

# Docteur, dois-je me soucier de mon cholestérol ?

Auteurs : Caroline Huas, Rémy Boussageon, Denis Pouchain

*Résumé de la table ronde (durée 2h) par Aurélien Vandenameel et Maxence Stettner*

## **Objectifs :**

Présenter et discuter les faits sur l'efficacité clinique et les risques des hypocholestérolémiants.

Présenter les risques et les bénéfices des statines, selon le risque cardio-vasculaire des patients.

Discuter la prise en charge des patients selon leur risque cardio-vasculaire global dans le cadre d'une décision médicale partagée.

## **Méthodes :**

Recueil des questions des participants et à partir de ces questions, les experts ont exposé les données scientifiques disponibles pertinentes afin d'orienter la décision thérapeutique

## **Synthèse de la table ronde :**

Rappel concernant les indicateurs utilisés dans les essais randomisés et les méta-analyses :

- Risque absolu (RA) :

Taux brut d'événements cliniques dans chaque groupe pendant l'essai

- Réduction du risque absolue (RRA)

Différence (soustraction) des RA entre les 2 groupes (RA traité – RA Pbo)

- Risque relatif (RR)

Rapport (division) des RA dans les 2 groupes (RA traité/RA Pbo)

- Réduction relative du risque (RRR)

$1 - RR$

- Number Needed to Treat (NNT)

Nombre de patients à traiter pendant la durée de l'essai pour observer un événement en moins

$NNT = 1 - RRA \times 100$

- Number Needed to Harm (NNH)

Nombre de patients à traiter pendant la durée de l'essai pour observer un effet indésirable en plus

$NNH = 1 / RRA$

- Intervalle de confiance à 95% (IC95)

Valeur minimale et maximale entre lesquelles la probabilité que le résultat observé dans l'essai soit vrai est égale à 95%

Pour bien comprendre : exemple d'un essai d'intervention virtuel avec le Panaceum® :

Cet essai comparatif, randomisé, en double insu, évaluait le Panaceum® vs placebo sur 20 000 patients,

Le critère de jugement principal est la mortalité toute cause confondue à 1 an.

Après randomisation : 10 000 patients ont été inclus dans le groupe Panaceum® et 10 000 dans le groupe placebo. Tous les patients étaient comparables et ont tous terminés l'essai.

Etude parfaite !

Résultats :

	<b>Pbo</b> n = 10 000	<b>Pana®</b> n = 10 000	<b>RRA</b>	<b>RRR</b> <b>(IC95%)</b>	<b>NNT</b>	<b>Décès évités</b>	<b>p</b>
<b>Décès</b>	2 000 (20%)	1 000 (10%)	10%	<b>0,50</b> (0,46-0,53)	10	1 000	0,0001
	200 (2%)	100 (1%)	1%	<b>0,50</b> (0,36-0,60)	100	100	0,0001
	20 (0,2%)	10 (0,1%)	0,1%	<b>0,50</b> (0,23-0,98)	1 000	10	0,048

On constate que la Réduction du Risque Relatif (RRR) est constante malgré une diminution du nombre d'événement (= nombre de décès) dans le placebo comme dans le groupe Panaceum®.

A l'inverse la Réduction du Risque Absolu (RRA) diminue en fonction du nombre d'événement.

Donc la RRR est un mauvais indicateur, il vaut mieux regarder la RRA car elle dépend du nombre d'événement : plus le risque est élevé, plus le bénéfice (=RRA) est important, alors que le RRR est constant.

De la même façon, le Nombre de Sujet à Traiter (NNT) pour observer un événement en moins diminue en fonction du nombre d'événement.

On observe tout de même qu'il y a une augmentation du p, si le nombre d'événement diminue.

**A/ Cas de la prévention secondaire :**

Tout patient ayant un antécédent clinique documenté d'événement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), syndrome coronarien aigüe (SCA)) est à haut ou très haut risque cardio-vasculaire.

