

Traiter le cholestérol ou les patients
à risque cardiovasculaire?
Sur quelles preuves ?

Rémy Boussageon

Département de Médecine Générale de Poitiers

Conseil scientifique du CNGE

Un Exemple

- Un homme de 50 ans sans ATCD
 - PA = 140/80 mmhg
 - Non diabétique
 - Non fumeur
 - CT = 3,0g/l ; LDL = 2,2g/l; HDL = 0,6g/l Tg = 2,0g/l

Après Règles HD, prescrivez-vous par un médicament ?

Un 2^e exemple

- Une femme de 60 ans
 - PA 160/90mmHg traitée
 - Diabétique de type 2 traitée
 - Fumeuse
 - CT 1,6g/l ; LDL 1,0g/l HDL 0,6 g/l, Tg 1,2 g/l

Après Règles HD, prescrivez-vous par un médicament ?

Les faits

- C'est-à-dire issus des essais cliniques randomisés et méta-analyses de ces essais
- Niveau de preuve élevé
- Aucun ECR n'a testé l'atteinte d'une cible de LDL
- Seules les statines ont montré une efficacité en prévention primaire

Statines vs Fibrates

	Statines	Fibrates
<i>Références</i>	Cochrane 2013	Lancet 2010
Mortalité totale	RRR = 16%	NS
Mortalité CV	RRR = 17%	NS
IDM	RRR = 27%	RRR = 13%
AVC	RRR = 22%	NS

Effacité d'une statine à dose fixe en prévention secondaire et primaire à haut risque CV

Evènements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,76 ; IC95 = 0,72-0,81

Presenting feature	Simvastatin-allocated	Placebo-allocated	Event rate ratio (95% CI)	Heterogeneity or trend χ^2
Prior disease				
Prior MI	999/4257(23.5%)	1250/4253(29.4%)		0.18
Other CHD	460/2437(18.9%)	591/2439(24.2%)		
No prior CHD	574/3575(16.1%)	744/3575(20.8%)		
Sex				
Male	1666/7727(21.6%)	2135/7727(27.6%)		0.76
Female	367/2542(14.4%)	450/2540(17.7%)		
Age (years)				
<65	831/4903(16.9%)	1091/4936(22.1%)		0.73
≥65 <70	512/2447(20.9%)	665/2444(27.2%)		
≥70	690/2919(23.6%)	829/2887(28.7%)		

Heart Protection Study. Lancet 2002

Efficacité quelque soit le taux de cholestérolémie initial

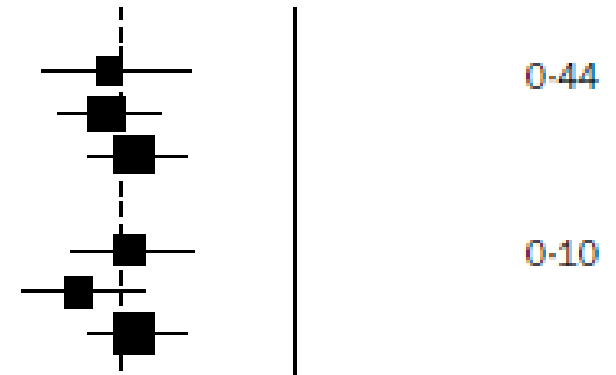
Evènements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,76 ; IC95 = 0,72-0,81

Total cholesterol (mmol/L)

<5.0	360/2030(17.7%)	472/2042(23.1%)
≥5.0 <6.0	744/3942(18.9%)	964/3941(24.5%)
≥6.0	929/4297(21.6%)	1149/4284(26.8%)

LDL cholesterol (mmol/L)

<3.0	598/3389(17.6%)	756/3404(22.2%)
≥3.0 <3.5	484/2549(19.0%)	646/2514(25.7%)
≥3.5	951/4331(22.0%)	1183/4349(27.2%)

