



**CHOLESTEROL ET STATINES :  
UNE CIBLE, UN MEDICAMENT, trop facile ?**

**DOSSIER DOCUMENTAIRE**

Janvier 2015

**Groupe de travail** : document provisoire réalisé par le Dr LEQUEUX

**Groupe de lecture** : Animateurs « Groupe Qualité » Pays de la Loire

## **PROBLEMATIQUE :**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la principale cause de mortalité dans les pays développés. C'est la seconde cause de mortalité en France (32% des décès en France) et une cause importante d'invalidité.

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), l'hypercholestérolémie est un facteur que l'on peut potentiellement modifier. En France, elle touche plus de 37% des adultes âgés de 35 à 64 ans, soit 9,1 millions de personnes (Ferrières, 2009).

La prise en charge de la dyslipidémie a bénéficié depuis une trentaine d'années d'un progrès thérapeutique majeur avec la mise sur le marché des statines dont l'efficacité sur la baisse du LDL-C est importante.

Les statines constituent l'une des principales classes thérapeutiques prescrites en France : 6,4 millions de patients suivent actuellement un traitement par statines, on enregistre plus d'un million de nouveaux patients traités chaque année pour un coût de 1,2 M d'€ en 2012.

Facteur de risque ou simple marqueur biologique pour les « statino-sceptiques » ?

L'épidémiologie montre que le risque cardiovasculaire dépend pour près de 80 % des facteurs comportementaux (tabagisme, obésité, manque d'exercice et mauvaises habitudes alimentaires) et donc que la modification du style de vie est la pierre angulaire de la prévention. Pas toujours facile !!

Face à la complexité du problème, l'apparente simplicité et innocuité de la prescription, la représentation sociale du « cholestérol, le mauvais » semblent avoir fait de la baisse rapide du taux de LDL-C l'objectif prioritaire, ce qui fait de la France un des pays les plus consommateurs de statines en Europe.

Est-ce toujours justifié ?

Comment mieux cibler les patients à risque ?

Où sont les vraies priorités ?

Les recommandations conjointes de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) (4), publiées en 2011, celles de l'American Heart Association (AHA) en 2013 (5), abandonnent le LDL-C comme cible ou seuil thérapeutique au profit de l'évaluation du risque cardiovasculaire global de chaque patient.

Changement de paradigme, changement de pratiques ??

## LES SOURCES DOCUMENTAIRES

1. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global - Juin 2004.
2. W.F. Riesen and al. Nouvelles guidelines européennes pour les dyslipidémie. Rev Med Suisse 2012 ; 8 :525-30.
3. Prise en charge thérapeutique du patient hyperlipidémique. Recommandation Afssaps 2005.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH & al. Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013.
6. Dépistage des dyslipidémies en prévention primaire : pourquoi, pour qui, comment ? Médecine ;2006 ;67-71.
7. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. HAS 2010.
8. Gallois P, Vallée JP, Charpentier JM. Risque cardiovasculaire « global » : intérêts et limites pour la décision médicale. Médecine. 2006;3:112-7.
9. J.P. Boissel. Ce ne sont plus des hypertendus ou des hypercholestérolémiques, ce sont des patients à risque cardiovasculaire MÉDECINE mars 2006
10. ANSM. Statines et risque de diabète. Point d'information.09/12/2014.
11. Alan cassel and al.Statines : effets adverse prouvés et suggérés. Médecine 2014 ;299-302.
12. M.Gerson. Statine et risque musculaire:questions pour la pratique. Médecine 006 ;399-401.
13. M.Lièvre, M.Cucherat. Les statines: données factuelles 2005. Médecine;1ère et 2ème partie. Janvier et fév. 2006.
14. J.P.Boissel. Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire : une lecture critique de la revue systématique Cochrane. Médecine 2011 ;323-326.
15. Risque cardiovasculaire et cholestérol : statines d'emblée ? Bibliomed ;507 ;2008.
16. Cholestérol et prévention primaire : « seuils » et « cibles ». Bibliomed ;523 ;2008.
17. Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience. HAS. Fiche bum.2012
18. Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. Point d'information. CPAM.2013
19. JP.Vallée. Avis de tempête sur les statines. Médecine. avril 2013.
20. Rudaz A, Rima A, Humair JP. Scores de risque cardiovasculaire : pourquoi, comment et quand les utiliser ? Rev Med Suisse. 2010;6:1809-15.
21. A.Simon. Dyslipidémies: seuils et cibles. Médecine mars 2006.
22. Usage des Statines – Assurance Maladie – 29 mai 2013
23. JM. Wright, M.Bernard, Ken L. Bassett. Statines et prévention primaire du risque cardiovasculaire. Une méta-analyse des données disponibles. Médecine 2010.
24. Faeh D, Braun J, Bopp M. Body Mass Index vs Cholesterol in Cardiovascular Disease Risk Prediction Models. Arch Intern Med. 2012;172:1767-8.
25. Pharmacovigilance. Atteintes musculaires dues aux statines. Médecine 2014.
26. N. Rodondi, F.Héritier.Peut-on appliquer les guidelines aux patients polymorbides au cabinet médical ? Revue Médicale Suisse.mars 014. [www.revmed.ch](http://www.revmed.ch)

## SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS

### Les principaux messages

Les nouvelles recommandations sur le traitement de la dyslipidémie abandonnent le **LDL-C** comme cible ou seuil thérapeutique. C'est par référence au risque cardiovasculaire global que se juge la balance bénéfique/risque du traitement et non sur **la seule** valeur du LDL-C.

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.

Les conséquences de ce changement de paradigme pour la pratique sont importantes :

La notion de cholestérolémie « normale » devient désormais secondaire. Le risque cardiovasculaire est lui-même une variable continue, qui autorise à dire qu'un sujet est « à risque » ou « non à risque » et il devient logique de prescrire une statine chez un patient à haut risque cardiovasculaire même si la cholestérolémie est « normale ».

Il a le mérite de recentrer sur le véritable objectif thérapeutique : la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.

#### Comment évaluer le risque RCV global d'un patient ?

**1<sup>ère</sup> approche (notre pratique actuelle)** : Somme de l'ensemble des facteurs de risque sur un mode binaire (oui/non) : le risque global est proportionnel au nombre de facteurs de risque. Cette approche a été largement exploitée dans les grandes études épidémiologiques.

- Âge et sexe : 50 ans ou plus chez l'homme, 60 ans ou plus chez la femme.
- Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père [ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin], avant 65 ans chez la mère [ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin].
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.
- Hypertension artérielle permanente, traitée ou non.
- Diabète de type 2, traité ou non.
- HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L), quel que soit le sexe.  
Soustraire 1 si : HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L) (facteur protecteur).

Cette estimation manque de précision et comporte une grande variabilité inter observateurs. Il existe une grande hétérogénéité des FRCV, par contre leur « poids » est identique.

Les objectifs thérapeutiques en fonction du niveau de risque recommandés par l'Afssaps (2005) ne repose que sur un consensus professionnel (niveau de preuve : faible) :

- Aucun FDR < 2,20 g/L
- 1 FDR < 1,90 g/L
- 2 FDR < 1,60 g/L
- 3 et + FDR < 1,30 g/L
- Haut risque < 1 g/L

**2<sup>ème</sup> approche (recommandée dans les recommandations actuelles)** : Le calcul du risque cardiovasculaire global. L'équation de risque actuellement retenue en Europe est la table SCORE (jusqu'à l'âge de 65 ans).

Le système SCORE permet d'estimer le risque de survenue à dix ans d'un premier événement cardiovasculaire fatal.

La mesure du cholestérol est nécessaire pour l'évaluation du risque avec le système SCORE, mais ne constitue pas un objectif de traitement.

Une version électronique de la table SCORE est disponible (après enregistrement gratuit) sur le site [www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx](http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx).