Donc il est inutile de calculer le risque cardio-vasculaire à 5 ou 10 ans (par exemple outils SCORE) : le patient est à haut risque

Efficacité des statines :

3 études ont été menées en prévention secondaire concernant l'efficacité des statines sur les risques de décès cardio-vasculaires et les risques d'infarctus du myocarde :

	4S (P2) simva 20-40	LIPID (P2) prava 40	CARE (P2) prava 40	Métab-analyse <sup>1</sup>
LDL-c inclusion (g/L)	1,88	1,50	1,39	1,47
Risque décès CV (%)	9,30	7,90	5,70	5,70
RR décès CV	0,65	0,75	0,76	0,83
RRA décès CV (%)	3,20	1,90	0,80	1,00
NNT décès	<b>32</b>	<b>53</b>	<b>125</b>	<b>100</b>
Risque IdM (%)	12,1	8,4	8,3	6,2
RR IdM	0,73	0,71	0,77	0,74
RRA IdM (%)	8,6	2,4	1,8	1,8
NNT IdM	<b>22</b>	<b>42</b>	<b>56</b>	<b>56</b>

On constate une efficacité des statines en prévention secondaire. Quel que soit le taux de LDL-cholestérol, on a une diminution du nombre de décès cardiovasculaire (CV) et d'IdM : RRA > 0.

L'augmentation du Nombre de Sujet à Traiter (NNT) est corrélée à la baisse du risque de décès CV initial.

Quid de l'Ezetimibe – EZETROL<sup>®</sup> en prévention secondaire :

Etude comparative randomisée : simvastatine vs simvastatine + ezetimibe chez des patients stabilisés après survenu d'un SCA dans les 10 jours

Les résultats sont non significatifs pour l'ensemble des critères en dehors du critère IdM qui était significatif (RRA : 1,6% ; p : 0,002). Pas d'effet sur la mortalité CV, Angor instable, revascularisation coronaire et AVC.

Dans une autre étude, on constate que les statines baissent le risque d'AVC et non l'Ezetrol

=> En prévention secondaire, l'efficacité des statines est démontrée.

## **B/ Cas de la prévention primaire :**

Evaluation du risque en prévention I :

Une revue récente de la littérature retrouve 363 équations du risque CV en prévention primaire (PI)

L'équation la plus adaptée à la population française est l'équation SCORE :

- Elle prédit la mortalité cardio-vasculaire à 10 ans.
- Elle dépend de l'âge, du genre, de la consommation du tabac, de la pression artérielle systolique (PAS) et du cholestérol total
- Chez les patients de plus de 65ans : elle n'est pas validée et ne permet de prédire la mortalité CV (il faut multiplier environ par 4). On peut utiliser l'échelle FRAMINGAM.

Le calcul du risque ne permet pas de décider mais permet de discuter et d'argumenter avec le patient, en fonction de la Réduction du Risque Absolu obtenu si l'on instaure un traitement par

statine. Il faut prendre une décision médicale partagée avec le patient en fonction du bénéfice attendu et des éventuels effets indésirables ou freins du patient.

### Efficacité des statines sur les IDM en PI :

De nombreuses études ont été réalisées :

Essai	Population	LDL-c (g/L)	RA Pbo 5 ans (%)	RA statine (%)	RRA (%)	NNT 5 ans	RR
CARDS (atorva 10)	DT2 P1 haut risque	1,20	7,35	4,71	2,64	38	0,64
WOSCOPS (prava 40)	P1 haut risque	1,92	6,50	4,60	1,90	53	0,70
ASCOT-LLA (atorva 10)	HTA P1 haut risque	1,33	4,70	3,00	1,70	59	0,79
JUPITER (rosuva 20)	P1 bas risque	1,08	2,00	0,89	0,42	238	0,70
HOPE3 (rosuva 10)	P1 bas risque	1,28	1,10	0,70	0,40	250	0,65
MEGA (prava 10-20)	P1 bas risque	1,57	0,75	0,41	0,34	294	0,55
<b>Méta-analyse<sup>1</sup> (MCE)*</b>		<b>1,43</b>	<b>3,95</b>	<b>2,5</b>	<b>1,45</b>	<b>69</b>	<b>0,61</b>

On constate que dans les études chez des patients à haut risque, la Réduction du Risque Absolu diminue fortement alors que dans les études chez les patients à faible risque, la Réduction du Risque Absolu est plus faible : le bénéfice à traiter est donc moins important chez les personnes à faible risque.

Le bénéfice est plus important lorsque le risque au départ est plus grand.

De même, pour les sujets à bas risque, le Nombre de Sujet à Traiter (NNT) est plus important pour empêcher la survenue d'un événement. Il faut traiter beaucoup de patient pour éviter 1 décès.

