

28 avril  
2022

Centre des congrès  
Angers



LE PRINTEMPS

DE LA  
MÉDECINE  
GÉNÉRALE

# Statines en prévention primaire

Dr SIARY Alain,  
Médecin Généraliste retraité et formateur SFTG

28 avril  
2022

Centre des congrès  
Angers

# LE PRINTEMPS

DE LA  
MÉDECINE  
GÉNÉRALE

## Prévention primaire des accidents ischémiques par les statines : nombreuses controverses

*A partir de quel niveau de risque cardiovasculaire?*

*Sur quelle base de calcul?*

*Sur quel type de risque ?*



28 avril  
2022

Centre des congrès  
Angers

# LE PRINTEMPS

DE LA  
MÉDECINE  
GÉNÉRALE

- Le problème avec les méta-analyses est le choix des essais, déterminé par les options des auteurs et leurs éventuels conflits d'intérêt . D'où des résultats divergents.
- Dans certaines études de prévention primaire, il y a un pourcentage de patients qui ont des antécédents cardiovasculaires (8% dans Woscops)
- A propos des mêmes résultats, les commentaires peuvent aller de la réticence à traiter, à l'incitation à intervenir.
- Les auteurs de la Cochrane réticents en 2011 sont plus intervenants en 2013.



## La Métanalyse de Tonelli en 2011

- 80 711 sujets à partir de 29 ECR .
- âge moyen de 58 ans (51-76) ; 47% avec HTA et 7% avec Diabète
- risque moyen de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal de 6% (0%-18%) sur 10 ans
- durée moyenne de suivi de 2 ans (entre 0,5 et 5,3 ans).
- Les auteurs concluent à l'efficacité des Statines en prévention primaire

Critère	RR (IC à 95%)	RAR % (IC à 95%)	NST (IC à 95%)
mortalité globale	0,90 (0,84-0,97)	0,42 0,13-0,67)	239 (149-796)
infarctus du myocarde	0,63 (0,50-0,79)	0,46 (0,26-0,63)	216 (160-381)
infarctus du myocarde non fatal	0,64 (0,49-0,84)	0,66 (0,29-0,93)	153 (108-343)
AVC	0,83 (0,74-0,93)	0,34 (0,14-0,53)	291 (190-707)
AVC non fatal	0,81 (0,68-0,96)	0,30 (0,06-0,50)	335 (199-1 592)
angor instable	0,71 0,55-0,92)	0,23 (0,06-0,36)	431 (278-1 563)
revascularisation	0,66 (0,57-0,77)	0,77 (0,52-0,97)	131 (103-193)

Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E1189-202.





- Il s'agit d'essais effectués auprès de populations d'origine anglo-saxonne ou scandinave pour l'essentiel.
- Pour réduire 1 décès à 2 ans il faut traiter 149 à 796 personnes. En France il faudrait en traiter le double : 300 à 1600.
- Pour éviter un IDM : 160 à 381; en France plus de 300 à 760. Pour une hypothèse de NST de 216, soit le double en France, c'est- à-dire 432, cela signifie que 431 patients traités pendant 2 ans n'auront aucun bénéfice.
- On peut conclure au contraire des auteurs que dans ces conditions et compte tenu des effets indésirables un tel traitement n'offre pas d'intérêt



## Synthèse de la revue Prescrire avril 2018

- Les essais retenus :
  - Au moins 1000 patients , avec moins de 25% en prévention secondaire .
  - Durée de 2 ans ou plus
  - Les métaanalyses exprimant le bénéfice CV en terme de réduction de 1 mmol de LDL ont été exclues . (en particulier les publications du CTT d'Oxford)
  - Critères de jugement clinique pris en compte: accidents coronariens, mortalité CV, mortalité totale
  - Les critères de choix des essais retenus sont plus rigoureux que la métaanalyse de Tonelli



## Principales caractéristiques

- 9 essais contrôlés versus placebo retenus :
  - Atorvastatine :3 Pravastatine :3 Rosuvastatine : 2 Lovastatine : 1. Soit 77 000 patients
- Les patients avaient un LDL >1g/l et des facteurs de risque cardiovasculaire
- Âge compris entre 40 et 75 ans
- Médianes de suivi de 2 à 6ans .
- Mortalité cardiovasculaire allant de 0,45% à 5,8%