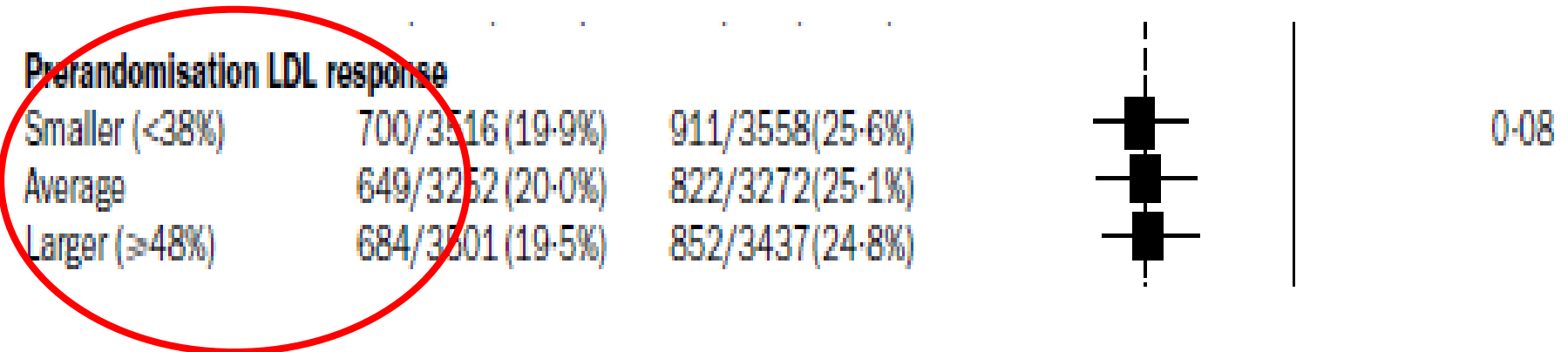


LDL < 1,17 g/l ou > 1,37 g/l

Heart Protection Study. Lancet 2002

Quelque soit la diminution du LDL (réponse)

