

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 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.

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



La Méタanalyse 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.

28 avril
2022

Centre des congrès
Angers

LE PRINTEMPS

DE LA
MÉDECINE
GÉNÉRALE

- 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

28 avril
2022

Centre des congrès
Angers

LE PRINTEMPS

DE LA
MÉDECINE
GÉNÉRALE

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

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



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%

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



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 méタanalyse de 15 essais , il faut traiter 250 patients pendant 5 ans pour éviter un décès (IC à 95% 156-588)USPSTF

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



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

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



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 trialsLancet 2019; 393: 407–15
4. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older AdultsThe 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

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



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

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



Prévention primaire chez les diabétiques

- Méタanalyse 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

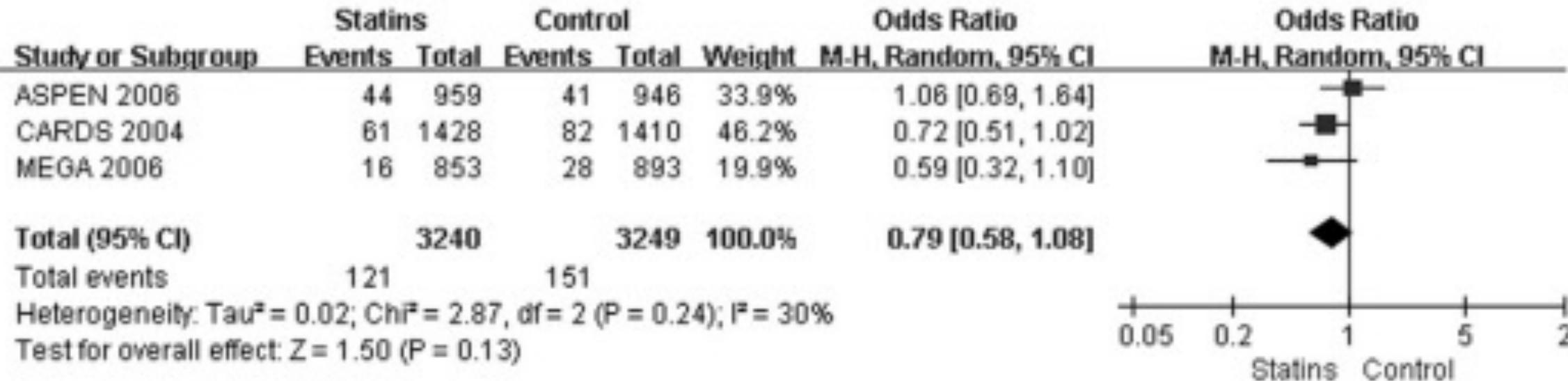
Chen Y-H et al. Statins for Primary Prevention ... Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120: 116–120

28 avril
2022

Centre des congrès
Angers



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

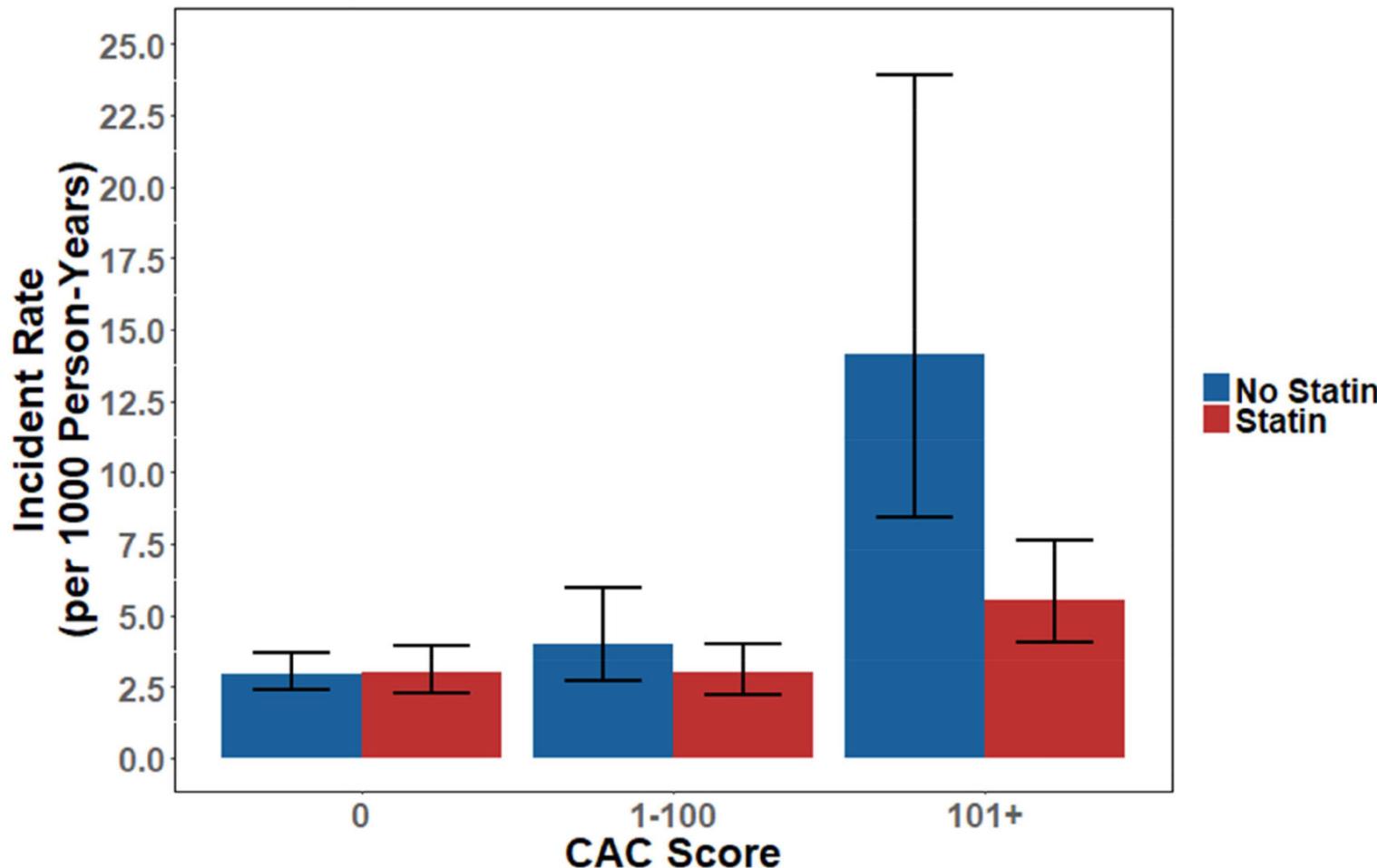


Estimation du RAR avec Rosu 10 en fonction du CAC dans Hope 3 *HOPE for Rational Statin Allocation for Primary Prevention: A Coronary Artery Calcium Picture Is Worth 1000 Words* Carl E. Orringer, MD, and Kevin C. Maki, PhD

TABLE 2. Estimated Event Rates and NNTs to Prevent 1 Event in HOPE-3 by Estimated CAC Score Categories at Baseline^a

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

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers



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

28 avril
2022
Centre des congrès
Angers

LE PRINTEMPS

DE LA
MÉDECINE
GÉNÉRALE

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 .