Mais ce concept de RCV global est également imparfait car les facteurs de risque utilisés pour le définir ne sont pas exhaustifs :

- Il manque le poids : le surpoids (IMC > 25) est un FRCV qui devient majeur en cas d'obésité (IMC > 30).
  - Aux USA où l'obésité a progressé, les tendances en termes de mortalité par coronaropathie n'ont pas réellement changé depuis la mise sur le marché des statines.
  - Une étude de cohorte suisse (2012) souligne les insuffisances d'un « modèle cholestérol » du risque cardiovasculaire. Les auteurs ont substitué au cholestérol l'IMC dans le modèle européen SCORE chez 17 791 patients. Par rapport au modèle « SCORE / cholestérol », le modèle « SCORE / IMC » est plus sévère et discriminant sur le risque de mortalité, en meilleure synergie avec le tabagisme et la pression artérielle.
  
- Il ne prend pas en compte les situations où le risque peut être plus élevé que celui calculé avec SCORE comme :
  - Un niveau social défavorisé,
  - Un syndrome métabolique (obésité abdominale, HDL-C bas, hypertriglycéridémie...)
  - Une hypercholestérolémie familiale
  - Des antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (risque x 1,7 chez les femmes et x 2 chez les hommes)
  - Patients asymptomatiques avec des preuves d'athérosclérose pré clinique (plaques carotidienne ou augmentation de l'épaisseur de l'intima au doppler carotidien)
  
- Le risque peut être aussi plus faible si le HDL-C est élevé et que l'on a des antécédents familiaux de longévité

Reste à évaluer sa faisabilité en pratique quotidienne !

### **Quelles sont les stratégies thérapeutiques en fonction du risque cardiovasculaire global du patient ?**

Les recommandations françaises et internationales, reconnaissent l'efficacité clinique des statines chez le patient à haut risque cardio-vasculaire, et ce, quelle que soit la molécule prescrite.

Les autres médicaments hypocholestérolémiants n'ont pas démontré d'efficacité sur des critères de mortalité en prévention primaire.

Cette stratégie médicamenteuse doit être accompagnée de conseils hygiéno-diététiques et, le cas échéant d'une aide au sevrage tabagique. L'efficacité d'un régime méditerranéen en prévention du risque cardiovasculaire, chez des patients à haut risque, est prouvée (réduction de 30%, équivalente à la prise de statine).

Les informations factuelles sur les bénéfices et les risques des statines doivent être délivrées.

En pratique, **la prescription d'une statine est justifiée chez les patients à haut risque cardio-vasculaire**, quel que soit le taux de LDL-C (niveau de preuve fort : grade A)

Quels sont les patients à haut risque cardiovasculaire ?

- **Patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée** (prévention secondaire) :
  - Coronaropathie,
  - AVC ou AIT ischémique (bénéfice des statines non spécifiquement étudié pour les IC ou AIT cardio-emboliques),
  - AOMI à partir du stade 2,
- **Patients diabétique de type 2 ou de type 1 avec microalbuminurie ;**
- **Patients avec une maladie rénale chronique :**
  - présence de protéines dans les urines (protéinurie) ou d'albumine (microalbuminurie).
  - Cokroft < 60 ml/mn
- **Toutes les autres personnes** doivent être évaluées sur la base du système **SCORE** (jusqu'à 65 ans)  
Le système SCORE répartit le risque cardiovasculaire selon quatre niveaux (contre trois seulement dans les anciennes méthodes de calcul du risque), afin d'orienter la décision thérapeutique :
  - risque très élevé ( $\geq 10$ ) ;
  - risque élevé ( $> 5$  à  $< 10$ ) ;
  - risque modéré; ( $\geq 1$  à  $< 5$ ) ;
  - risque faible ( $< 1$ ).

Tout patient avec un SCORE > 5% se trouve dans une catégorie de risque élevé.