Evènements vasculaires majeurs : RR = 0,76 ; IC95 = 0,72-0,81



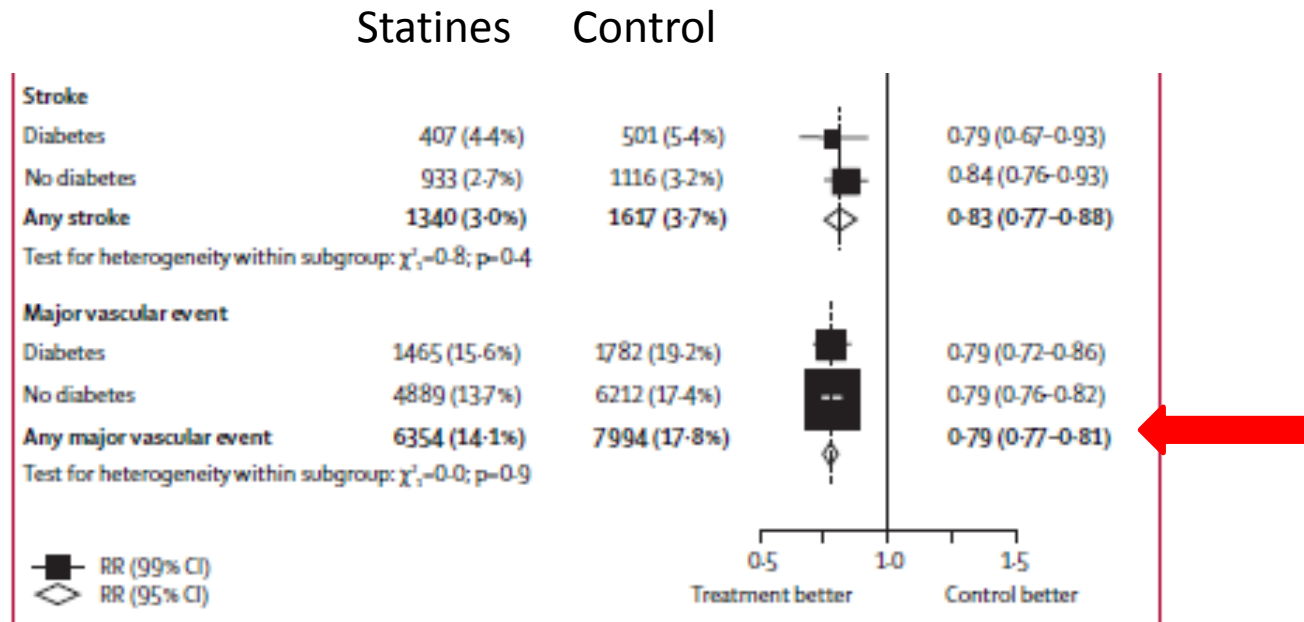
Heart Protection Study. Lancet 2002

Efficacité quelque soit le niveau de risque CV

5-year MVE risk at baseline	Events (% per annum)		RR (CI) per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol	Trend test
	Statin/more	Control/less		
Major coronary event				
<5%	50 (0.11)	88 (0.19)	0.57 (0.36-0.89)	
≥5% to <10%	276 (0.50)	435 (0.79)	0.61 (0.50-0.74)	
≥10% to <20%	1644 (1.29)	1973 (1.57)	0.77 (0.69-0.85)	$\chi^2=5.66$ ($p=0.02$)
≥20% to <30%	1789 (1.93)	2282 (2.49)	0.77 (0.71-0.83)	
≥30%	1471 (3.73)	1887 (4.86)	0.78 (0.72-0.84)	
Overall	5230 (1.45)	6665 (1.87)	0.76 (0.73-0.79)	$p<0.0001$

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Lancet 2012

Chez les patients diabétiques ou non



Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins:

a meta-analysis

Lancet 2008

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

Dans « toutes » les populations

Risque d'IDM sous placebo = 13 % à 10 ans
Risque Mortalité CV = 3,4 % à 10 ans

RRR = 31 %

NNT_{5 ans} = 41

LDL initial = 1,92 g/l

VARIABLE	PLACEBO (N = 3293)	PRAVASTATIN (N = 3302)	P VALUE	RISK REDUCTION WITH PRAVASTATIN (95% CI)
	<i>no. of events (absolute % risk at 5 yr)</i>			<i>%</i>
Definite coronary events				
Nonfatal MI or death from CHD	248 (7.9)	174 (5.5)	<0.001	31 (17 to 43)
Nonfatal MI (silent MIs omitted) or death from CHD	218 (7.0)	150 (4.7)	<0.001	33 (17 to 45)
Nonfatal MI	204 (6.5)	143 (4.6)	<0.001	31 (15 to 45)
Death from CHD	52 (1.7)	38 (1.2)	0.13	28 (-10 to 52)

Réduction du
LDL de 0,50 g/l
(26%)

Volume 335

NOVEMBER 16, 1995

Number 20

PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE WITH PRAVASTATIN IN MEN WITH
HYPERCHOLESTEROLEMIA N. Engl. J Med 1995

Dans « toutes » les populations

Risque d'IDM sous placebo = 1,6 % à 10 ans
Risque Mortalité CV = 0,8 % à 10 ans

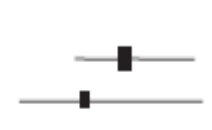
RRR = 48 %

NNT_{5ans} = 250

LDL initial = 1,6 g/l

Réduction du
LDL de 0,3 g/l

	Diet (n=3966)	Diet plus pravastatin (n=3866)	Hazard ratio	95% CI	p value*
<i>Number of events (per 1000 person-years)</i>					
Primary endpoint					
Coronary heart disease	101 (5.0)	66 (3.3)	0.67	0.49-0.91	0.01
Myocardial infarction	33 (1.6)	17 (0.9)	0.52	0.29-0.94	0.03
-					



Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial

Lancet 2006

Dans « toutes » les populations

Risque d'IDM sous placebo = 3,7 % à 10 ans
Risque Mortalité CV = 2 % à 10 ans

RRR = 54% **NNT_{5ans} = 100**

LDL initial = 1,08 g/l

Réduction du LDL de 0,55 g/l (50%)

Table 3. Outcomes According to Study Group.

