

Statines



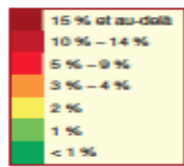
Pr L Christiaens / Cardiologie / CHU Poitiers

2017



Table de SCORE
 Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge
 (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique
 et des concentrations de cholestérol total

SCORE



FEMMES

HOMMES

Pression artérielle systolique (mmHg)	FEMMES					Âge	HOMMES														
	Non-fumeuses		Fumeuses				Non-fumeurs		Fumeurs												
180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	8	9	10	12	14	15	17	20	23	26	
160	3	3	4	4	5	6	6	7	8	10	5	6	7	8	10	10	12	14	16	19	
140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7	4	4	5	6	7	7	8	9	11	13	
120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	2	3	3	4	5	5	5	6	8	9	
180	3	3	3	4	4	5	5	6	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13	15	18	
160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	5	3	4	5	5	6	7	8	9	11	13	
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	2	3	3	4	4	5	5	6	7	9	
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	
180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12	
160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	
140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	
160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	
140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	
120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	mmHg	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	g/L	1,5	1,9	2,3	2,7	3,1															

Cholestérol total

Quatre niveaux de risque cardiovasculaire global

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Un risque de décès CV à 10 ans évalué à 5% = environ 20% de risque d'événement Cv à 10 ans

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

Pour la HAS, «lorsque cela est justifié, les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée. Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires et de l'objectif visé.

« Les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée. Haute Autorité de Santé (HAS) »

En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'utiliser l'ézétimibe, voire la colestyramine.

Mises en garde contre les compléments alimentaires à base de levure rouge de riz

Les compléments alimentaires à base de levure rouge de riz (contenant de la monacoline K, appelée également lovastatine⁴) exposent à des événements indésirables similaires à ceux des autres statines. Ces compléments ne sont pas une alternative aux médicaments utilisés pour le traitement de l'excès de cholestérol, et ne doivent pas être employés en association à une statine ni en substitution d'une statine, car leur efficacité est faible⁵.

Efficacité des Statines

- Les études à grande échelle confirment l'efficacité des statines pour diminuer:
 - le risque de décès de cause CV
 - Le risque d'infarctus
 - Le risque d'AVC
 - Le risque de revascularisation coronaire
- Diminution d'environ **25%** pour chaque mmol/L de LDL-C en moins (38mg/dl), et pour chaque année de prise.

Efficacité des Statines

- Le bénéfice absolu obtenu dépend:
 - Du risque absolu de chaque individu de développer un accident vasculaire.
 - De la réduction du LDL-C obtenue
 - De la durée du traitement

Prévention secondaire ou primaire

- Diminution de 2 mmol/L (77 mg/dL) de LDL-C pendant 5 ans pour 10 000 patients:
 - Permet d'éviter un événement Cv chez 1000 patients en prévention secondaire (10% de réduction du risque absolu)
 - Permet d'éviter un événement Cv chez 500 patients en prévention primaire (5% de réduction du risque absolu)

Risques / statines

- Atteintes musculaires
 - (myopathies: douleurs musculaires + augmentation des CPK)
- Nouveau diabète
- Hémorragies cérébrales (probable)

HAS 2017

En cas d'effets indésirables avec un médicament hypolipémiant, en particulier une statine, il convient de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :

- arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier que ceux-ci sont liés à la statine ;
- réduire la dose ou remplacer par une autre statine de même intensité ;
- en l'absence d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.