## Résultats

- Baisse significative de la mortalité CV uniquement dans l'étude Woscops (NST : 296)
- Diminution des accidents coronariens dans 6 essais sur 7 chez les non diabétiques . Les réductions de risque absolu vont de 0,4% à 1,2 sur 2 à 6 ans, sauf Woscops où cette réduction est de 2,4% .
- Le bénéfice est d'autant plus important que le risque absolu est élevé .
- Dans une métaanalyse de 15 essais , il faut traiter 250 patients pendant 5 ans pour éviter un décès ( IC à 95% 156-588 ) USPSTF



## Prévention primaire en fonction de l'âge

- La métaanalyse du CTT ne retrouve pas de réduction cardiovasculaire en prévention primaire chez les plus de 75 ans .
- 2 ECR ALHATT-LLT chez les plus de 65 ans et Prosper chez les 70-82 ans ne retrouvent pas de bénéfice avec la Pravastatine 40 en prévention primaire
- Divergences dans les études exposés non exposés aux
  - statines en prévention primaire chez les plus de 75 ans :
  - l'étude des vétérans US trouve une réduction de mortalité CV
  - de 0,3% en 6,8 ans , alors que celle du BMJ ne retrouve
  - aucune réduction chez les non diabétiques .
- Chez les diabétiques entre 75 et 84 ans :
  - Réduction du risque relatif de cardiopathie ischémique : 25% NST : 164/an
  - Réduction de mortalité de 16% NST : 306
- Donc bénéfice modéré . Tenir compte de l'espérance de vie



## Bibliographie : Statines en prévention primaire chez les personnes âgées

1. Retrospective cohort study statin for primary prévention in old and very old patients with and without diabète BMJ 2018;362:k3359
2. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older JAMA. 2020;324(1):68-78.
3. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials Lancet 2019; 393: 407–15
4. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial JAMA Intern Med. 2017;177(7):955-965. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1442
5. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X)
6. Etude STAREE en cours ( 18 000 personnes > 70 ans ) et SAGA déprescription après 75 ans en primaire



## Les biais dans les essais expérimentaux par rapport à la vraie vie

- Les effets adverses ne sont pas repérés ou largement sous-estimés :
- Troubles musculosquelettiques de 1,5 à 3% dans les essais et 10% dans les études observationnelles
- Diabète : Augmentation de 10% en 5 ans soit 200 personnes traitées pendant 5 ans dans la Méta-analyse du CTT. Dans l'étude Jupiter ce risque est augmenté de 20% en 19 mois avec la Rosuvastatine 20 soit un 167 personnes à traiter .
- AVC hémorragiques évalués à 5 à 10 pour 10 000 patients pendant 5 ans



## Prévention primaire chez les diabétiques

- Métaanalyse de 7 ECR concernant 12 711 patients
- 9,54% dans le groupe traitement versus 12,10 dans le groupe placebo ont eu un événement cardiovasculaire majeur . (0.79, 95 %CI 0.66–0.95; P = 0.01) soit une réduction absolue de risque de 2,56% .
- Pas de différence significative de mortalité

Chen Y-H et al. Statins for Primary Prevention ... Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120: 116–120