End Point	Rosuvastatin (N = 8901)		Placebo (N = 8901)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients	Rate per 100 person-yr	No. of Patients	Rate per 100 person-yr		
Primary end point	142	0.77	251	1.36	0.56 (0.46–0.69)	<0.00001
Nonfatal myocardial infarction	22	0.12	62	0.33	0.35 (0.22–0.58)	<0.00001
Any myocardial infarction	31	0.17	68	0.37	0.46 (0.30–0.70)	0.0002
Nonfatal stroke	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33–0.80)	0.003
Any stroke	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34–0.79)	0.002

Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women
with Elevated C-Reactive Protein

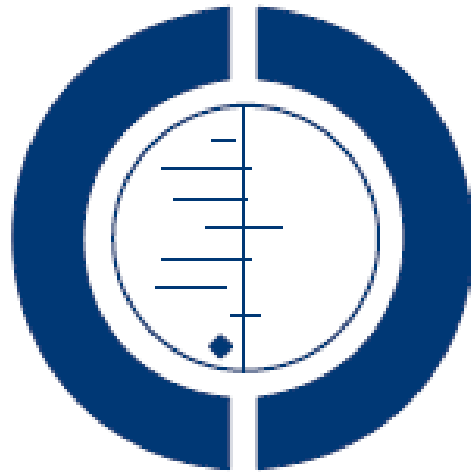
N Engl J Med 2008

Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D., Jacques Genest, M.D., Antonio M. Gotto, Jr., M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Peter Libby, M.D., Alberto J. Lorenzatti, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., Børge G. Nordestgaard, M.D., James Shepherd, M.D., James T. Willerson, M.D., and Robert J. Glynn, Sc.D., for the JUPITER Study Group*

Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review)

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K,
Ebrahim S

Critère d'inclusion < 10 %
d'ECV dans le groupe
placebo



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

**Réduction de la
mortalité totale
de 16%**

Citation: Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.

Efficacité des statines :IDM

Etudes	Risque IDM de base à 10 ans	RRR	Bénéfice absolu _{5ans}	NNT _{5ans}
CARDS (dt2)	22,5%	-36%	4%	25
HPS	23,6%	-27%	3,1%	32
WOSCOPS	14,8%	-31%	2,4%	41
JUPITER	3,7%	-54%	1,0%	100
MEGA	1,6%	-48%	0,4%	250

Les faits

1. Tous les traitements ne se valent pas.
2. Les statines ont prouvé une efficacité sur la réduction de certains critères cliniques (morbimortalité CV)
3. Dans de nombreuses populations, **à partir d'un âge > 50 ans**
4. Y compris chez des patients à bas risque CV non diabétiques
5. Même avec un taux de LDL « normal », ex 1,08 g/l (JUPITER)
6. **A dose fixe sans ajustement à une cible de LDL**
7. Forte dose en prévention primaire = JUPITER (rosuvastatine 20mg) – Sinon uniquement testée en prévention secondaire
8. L'estimation du risque CV par équation comme critère d'inclusion n'a pas été testée

Absence de preuve pour certaines recommandations

- Pourquoi fixer un seuil de LDL?
- Pourquoi distinguer les sujets diabétiques ?

Puisque c'est le RCV qui importe...