NB : Dans ces résultats, nous prenons en compte le Risque CV global et non les taux de LDL-cholestérol, qui d'ailleurs étaient faibles : ces patients n'avaient pas de dyslipidémies (hormis dans l'étude WOSCOPS).

En conclusion

- Il faut traiter par statines les patients à haut risque CV. Le traitement est discutable pour les patients à faible risque CV car le bénéfice est faible.
- Il faut traiter un risque CV et non un taux de cholestérol : pour les patients à haut risque, les statines sont efficaces, quelle que soit le taux de LDL-c.

### Cible de LDL-c à atteindre

Il n'y a pas de cible de LDL-c à atteindre, car il n'a pas été prouvé que le LDL-c soit une variable causale à lui seul, qui diminuerait le risque CV. Il est intégré dans un risque global. Il faut donc traiter le risque et non le taux de LDL-cholestérol. Sous statines, le risque CV diminue quel que soit la baisse du taux de LDL-cholestérol.

Il ne faut donc pas se focaliser sur la cible à atteindre, de fait la surveillance du taux de LDL-cholestérol une fois le traitement introduit n'est pas utile.

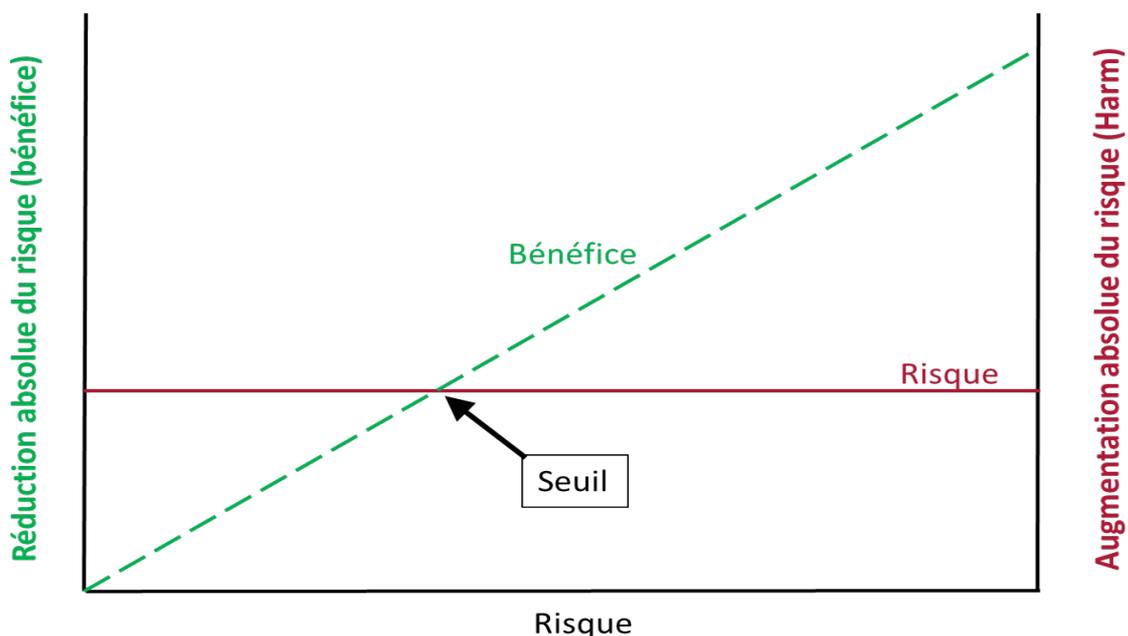
Effets indésirables : A bénéfice faible, quel intérêt de prendre des statines devant les effets indésirables ?