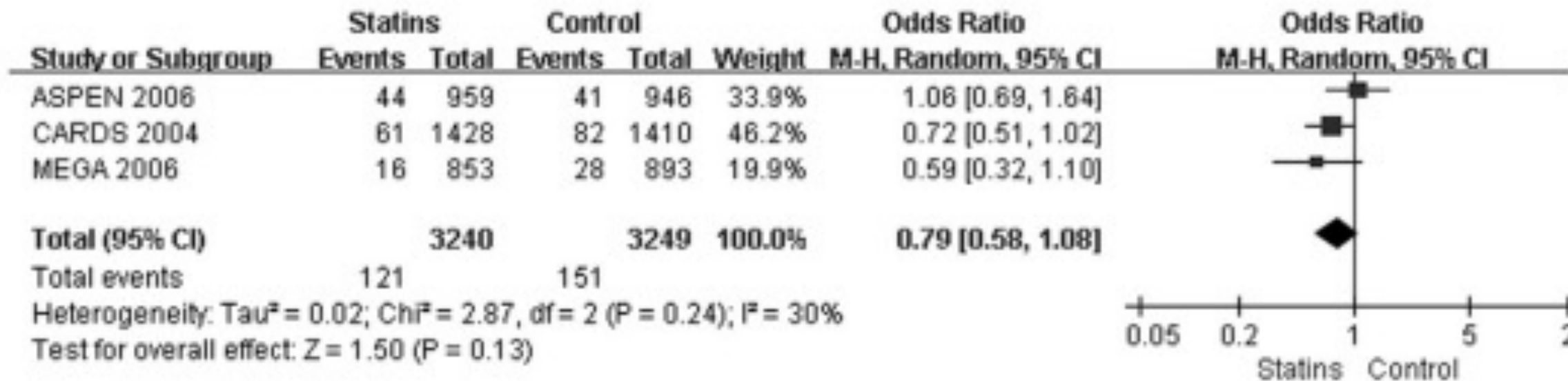
28 avril  
2022

Centre des congrès  
Angers

SFTG  
LE PRINTEMPS

DE LA  
MÉDECINE  
GÉNÉRALE

## Risque relatif de la mortalité totale chez les diabétiques traités par Statines



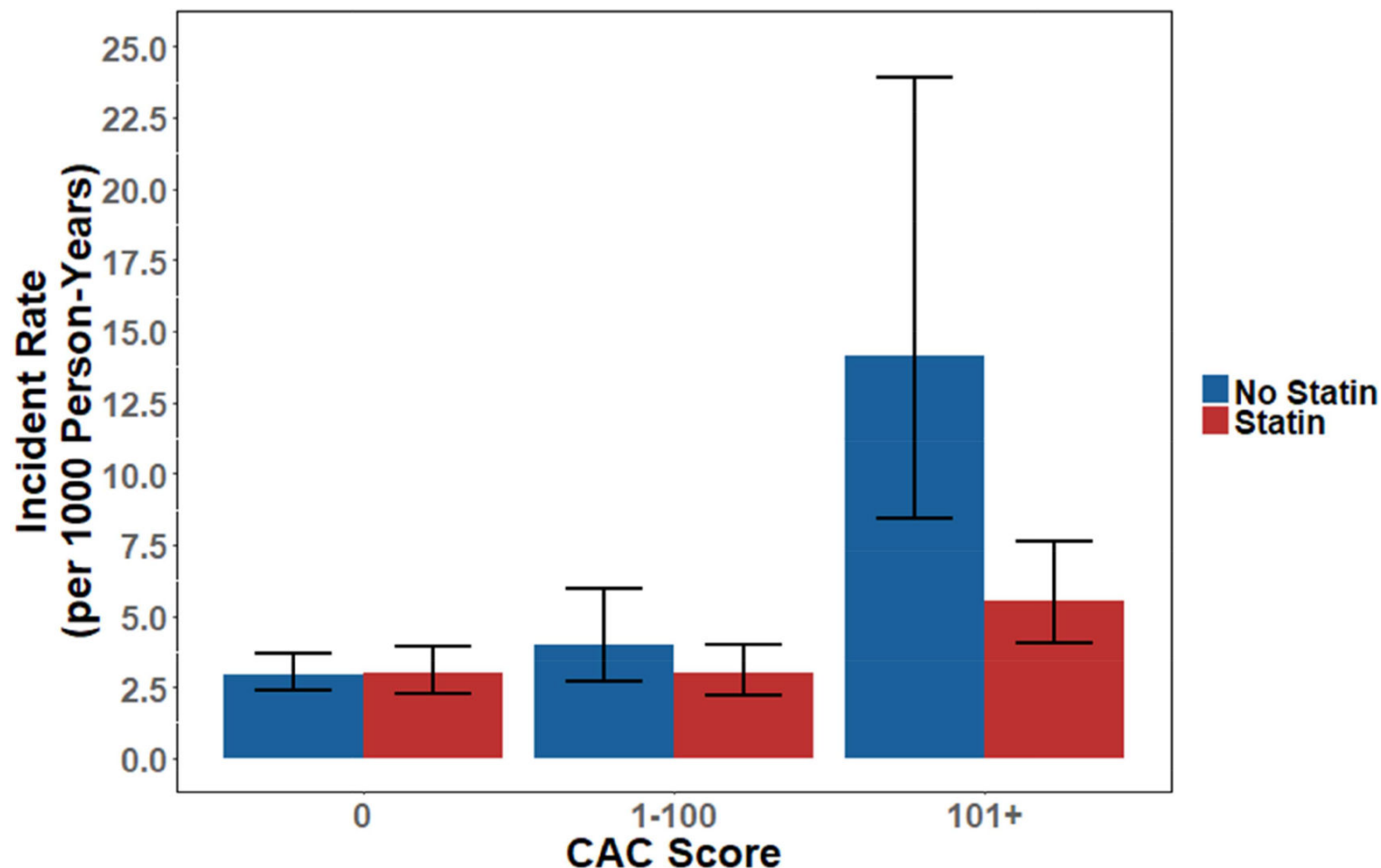
# Estimation du RAR avec Rosu 10 en fonction du CAC dans Hope 3