- Pourquoi fixer un seuil de risque de 7,5 % à 10 ans? (preuve même si risque d'IDM = 1,6 % à 10 ans)
- Pourquoi écrire « qu'à chaque diminution de 39 mg/l de LDL-c, il y a une réduction de 20 % du risque CV » ? *Puisque pas de cible validée et préconisation des statines seulement...*

Conclusion

- Le taux de LDL n'est qu'une entrée dans le calcul du risque CV
- Une fois réalisé, et une fois la statine prescrite, il n'a plus d'intérêt ...
- La dose de statine dépend surtout du niveau de risque (prévention secondaire) et des effets secondaires
- Le seuil d'intervention est fixé :
 - Soit selon des impératifs de santé publique
 - Soit selon les préférences individuelles du patient

Informations pour Décision Médicale Partagée

- Le calcul du risque CV permet la **décision médicale partagée** en donnant des informations factuelles relatives au risque et au bénéfice absolu des traitements
- Préciser les risques des traitements
 - De diabète sous statine : $NNH_{10ans} = 33$ (JUPITER)
 - D'AVC hémorragique ? $NNH_{10ans} = 54$ (SPARCL 2006)
 - De myalgie ? D'hépatite ?

Problème

Que signifie pour vous que « *votre risque de mortalité CV> est de 5 % dans les 10 ans et qu'avec une statine il sera de 4 %... » ???*

Lequel de vous prendrait ce traitement ?

1^{er} Exemple

- Un homme de 50 ans sans ATCD
 - PA = 140/80 mmhg
 - Non diabétique
 - Non fumeur
 - CT = 3,0g/l ; LDL = 2,2g/l; HDL = 0,6g/l Tg = 2,0g/l

<https://statindecisionaid.mayoclinic.org>



Statines? Comprendre les enjeux
Outil d'aide à la décision



Risque actuel

Intervention

Enjeux

Notes

Documenter

Risques et bénéfices selon mes données de santé personnelles
En utilisant le score PROCAM adapté pour la Suisse

3. Voir les enjeux

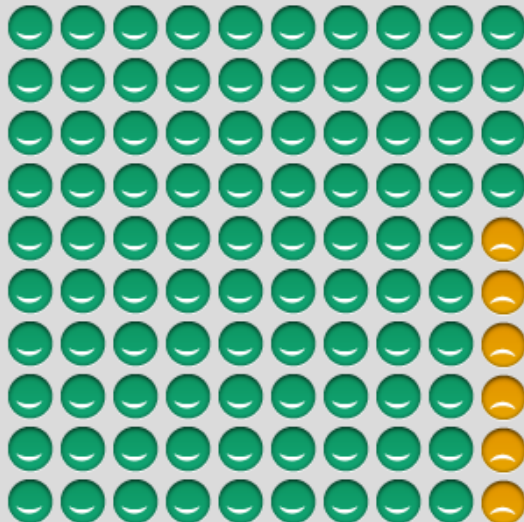
Risque actuel d'avoir un infarctus

Risque pour 100 personnes qui, comme vous,
ne prennent pas de médicament pour le
cholestérol

Sur 10 ans

6 Personnes
auront un
infarctus

94 Personnes
n'auront pas
d'infarctus



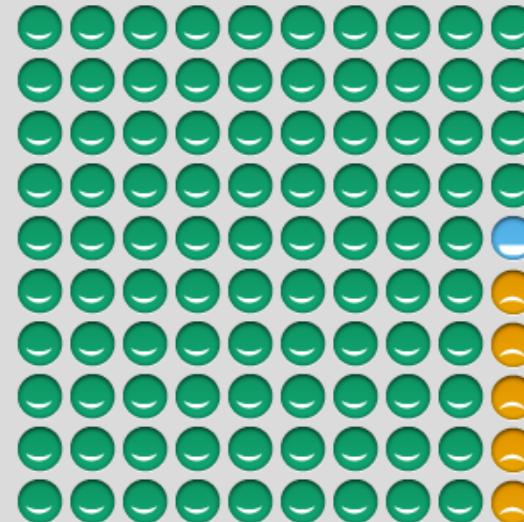
Risque avec traitement d'avoir un infarctus

Risque pour 100 personnes qui, comme vous,
prennent une statine de **dose moyenne**