- **Diabète induit** : 0,5 à 1 % des patients traités pendant 5 ans auront un diabète induit. NNH à 5 ans : 100 (étude JUPITER). Cependant, dans ces cas de diabète induits, les statines sont plutôt un cofacteur chez des patients qui sont déjà obèses et ne respectent pas les Mesures Hygiéno-Diététiques. Une des solutions proposées est de diminuer la posologie de la statine ou de switcher par la pravastatine qui est la moins diabéto-gène.
- **Myopathie** : aucune donnée biologique n'atteste de la présence d'une myopathie sous statine. Il ne peut être prouvé qu'une myopathie soit réellement due aux statines : une étude a montré que si l'on remplace les statines par un placebo, 43 % des plaintes persistaient (effet nocebo). 0,05 % des patients traités pendant 5 ans présentent une myopathie. NNH à 5 ans = 5000
- **Rhabdomyolyse** : 0,015 % des patients traités pendant 5 ans présentent une rhabdomyolyse soit un NNH à 5 ans = 6666
- **AVC hémorragique** : NNH à 5 ans = 1000

NB : En ce qui concerne les troubles cognitifs : les statines passent la barrière hémato-encéphalique mais il n'y a pas d'argument pour dire qu'il y a un effet des statines sur le déclin cognitif

En conclusion :

- Il y a donc des risques certains d'effets indésirables, qui ne valent peut-être pas la peine d'être pris si le bénéfice attendu est faible. Il y a un seuil de balance bénéfice/risque à partir duquel il y a un intérêt de traiter le patient. Il ne faut donc pas forcément traiter un patient ayant un faible risque, par exemple un patient présentant une hypercholestérolémie isolée.



## Décision médicale partagée :

Le calcul du risque CV en PI permet la décision médicale partagée en donnant des informations sur les bénéfices attendus et les risques absolus. On décide avec le patient en fonction de son risque si l'on introduit une statine et à quelle dose :

- à faible dose en prévention I chez les patients à bas risque
  - à forte dose en prévention II et en prévention I chez les patients à haut risque
- Pour s'aider, on peut utiliser des outils comme Mayo-clinic, avec par exemple :
- ♂ 50 ans LDL-c : 2,2 g/l : le risque d'événement CV à 5 ans passe de 6% à 5% sous statines
  - ♂ 50 ans HTA, DII, tabac, LDL-c normal : le risque d'événement CV à 5 ans passe de 12 % à 9 % sous statines. NB : Il reste tout de même 70% du risque donc la nécessité d'autres mesures (arrêt du tabac, traitement anti-hypertenseur, MHD...)

## Conclusion : Reprise des questions de l'assemblée :

1. Faut-il doser le cholestérol ? Quand faut-il le doser ?
  - Il faut le doser dans le calcul du risque
  - Il n'est pas nécessaire de le doser une fois que le patient est sous statine
  - Il n'y a pas de rythme de surveillance précis, il faut le doser de nouveau à chaque réévaluation du risque CV.
  
2. Qu'en est-il des patients de plus de 75ans ?
  - Initiation en prévention I :
    - pas d'argument pour initier un traitement par statine chez les patients à fort ou faible risque
  - Arrêt en prévention II
    - ♂ > 75ans : étude PROSPER : 2000 IDM en plus dans l'année : efficace donc pas d'arrêt
    - ♀ > 75ans : pas de preuve, donc ne pas arrêter
    - Pas plus d'effet indésirable chez les patients > 75ans
  
3. Critères subjectifs des équations de calcul du risque cardio-vasculaire ? Quel calculateur de risque en prévention I ?
  - SCORE est l'équation la mieux validée chez les patients de moins de 65ans dans les pays occidentaux
  - Il faut donc penser à introduire une statine en prévention I, chez des patients à haut risque, même s'ils ne présentent pas d'hypercholestérolémie
  
4. Quelle dose de statine ?
  - en prévention II ou en prévention I à haut risque : débiter à forte dose (40 à 80mg). Diminuer si EI
    - en prévention I à faible risque : commencer à faible dose et augmenter progressivement jusqu'à atteinte dose max ou apparition d'effet secondaire
  
5. Place des fibrates ?
  - Indication restreinte des fibrates. Pas de preuve en prévention I. Indication si intolérance aux statines ou hypertriglycéridémies familiales.

6. Evaluation du risque CV ?

- Fragilité des équations. En pratique : raisonner simplement avec diabète, âge, tabac, HTA, dyslipidémie, hérédité CV.

**Take Home Message :**

- « Docteur, dois-je me soucier de mon cholestérol ? Tout dépend de votre risque cardio-vasculaire »
- Aucune relation entre taux du LDL-c et risque coronaire ou efficacité thérapeutique ne n'a été mise en évidence (PROSPER)
- En prévention I, une étude est en cours pour les personnes de plus de 75 ans ( Etude SAGA)