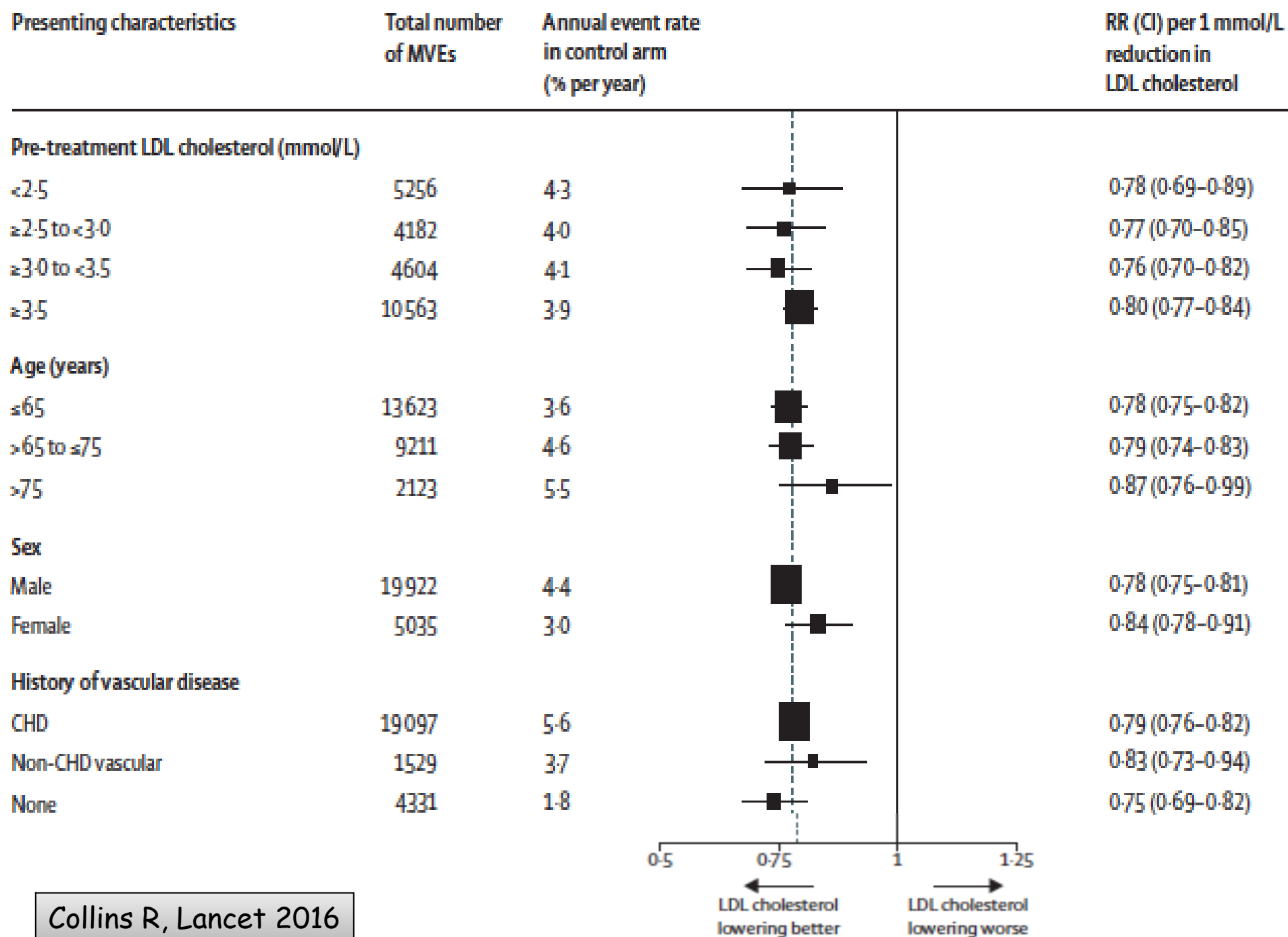
Risques / statines

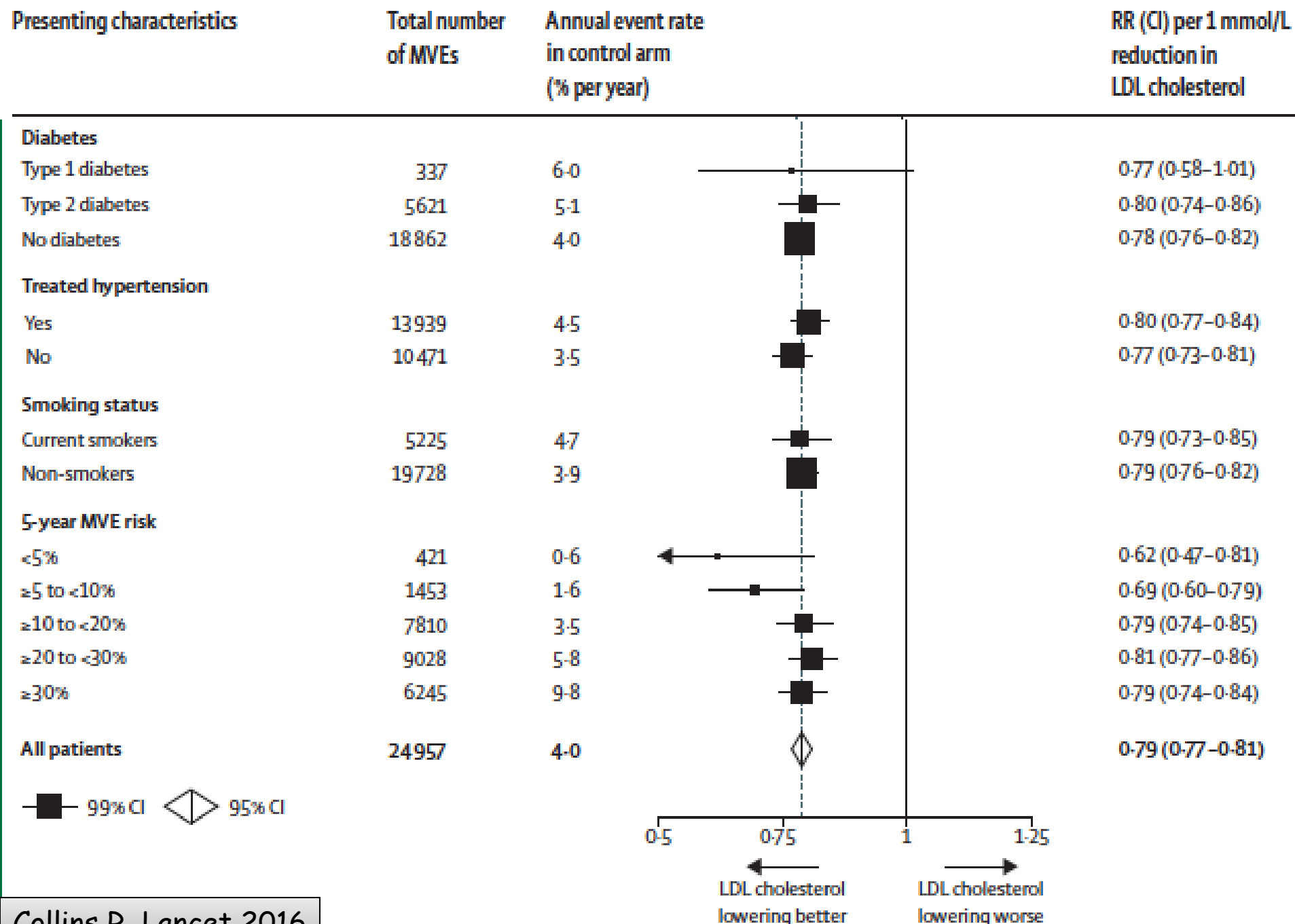
- Pour 10 000 patients traités pendant 5 ans:
 - 50 à 100 patients avec douleurs musculaires
 - Environ 5 cas de myopathie (4 réversibles à l'arrêt des statines et 1 rhabdomyolyse)
 - 50 à 100 cas de nouveau diabète
 - 5 à 10 hémorragies intracérébrales

Balance bénéfique / risque

Douleurs musculaires réversibles à l'arrêt du traitement, gêne fonctionnelle +/- sévère