**Faut-il prescrire une statine aux patients à faible risque cardio-vasculaire ?**

Un traitement par statines chez ces patients (**SCORE < 5**) n'est pas recommandé par les recommandations européennes de l'ESC et ce quel que soit le niveau du LDL-C.

C'était les conclusions de la méta-analyse Cochrane en 2011. Sa mise à jour 2013 affirme l'inverse !! Comment expliquer de telles différences en 2 ans ?

Le changement d'avis de la collaboration Cochrane fait suite à la publication de quatre nouvelles études sur les statines, parmi lesquelles l'étude JUPITER avec certaines limites méthodologiques, mais surtout l'analyse de données individuelles de la «Cholesterol Treatment Trialists (CTT)».

En regardant de plus près les études incluses par la CTT, il n'y a que deux études qui ont inclus des patients à faible risque : l'étude MEGA conduite seulement au Japon et l'étude JUPITER dont la plupart des patients inclus n'étaient pas à bas risque (surpoids fréquent, CRP ultrasensible élevée chez tous les participants). De plus, en regardant en détails les résultats de cette méta-analyse, on constate que la réduction du risque absolu est inférieure à 1% pour les gens avec un risque cardiovasculaire faible à modéré, ce qui correspond à un «Number Needed To Treat (NNT)» sur cinq ans > à 100.

La question ne porte pas sur les données, elles n'ont pas changé entre 2011 et 2013. C'était vrai en 2011 (16 essais, 34 000 patients en prévention primaire), c'est toujours vrai en 2013

(19 essais, 57 000 patients). Les statines diminuent le risque de mortalité totale de 9% et le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 20% chez les patients à haut risque.

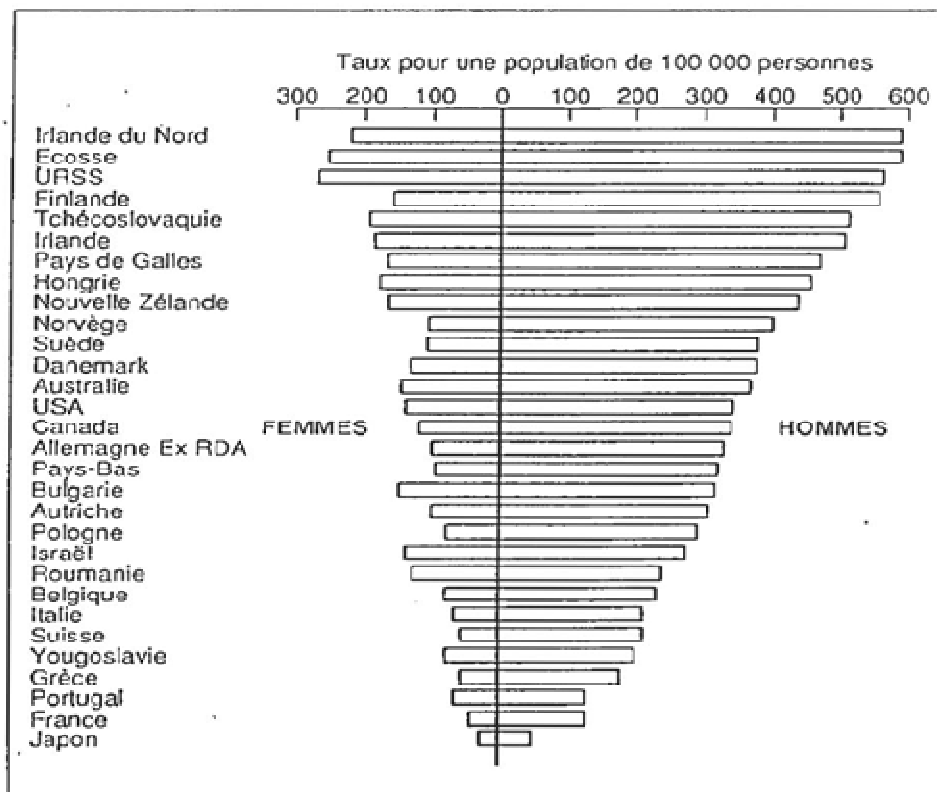
C'est l'opinion des mêmes auteurs qui a changé. Les doutes de 2011 chez les patients à faible risque, du fait des nombreux biais de ces études ont disparus ?