Sur 10 ans

5 Personnes
auront un
infarctus

94 Personnes
n'auront pas
d'infarctus



1 Personnes
éviteront un
infarctus grâce
au médicament

2^e exemple

- Une femme de 60 ans
 - PA 160/90mmHg traitée
 - Diabétique de type 2 traitée
 - Fumeuse
 - CT 1,6g/l ; LDL 1,0g/l HDL 0,6 g/l, Tg 1,2 g/l



Risque actuel

Intervention

Enjeux

Notes

Documenter

Risques et bénéfices selon mes données de santé personnelles
En utilisant le score PROCAM adapté pour la Suisse

3. Voir les enjeux

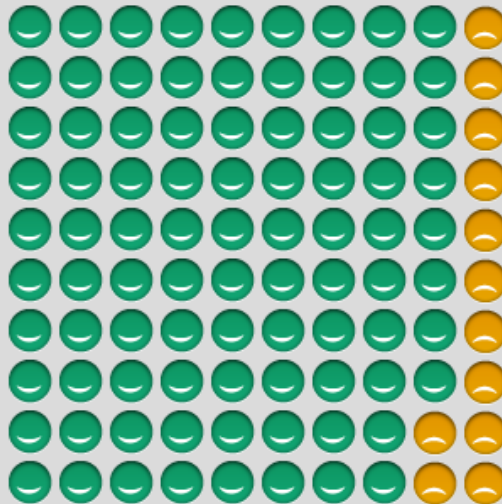
Risque actuel d'avoir un infarctus

Risque pour 100 personnes qui, comme vous,
ne prennent pas de médicament pour le
cholestérol

Sur 10 ans

12 Personnes
auront un
infarctus

88 Personnes
n'auront pas
d'infarctus



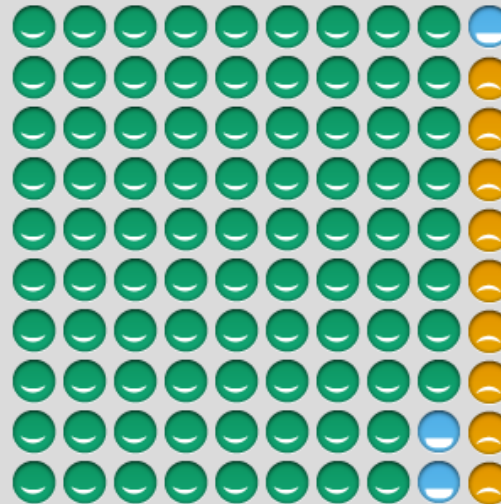
Risque avec traitement d'avoir un infarctus

Risque pour 100 personnes qui, comme vous,
prennent une statine de **dose moyenne**

Sur 10 ans

9 Personnes
auront un
infarctus

88 Personnes
n'auront pas
d'infarctus



3 Personnes
éviteront un
infarctus grâce
au médicament

Exemples en prévention primaire

Statine or not Statine, that is the question ...

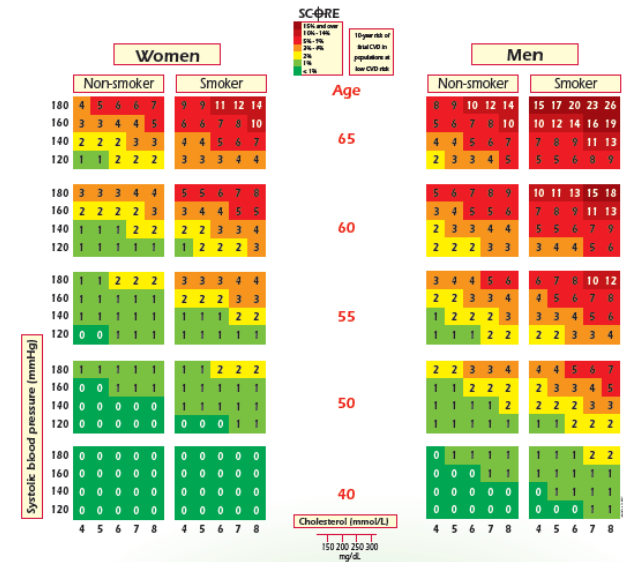
Calcul du Risque Cardiovasculaire

Décès CV à 10 ans

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

- A partir de SCORE :
 - Faible si $< 1\%$
 - Modéré si 1 à 5 %
 - Elevé si $> 5\%$
 - Très élevé si $> 10\%$



How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?

