus élevé. La réduction de la mortalité ne franchit le seuil de significativité que dans les études MEGA et WOSCOPS avec la pravastatine.

# Simvastatine

- Indication en prévention Ir chez le diabétique à HRCV  
étude HPS 2002
- Peu de risque d'interaction médicamenteuse

# Les autres

- Ator et Rosu n'ont pas d'AMM en prévention Ir
- Ator en prévention Ir pour le patient DNID + 1 autre FdR (étude CARDS 2004)
- Ator en prévention Ir pour le patient HTA traité + 3 FdR (étude ASCOT 2003)
- Rosu en prévention Ir pour le patient à HRCV (étude JUPITER 2008)

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese\\_efficacite\\_et\\_efficiency\\_des\\_hypolipemiants\\_-\\_une\\_analyse\\_centree\\_sur\\_les\\_statines.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficiency_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)

# Biais des études

- CARDS : arrêt prématuré alors que la mortalité toutes causes et CV non abaissées
- ASCOT : arrêt prématuré alors que la mortalité toutes causes et CV non abaissées, conflits d'intérêt majeurs
- JUPITER : arrêt prématuré, conflits d'intérêt
- WOSCOPS : résultats modifiés
- exagération du bénéfice des études par l'utilisation de la prérandomisation

# Les statines et le diabétique à HRCV

- Simvastatine étude HPS 2002
- Atorvastatine étude CARDS 2004 (mortalité toute cause et cardiovasculaire non abaissées)

# Les statines et les populations à faible risque

- Les femmes
- Les personnes âgées

# chiffres

WOSPCOPS : 42 patients, qu'il aura fallu traiter pendant 5 années par pravastatine à 40mg pour éviter un événement coronaire majeur (chez un seul patient).

Dans MEGA, avec un nombre d'événement particulièrement bas compte tenu du faible risque cardiovasculaire de la population japonaise, le nombre de patient à traiter était de 119 pendant éviter un événement majeur.

L'étude JUPITER qui a très probablement surestimé le bénéfice de la statine testée. Même avec surestimation, Jupiter a montré que la statine utilisée avait un effet modeste en valeur absolue devant être traités pendant deux ans pour éviter un accident cardiovasculaire, ce qui revient à ce que 100 patients soient traités sans bénéfice mesurable).

statins prevented 11 major vascular events per 1000 people treated for five years for each 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol. (Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004816.)

Statin therapy prevents one serious cardiovascular event per 140 low risk people (five year risk) treated for five years. (SP16b Abramson October 2013 with comments final from RC.pdf)

# Le LDL-cho

- Le dosage et les seuils consensus d'experts
- Les seuils et l'efficacité étude MEGA
- Intérêt du dosage en surveillance voix médicales (pesty)

# LDL

Lien statistique entre taux de cholestérol et accident CV : marqueur de risque

Il est important de distinguer un « facteur de risque » d'un « marqueur de risque » : dans le premier cas, le « facteur », mis en évidence d'une manière ou d'une autre, est partiellement responsable du risque. Maîtriser ce facteur revient donc à diminuer significativement ce dernier. Dans le cas d'un marqueur de risque, il existe une simple corrélation entre le « marqueur » et le risque et diminuer artificiellement ce marqueur ne change en rien le risque final.

La LDL cholestérolémie est l'un des paramètres de l'estimation du risque cardiovasculaire, mais n'est pas, à elle seule, un élément de décision thérapeutique.

# LDL

Abandonner la stratégie thérapeutique ciblée sur le taux de LDL-cholestérol et le contrôle itératif du LDL-cholestérol plasmatique (ce dosage n'étant éventuellement demandé qu'à visée éducative ou motivationnelle).

[http://www.cnge.fr/conseil\\_scientifique/productions\\_du\\_conseil\\_scientifique/patient\\_hypercholesterolemique\\_abandonner\\_les\\_cibl/](http://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/patient_hypercholesterolemique_abandonner_les_cibl/)

# LDL

- Seuil :
  - il n'existe pas de résultat randomisé désignant un seuil de LDL plutôt qu'un autre.
  - étude MEGA (patient à faible risque CV)

Le bénéfice clinique obtenu à faible dose de pravastatine dans MEGA, au prix d'une baisse modeste du cholestérol, est comparable sur le critère principal de jugement à celui obtenu lors des autres essais de prévention primaire avec des doses et effets biologiques plus importants sur des populations à risque cardiovasculaire plus élevé. La réduction de la mortalité ne franchit le seuil de significativité que dans les études MEGA et WOSCOPS avec la pravastatine.