La méta-analyse de Wright, faite selon les règles Cochrane mais qui a sélectionné 7 études retenues après exclusion soigneuse des études biaisées. Elle conclut que la réduction de mortalité attribuée aux statines utilisées en prévention primaire était « plus probablement l'effet de biais qu'un effet réel ».

Ce que l'on peut d'abord affirmer des « chiffres » des uns et des autres est que :

- la diminution du nombre d'évènements graves ou mortels est effective dans tous les essais mais que ce « bénéfique » est d'autant plus modeste que le risque « spontané » est faible, et qu'il y a continuité entre prévention « primaire » et « secondaire » sans que nous puissions déterminer de « seuil » entre les deux.
- le risque cardiovasculaire dépend pour près de 80 % des facteurs comportementaux (tabagisme, obésité, manque d'exercice, mauvaises habitudes alimentaires) et qu'il est plus facile de prescrire un médicament que de proposer et d'accompagner des modifications profondes du mode de vie.
- Il n'y a pas d'essai ayant comparé directement l'effet des statines à des modifications réelles du mode de vie.
- Il existe des disparités géographiques du risque de mortalité dont l'explication est probablement encore plus complexe et même si c'était en 1985, on n'est pas égaux !

*Mortalité par coronaropathies (pour 100 000 personnes) - chez les femmes et les hommes entre 35 et 74 ans, par pays, d'après "Who"\*, 1985.*



\* "World Health Organization", OMS, organisation Mondiale de la Santé.

## **Peut-on appliquer ces recommandations aux patients âgés et/ou polypathologiques ?**

Si on retient comme critère de polymorbidité  $\geq 2$  maladies coexistantes, cela représente la majorité de nos patients,

Le fait que la plupart des guidelines soient pour des monopathologies ne signifie pas qu'ils ne sont pas du tout applicables aux patients multimorbides. Cependant, il est nécessaire d'être prudent sur leur application à des patients individuels : est-ce que mon patient appartient au groupe cible qui a été étudié dans les études randomisées ? Est-ce que des patients multimorbides ont été inclus dans ces études ?.....

Une étude a récemment évalué les essais randomisés publiés ces 15 dernières années. Elle conclue que 63% des études identifiées ont exclu les patients avec multimorbidité ( $\geq 2$  maladies coexistantes).

Les preuves d'un bénéfice manquent chez les patients les plus âgés (aucune étude n'a concerné des patients de plus de 73 ans) à risque d'effets secondaires en présence d'une polymédication.

## **Quelle statine prescrire ? A quelle dose ?**

La classe des statines comprend en France cinq molécules différentes : la pravastatine, la simvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine et l'atorvastatine.

Aucune différence en termes de mortalité toutes causes n'a été démontrée entre les essais à faible, moyenne et forte doses.

Compte tenu de leur niveau de preuve en termes d'efficacité et de leur moindre pouvoir diabétogène, la pravastatine 20 mg et la simvastatine 40 mg sont à privilégier. Cependant, l'atorvastatine 10 mg est une option validée pour les patients diabétiques de type 2. Les statines ne subissant pas de métabolisme hépatique lié au cytochrome P450 (pravastatine et rosuvastatine) sont recommandées chez les patients polymédiqués pour éviter les interactions.

Les essais cliniques sur l'utilisation de fortes doses de statines d'emblée (stratégies dites « intensives ») sont de faible puissance, dans des situations cliniques très particulières (post-infarctus). Aucune différence en termes de mortalité toutes causes n'a été démontrée entre les essais à faible, moyenne et forte doses.

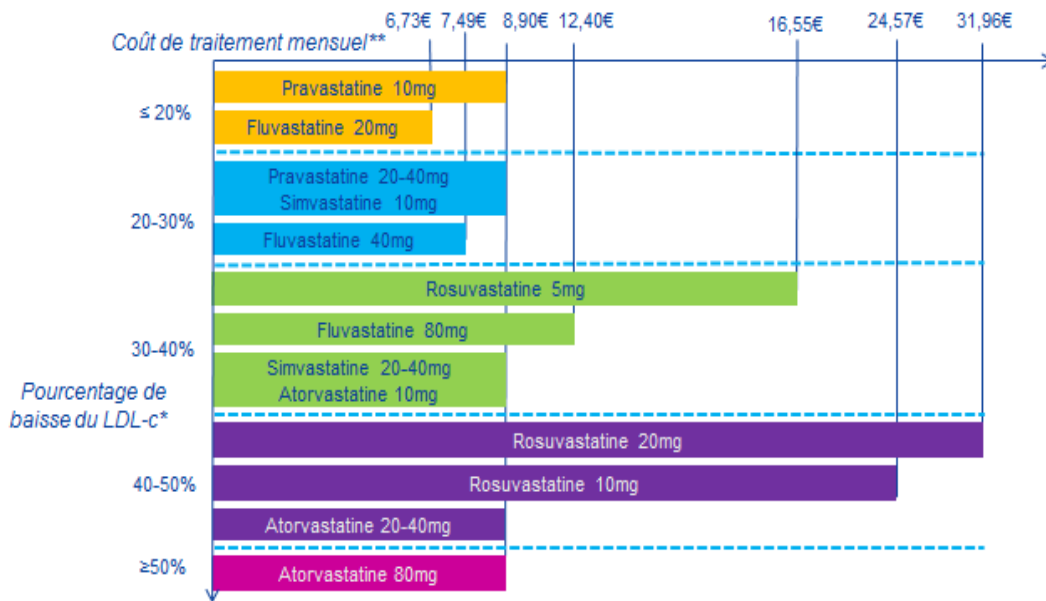
Aucun des grands essais d'intervention avec des statines n'a testé cette hypothèse : tous utilisaient une dose fixe, éventuellement avec des ajustements modestes. Aucun essai d'observation n'a d'avantage exploré la relation entre doses de statines et cible de LDL-C. La seule chose acquise aujourd'hui est que les patients à haut risque CV doivent être traité par une dose standard de statine, quel que soit le taux de LDL-C.

**Une fois la statine prescrite à dose fixe, le dosage de la LDL-cholestérolémie n'a plus d'intérêt puisqu'aucune cible n'est à atteindre.** Ce dosage peut néanmoins être utile en termes d'éducation thérapeutique ou en cas de difficultés d'adhérence thérapeutique.

Le rapport coût-efficacité d'un traitement par statine est jugé favorable pour les patients à haut risque cardiovasculaire.

Les différentes statines n'ont pas d'effet significativement différent en termes de mortalité toute cause. Les données disponibles ne permettent pas de comparer de manière rigoureuse l'ensemble des molécules sur le critère de la réduction de la survenue de chaque événement cardiovasculaire.





### Quels sont les principaux risques des statines ?

Les statines inhibent une voie enzymatique clé de la physiologie du cholestérol (HMG-CoA-réductase). Elles ont donc de nombreux effets potentiels en plus de la réduction du cholestérol sérique. Le spectre complet et l'ampleur de leurs effets indésirables demeurent largement incertains.

Par ailleurs, les effets secondaires des statines, notamment musculaires, sont beaucoup plus fréquents en pratique clinique que dans les études randomisées, ce qui est à mettre en balance avec les bénéfices potentiels.

#### Statines et toxicité musculaire :

Dans les études randomisées, l'incidence des atteintes musculaires n'est que de 1 à 5 % (il faut noter que les patients ayant des antécédents de myalgie sont exclus des essais) alors que dans les études observationnelles, l'incidence des symptômes musculaires est de 5 à 10 %.