1. Use the low risk charts in Austria, Belgium, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Norway, The Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and the United Kingdom.

2. Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP values, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.

3. Check the number.

4. Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

Relative Risk Charts

Note that a low total cardiovascular risk in a young person may conceal a high relative risk; this might be explained to the person by using the relative risk chart. At the person's age, a high relative risk will enable them to see a high total risk. More relative risk charts will be included in each person's chart. This chart refers to relative risk, not percentage risk, so that a person in the top right corner is at 12 times higher risk than a person in the bottom left corner.

Another approach to explaining risk to younger persons is to use cardiovascular risk age. For example, in the highest cell, a 65-year-old male hypertensive smoker has a risk of 48, which is the same as a 65-year-old with no risk factors, so that his risk age is 65. This can be reduced by reducing his risk factors.

Risk estimation using SCORE: Qualifiers

- The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.
- As with all risk estimation systems, risk will be overestimated in countries with a falling CVD mortality rate, and under-estimated if it is rising.
- At any given age, risk appears lower for women than men. However, inspection of the charts shows that their risk is nearly doubled by 10 years, with a 60 year old woman resembling a 70 year old man in terms of risk.
- Risk may be higher than indicated in the chart in:
 - Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
 - Those with a strong family history of premature CVD (second degree relatives; and first degree relatives: immediate individuals with diabetes; the SCORE chart should only be used in those with type 1 diabetes without target organ damage; other diabetic subjects are already at very high risk.
 - Those with low HDL cholesterol or increased triglyceride levels, heterozygous lipoprotein lipase and/or remnant lipoprotein cholesterol
 - Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example plaque on ultrasonography
 - Those with moderate to severe chronic kidney disease (EPA-III, NKF, 7.3.1)

These charts have been developed in collaboration between ESC, EAS, and ESCAP. The charts can be obtained using the Accession version of SCORE, available, which has been updated to include HDL cholesterol level.



www.escardio.org/EACPR

Source: European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice (2012)
European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701 • doi:10.1093/eurheartj/ehs092



	Homme
Age	50
Tabagisme	1
HTA	160
Diabète	0
CT	2,32 g/l
LDL	1,7g/l

	Homme
Age	50
Tabagisme	1
HTA	160
Diabète	0
CT	2,32 g/l
LDL	1,7g/l
RCV score	3,71 %

	Homme
Age	50
Tabagisme	1
HTA	160
Diabète	0
CT	2,32 g/l
LDL	1,7g/l
RCV score	3,71 %
RCV sous statine	3,18 %
NNT 10 ans	188

	Homme	Homme
Age	50	65
Tabagisme	1	0
HTA	160	140
Diabète	0	0
CT	2,32 g/l	1,55 g/l
LDL	1,7g/l	1,1 g/l
RCV score	3,71 %	
RCV sous statine	3,18 %	
NNT 10 ans	188	

	Homme	Homme
Age	50	65
Tabagisme	1	0
HTA	160	140
Diabète	0	0
CT	2,32 g/l	1,55 g/l
LDL	1,7g/l	1,1 g/l
RCV score	3,71 %	3,80 %
RCV sous statine	3,18 %	3,26 %
NNT 10 ans	188	185

	Homme	Homme	Homme
Age	50	65	60
Tabagisme	1	0	0
HTA	160	140	140
Diabète	0	0	1
CT	2,32 g/l	1,55 g/l	1,55 g/l
LDL	1,7g/l	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	3,71 %	3,80 %	
RCV sous statine	3,18 %	3,26 %	
NNT 10 ans	188	185	