*HOPE for Rational Statin Allocation for Primary Prevention: A Coronary Artery Calcium Picture Is Worth 1000 Words Carl E. Orringer, MD, and Kevin C. Maki, PhD*

**TABLE 2. Estimated Event Rates and NNTs to Prevent 1 Event in HOPE-3 by Estimated CAC Score Categories at Baseline<sup>a</sup>**

Variable	Placebo	Rosuvastatin 10 mg/d
Total, n	6344	6361
CAC score 0 (44%), <sup>b</sup> n	2791	2799
CAC score 1-99 (28%), <sup>b</sup> n	1776	1781
CAC score ≥100 (28%), <sup>b</sup> n	1776	1781
ASCVD events, n (%) <sup>c</sup>	304 (4.80)	235 (3.70)
ASCVD events, CAC score 0, n (%) <sup>c</sup>	59 (2.11)	46 (1.62)
ASCVD events, CAC score 1-99, n (%) <sup>c</sup>	89 (5.13)	69 (3.98)
ASCVD events, CAC score ≥100, n (%) <sup>c</sup>	156 (8.77)	120 (6.75)
% Risk difference, <sup>d</sup> total	—	−1.10
% Risk difference, <sup>d</sup> CAC score 0	—	−0.49
% Risk difference, <sup>d</sup> CAC score 1-99	—	−1.12
% Risk difference, <sup>d</sup> CAC score ≥100	—	−2.02
NNT, total	—	91
NNT, CAC score 0	—	206
NNT, CAC score 1-99	—	89
NNT, CAC score ≥100	—	50

Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring J Am Coll Cardiol. 2018 December 25; 72(25): 3233–3242.



Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte exposés non exposés aux statines et ayant eu un score calcique avant prescriptions pendant un suivi de 9,5 ans aux EU . Chez les patients à risque cardiovasculaire faible ou intermédiaire ( $5\% < RCV < 20\%$ ) la prescription de statine en cas de score  $< 100$  ne s'accompagne d'aucun bénéfice CV . **Limite importante propre à ce type d'étude : ce n'est pas un ECR .**



## Que conclure de ces données ?

- Pas de seuil de LDL Cholestérol pris en compte pour la prescription de statine
- Pas d'objectif ciblé de la baisse de cette concentration
- En prévention primaire le bénéfice clinique existe seulement en cas de risque cardio-vasculaire absolu important, évalué sans calculateur de risque
- Les effets indésirables sont méconnus dans les essais randomisés contrairement aux études de cohorte
- Chez les patients à risque intermédiaire, le score calcique permet de conforter ou au contraire de reporter la prescription de statine .En cas de score nul, une surveillance effectuée 4 à 5 ans permet de reconsidérer ou confirmer l'absence de prescription



## Conclusion

- En prévention primaire, en France, chez les patients non diabétiques indemnes de maladie rénale chronique, la prescription de Statines présente un rapport bénéfice-risque qui n'est le plus souvent pas concluant.
- L'étude Euroaspir a montré que la prise de statine a tendance à démotiver les patients concernant l'action sur leurs facteurs de risque . ( tabagisme et sédentarité)
- Mieux vaut faire appel à des mesures concernant le mode de vie : lutte contre le tabagisme, activité physique, régime méditerranéen .
- Les mesures préventives non médicamenteuses ont un rapport bénéfices risques et cout souvent plus avantageux .