Gravité des événements CV
Séquelles des événements CV





Statines et réduction du LDL-C

	Daily dose of different statins				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Pravastatin	15%	20%	24%	29%	33%
Simvastatin	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatin	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%	58%

Une baisse de 50% du taux de LDL-C (soit 2mmol/L) est souvent obtenue et permet d'obtenir une baisse du risque d'événement Cv de 45%

Réduction des événements CV

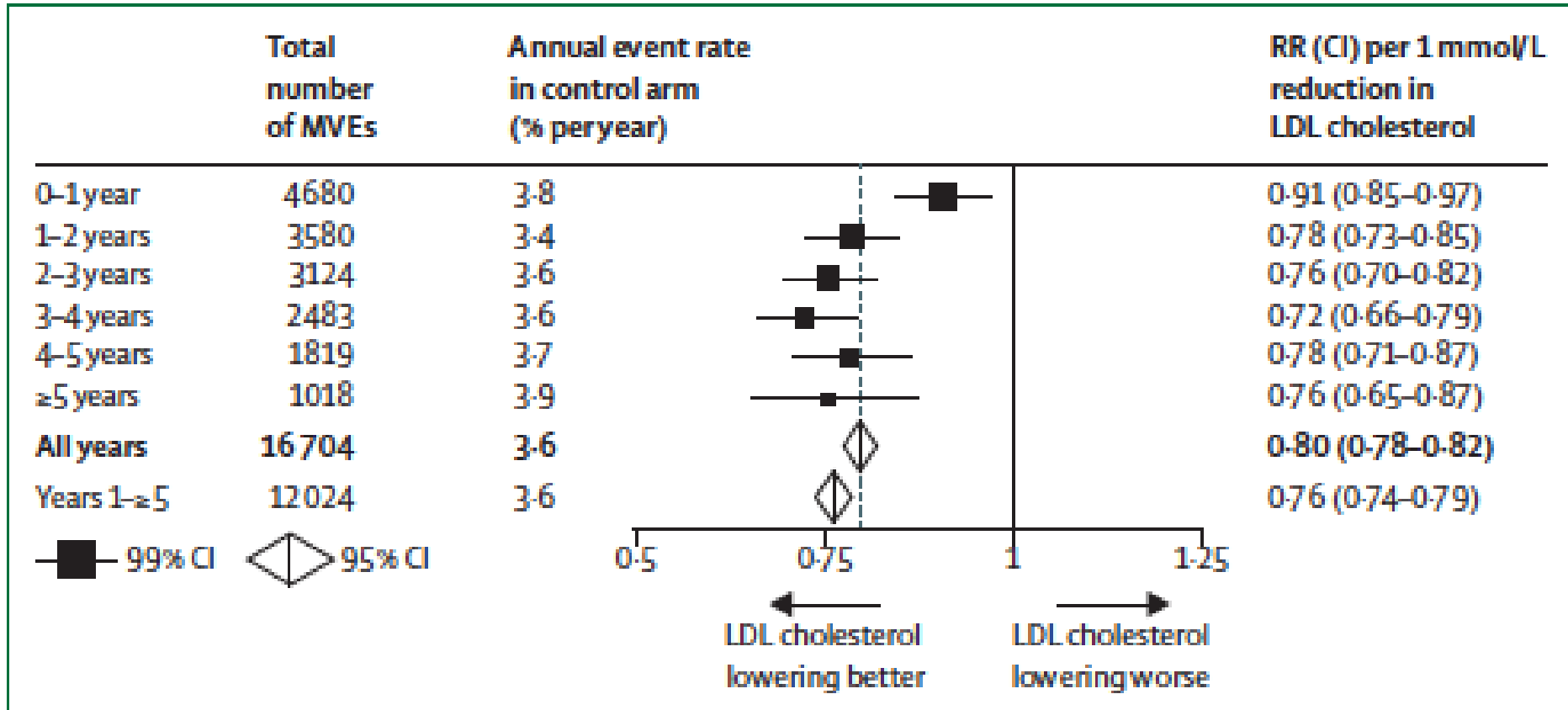


Figure 4: Proportional reductions in risks of major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol during each year of scheduled statin treatment, in randomised trials of routine statin therapy versus no routine statin use