	Homme	Homme	Homme
Age	50	65	60
Tabagisme	1	0	0
HTA	160	140	140
Diabète	0	0	1
CT	2,32 g/l	1,55 g/l	1,55 g/l
LDL	1,7g/l	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	3,71 %	3,80 %	5,0 %
RCV sous statine	3,18 %	3,26 %	4,3%
NNT 10 ans	188	185	142

	Homme	Homme	Homme	Femme
Age	50	65	60	65
Tabagisme	1	0	0	0
HTA	160	140	140	160
Diabète	0	0	1	1
CT	2,32 g/l	1,55 g/l	1,55 g/l	1,55 g/l
LDL	1,7g/l	1,1 g/l	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	3,71 %	3,80 %	5,0 %	
RCV sous statine	3,18 %	3,26 %	4,3%	
NNT 10 ans	188	185	142	

	Homme	Homme	Homme	Femme
Age	50	65	60	65
Tabagisme	1	0	0	0
HTA	160	140	140	160
Diabète	0	0	1	1
CT	2,32 g/l	1,55 g/l	1,55 g/l	1,55 g/l
LDL	1,7g/l	1,1 g/l	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	3,71 %	3,80 %	5,0 %	6,3 %
RCV sous statine	3,18 %	3,26 %	4,3%	5,4%
NNT 10 ans	188	185	142	111

	Homme
Age	60
Tabagisme	0
HTA	160
Diabète	1
CT	1,55g/l
LDL	1,1 g/l
RCV score	
RCV sous statine	
NNT 10 ans	

	Homme
Age	60
Tabagisme	0
HTA	160
Diabète	1
CT	1,55g/l
LDL	1,1 g/l
RCV score	7,34 %
RCV sous statine	6,31 %
NNT 10 ans	100

	Homme	Femme
Age	60	65
Tabagisme	0	1
HTA	160	140
Diabète	1	1
CT	1,55g/l	1,55 g/l
LDL	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	7,34 %	
RCV sous statine	6,31 %	
NNT 10 ans	100	

	Homme	Femme
Age	60	65
Tabagisme	0	1
HTA	160	140
Diabète	1	1
CT	1,55g/l	1,55 g/l
LDL	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	7,34 %	8,10 %
RCV sous statine	6,31 %	7,00 %
NNT 10 ans	100	90

	Homme	Femme	Homme
Age	60	65	65
Tabagisme	0	1	1
HTA	160	140	160
Diabète	1	1	1
CT	1,55g/l	1,55 g/l	1,55 g/l
LDL	1,1 g/l	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	7,34 %	8,10 %	
RCV sous statine	6,31 %	7,00 %	
NNT 10 ans	100	90	

	Homme	Femme	Homme
Age	60	65	65
Tabagisme	0	1	1
HTA	160	140	160
Diabète	1	1	1
CT	1,55g/l	1,55 g/l	1,55 g/l
LDL	1,1 g/l	1,1 g/l	1,1 g/l
RCV score	7,34 %	8,10 %	21,7%
RCV sous statine	6,31 %	7,00 %	18,7%
NNT 10 ans	100	90	33

	Homme	Femme	Homme	Femme
Age	60	65	65	65
Tabagisme	0	1	1	1
HTA	160	140	160	160
Diabète	1	1	1	1
CT	1,55g/l	1,55 g/l	1,55 g/l	3,1 g/l
LDL	1,1 g/l	1,1 g/l	1,1 g/l	2 g/l
RCV score	7,34 %	8,10 %	21,7%	
RCV sous statine	6,31 %	7,00 %	18,7%	
NNT 10 ans	100	90	33	

	Homme	Femme	Homme	Femme
Age	60	65	65	65
Tabagisme	0	1	1	1
HTA	160	140	160	160
Diabète	1	1	1	1
CT	1,55g/l	1,55 g/l	1,55 g/l	3,1 g/l
LDL	1,1 g/l	1,1 g/l	1,1 g/l	2 g/l
RCV score	7,34 %	8,10 %	21,7%	20,4 %
RCV sous statine	6,31 %	7,00 %	18,7%	17,5%
NNT 10 ans	100	90	33	35