#### *Que faire devant l'apparition d'une symptomatologie musculaire ?*

« Tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK et de la TSH. À l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt en l'absence de signes cliniques ». L'Afssaps conseille l'arrêt de la statine si les CPK sont supérieurs à 5 ou les symptômes musculaires importants.

La persistance des symptômes ou de l'élévation des CPK à distance de l'arrêt de la statine peut être liée à une maladie neuromusculaire révélée par la prise de la statine. Un avis neurologique +/- EMG est recommandé.

#### *Peut-on identifier les patients à haut risque ?*

- Age avancé, sexe féminin, IMC bas
- Insuffisance rénale ou hépatique, hypothyroïdie non traitée,
- Antécédents de myopathie sous hypolipémiant, antécédents familiaux de myopathie
- Crampes inexplicées, consommation excessive d'alcool

- Consommation de jus de pamplemousse (L 250 ml/jour) ou de canneberge
- Chirurgie importante ou traumatisme, activité physique intense

Liées au traitement

- Dose élevée de statines
- Interactions avec d'autres médicaments, surtout les inhibiteurs ou les substrats du CYP3A4/5 : fibrates, acide nicotinique, Amiodarone, Vérapamil, diltiazem, Antifongiques, Macrolides, Ciclosporine, Warfarine

*Le risque est-il le même avec toutes les statines ?*

Une analyse des notifications spontanées reçues par la FDA de 2005 à 2011 pour chaque statine montre des taux de notification très variables d'une statine à l'autre, la rosuvastatine ayant le taux le plus élevé: si l'on prend une base de 100 pour la rosuvastatine, les taux sont respectivement de 55, 26 et 17 pour l'atorvastatine, la simvastatine et la pravastatine.

*Peut-on réintroduire une statine ?*

La question de la réintroduction d'une statine se pose devant des symptômes musculaires, sans élévation majeure des CPK et après disparition des symptômes lors de la fenêtre thérapeutique. Il est recommandé de changer de statine (fluvastatine ou rosuvastatine à faible dose) ou un traitement alterné un jour sur deux (atorvastatine ou rosuvastatine du fait de leur ½ vie longue).

Statines et insuffisance rénale :

C'est un facteur de risque classique, mais pas une contre-indication, sauf pour la rosuvastatine. La posologie doit parfois être adaptée en fonction du DFG :

- Atorvastatine et Fluvastatine : pas d'adaptation (posologie standard)
- Pravastatine : CC > 60 mL/mn = posologie standard ; < 60ml/mn commencer par 10 mg/j ; adapter ensuite selon la tolérance et l'efficacité clinique
- Simvastatine : CC > 60 mL/mn = posologie standard ; < 60ml/mn, commencer par 5 à 10 mg/j ; adapter ensuite selon la tolérance et l'efficacité clinique
- Rosuvastatine : CC > 60 mL/mn = posologie standard ; entre 60 et 30 mL/mn = dose maxi 10 mg/j ; <30 mL/mn = contre-indication

Statines et risque de diabète :

Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique.

Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique.

En dehors de la survenue d'un diabète, une augmentation modérée de la glycémie et de l'HbA1c peut aussi être observée.

Ce risque est augmenté de 11% contre placebo et de 12% en cas de traitement intensif par statines par rapport à une dose moyenne.

**Comment surveiller un traitement par statine ?**

- en début de traitement ou en cas de modification de dose ou de molécule :
  - A 3 mois : vérifier la tolérance biologique (dosage des enzymes hépatique ALAT ASAT)

- En cas de symptomatologie clinique évocatrice (myalgies, asthénie, ictère) vérifier ALAT/ASATet CPK.
- au long cours :
  - surveillance biologique annuelle suffisante avec un contrôle du LDL-c (*facultatif, intérêt en terme d'éducation thérapeutique*)
  - surveillance annuelle des paramètres hépatiques, particulièrement recommandée au cours de la première année.