Réduction de la mortalité globale et CV

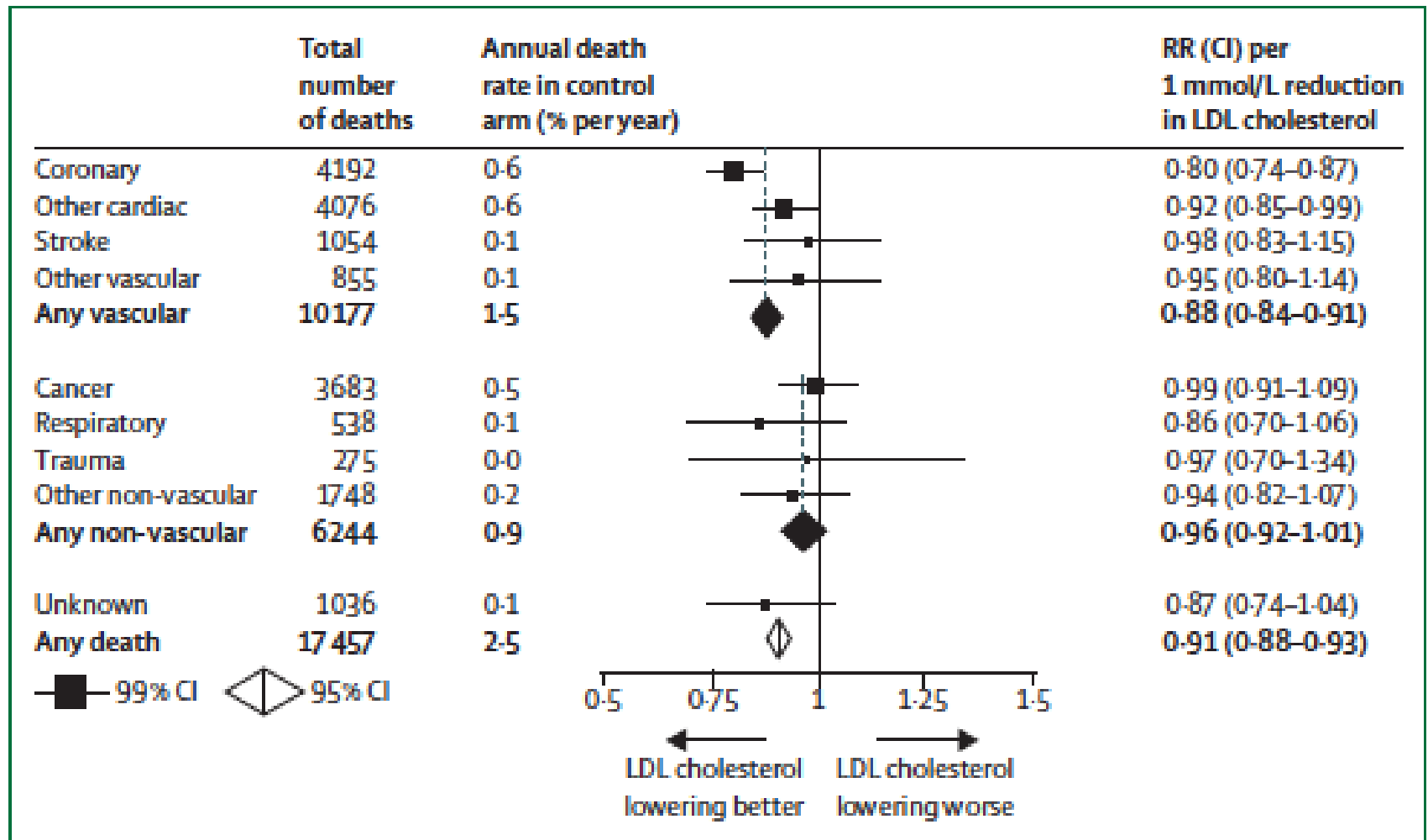


Figure 6: Effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy on cause-specific mortality in meta-analyses of randomised trials of statin therapy

Surveillance des enzymes hépatiques

Il est recommandé de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques (alanine-amino-transférase : ALAT) chez les patients traités par hypolipémiant :

- avant le traitement ;
- 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie ;
- ensuite tous les ans si les enzymes hépatiques sont $< 3 \times N$ (normale).