En contradiction avec la recommandation de  
bonne pratique de l'HAS de 2009

ttt du patient HRCV en prév<sup>o</sup> Ir : objectif LDL <  
addition des FdR

pas d'évocation du risque CV global

# Les effets indésirables des statines

- Conséquences musculaires
- Conséquences diabétogènes
- Autres effets indésirables

# Les effets indésirables des statines

- Conséquences musculaires fréquentes ++  
dose dépendantes pour toutes statines  
+fréquentes pour rosuva et atorvastatine  
pas corrélées aux tx de CPK  
gravité liée au risque insuff rénale si rhabdomyolyse  
et lésions pas forcément réversibles à l'arrêt de la statine  
risque tendinites et rupture tendineuse aussi  
surtout si insuffisance rénale ou hépatique, chez les femmes  
++ si association MDK avec ciclosporine, erythromycine, gemfibrozil  
si entraîne diminution activité physique, alors contre-productif
- Conséquences diabétogènes
- Interactions médicamenteuses moindres avec pravastatine

# STATINES CHEZ LES DIABÉTIQUES

---

Des études aux résultats contradictoires

Nécessité de prendre en compte le risque cardiovasculaire des participants

***Etude Cards  
2004  
Atorvastatine 10***

- ***Diabète 2 de 8 ans + 1 FR***
- ***Âge moyen 62 ans***
- ***QQ soit le LDL***
- ***Durée: 4 années***
- ***Réduction du critère de jugement primaire accidents coronariens et AVC***
- ***RR : 0.63 ( IC 0.48-0.83)***
- ***NST : 27***

***Etude HPS  
2002  
Simvastatine 40***

- ***Bénéfice chez les patients à haut risque cardiovasculaire***
- ***De 40 à 80 ans***
- ***Durée : 4.8 années***
- ***NST en 5ans pour éviter un Événement du critère composite 24 avec réduction du RR de 33% (IC :17-46)***
- ***NST pour éviter un décès : 55 avec une RRR de 13%***

# QUE CONCLURE POUR LES DIABÉTIQUES

- ✘ Le risque cardiovasculaire doit être préalablement établi
- ✘ Chez les diabétiques dont le RCV n'est pas élevé il n'y a pas de bénéfice à traiter
- ✘ Seuls les Diabétiques avec 1 et surtout 2 facteurs (en particulier l'HTA) de risque bénéficient d'un traitement par statines,

# Effet diabétogénèse des statines

Suspicion depuis 1999 (Yada et al.). Inhibition de la sécrétion d'insuline des cellules Béta par la simvastatine chez le rat.

En 2010, Risque diabétogène **Effet-Classe**. (Sattar et al.)

En 2011, un **Effet-dose** robuste statistiquement. (Preiss et al.)

Etudes de plus petite échelle plaident pour un **Effet-Durée d'exposition** (Zaharan et al. et Culver et al.)

# Hypothèse physiopathologique

- ✘ Inhibition de la sécrétion d'insuline par les cellules Beta des îlots de Langerhans.
- ✘ Et augmentation de l'insulinorésistance des tissus périphérique.

# En conclusion

L'effet diabétogène des statines est statistiquement démontré dans les méta-analyses et les études de cohortes rétrospectives de grande puissance statistique. Un effet-dose et un effet-durée d'exposition existent également (augmentation de 10 % en 5 ans).

Les plus diabétogène : ROSUVASTATINE, ATORVASTATINE suivi de la SIMVASTATINE.

Effet contradictoire pour la PRAVASTATINE mais vraisemblablement plus faiblement diabétogène.

Limites : population féminine et âgée peu étudiée.

# Les recommandations internationales

- Recommandations américaines
- Recommandations européennes

# Reco européennes

Le cholestérol LDL est la cible principale dans la gestion des patients avec dyslipidémie

Contrairement aux anciennes guidelines, la valeur cible de LDL inférieure à 1,8 mmol/l est proposée pour tous les patients à très haut risque.

Si une valeur inférieure à 1,8 mmol/l ne peut pas être atteinte, les médecins devraient viser une réduction supérieure à 50% du cholestérol LDL. Une titration pour obtenir les valeurs cibles est recommandée.

# Reco américaines

Les quatre catégories de patients à risque dans les recommandations ACC/AHA 2013 sur le cholestérol

- 
- 1 - Les sujets de plus de 21 ans, porteur d'une maladie athéroscléreuse diagnostiquée. Jusqu'à 75 ans, ces sujets doivent recevoir un traitement intensif par statine, à une dose quotidienne permettant de réduire le LDL de 50%. Au-delà de 75 ans, ces sujets doivent recevoir un traitement d'intensité modéré par statine, faisant baisser le cholestérol de 30 à 50%.
- 
- 2 - Les sujets présentant un LDL cholestérol supérieur à 190 mg/dL - c'est-à-dire notamment les cas d'hypercholestérolémie familiale. Le traitement intensif par statine est recommandé.
- 
- 3 - Les diabétiques de type 1 ou 2, de 40 à 75 ans. Ces sujets devraient recevoir une statine à dose modérée (réduction du LDL comprise entre 30 et 50%), estiment les recommandations. En cas de risque d'évènement CV dépassant 7,5% à 10 ans (selon le Pooled Cohort Equations), le traitement par statine devra même être intensif (baisse d'au moins 50%).
- 
- 4 - Tous les patients âgés de 40 à 75 ans présentant un risque d'évènement d'au moins 7,5% à 10 ans (Pooled Cohort Equations). Le choix d'un traitement intensif ou modéré est alors laissé au prescripteur.

# sources

- Formindep
- Voix médicales
- HAS
- BMJ
- BIP 31
- Cochrane

**1x3 - 2x10 - 3x35**

La probabilité pour un homme de 40 ans de présenter un accident coronarien majeur, est multipliée par 3 s'il existe un facteur de risque, par 10 s'il en existe 2, par 35 s'il en existe 3.



**Mediator**