Si les enzymes hépatiques sont élevées mais $< 3 \times N$, il est recommandé de :

- poursuivre le traitement ;
- contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines.

Si les enzymes hépatiques sont $\geq 3 \times N$, il est recommandé :

- d'arrêter la statine ou réduire sa posologie ;
- de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines ;
- de réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.

Surveillance des enzymes musculaires

Il n'est pas nécessaire de mesurer la créatine phosphokinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes :

- douleurs musculaires préexistantes avec ou sans traitement avec un fibrate ou une statine ;
- insuffisance rénale modérée à sévère ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
- abus d'alcool ;
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Dans ces cas, si le taux de créatine kinase (CK) initial est $> 5 \times N$, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.

Une surveillance régulière de la CK n'est pas nécessaire, mais il est recommandé de vérifier la CK si le patient développe une myalgie.

Il est recommandé de renforcer la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CK chez les patients à risque tels que : patients âgés, association statine/fibrate, traitement concomitant interférant, polymédication, insuffisance hépatique ou rénale.

Si la CK est $> 5 \times N$, il est recommandé :

- d'envisager la possibilité d'une augmentation temporaire de la CK pour d'autres raisons, telles que l'effort musculaire dans les 48 h précédentes ;
- d'arrêter le traitement, contrôler la fonction rénale et surveiller la CK toutes les 2 semaines ;
- d'envisager des causes secondaires de myopathie si le taux de CK reste élevé.

Si la CK est $\leq 5 \times N$, il est recommandé de continuer le traitement et de doser la CK régulièrement.

Stratégies thérapeutiques de la dyslipidémie mixte et de l'hypertriglycéridémie isolée

Hypertriglycéridémie modérée : 2 g/L (2,3 mmol/L) ≤ TG < 5 g/L (5,6 mmol/L)				Hypertriglycéridémie sévère : TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)				
<i>non-HDL-C* ou LDL-C à l'objectif</i>		<i>non-HDL-C* ou LDL-C non à l'objectif</i>		Prescription de fibrate				
		Prescription de statine		Si 2 ≤ TG < 5 g/L		Si TG ≥ 5 g/L		
		<i>Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C atteint</i>	<i>Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C non atteint</i>	<i>et non-HDL-C ou LDL-C à l'objectif</i>	<i>et non-HDL-C ou LDL-C non à l'objectif</i>	<i>et non-HDL-C à l'objectif</i>	<i>et non-HDL-C non à l'objectif</i>	
Avec RCV faible à modéré : pas de traitement hypolipémiant	Avec RCV élevé à très élevé : prescription de fibrate	Avec HDL-C normal et RCV faible à modéré : maintien de la statine	Avec HDL-C bas** et RCV élevé à très élevé : association d'un fibrate	Association d'ézétimibe	Maintien du fibrate	Association d'une statine	Éventuelle association d'oméga-3	Association d'une statine

* Cholestérol non lié aux HDL = (CT – HDL-C), avec pour objectif : non-HDL-C < 1,3 g/L chez les patients à risque CV élevé ; non-HDL-C < 1,0 g/L chez les patients à risque CV très élevé.

** HDL-C bas : < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme.

Les fibrates sont contre-indiqués pour des doses ≥ 40 mg de rosuvastatine. De plus, le gemfibrozil est contre-indiqué en association avec la simvastatine, et déconseillé avec les autres statines.

Les fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique.