

01 - 03  
DÉCEMBRE  
2021

21<sup>e</sup> CONGRÈS  
NATIONAL

Exercer  
et enseigner  
la médecine  
générale

Grand Palais  
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

# Les statines : les données probantes

Rémy Boussageon

Président du conseil scientifique du CNGE, CUMG, Lyon

#CNGE2021

[www.congrescngc.fr](http://www.congrescngc.fr)

01 - 03  
DÉCEMBRE  
2021

21<sup>e</sup> CONGRÈS  
NATIONAL

Exercer  
et enseigner  
la médecine  
générale

Grand Palais  
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

## Déclaration de liens d'intérêt – art. L.4113-13 CSP

Pour cette intervention, je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits.

#CNGE2021

[www.congrescngc.fr](http://www.congrescngc.fr)

# Comment s'y retrouver ?

Rémy Bousageon<sup>1,2</sup>, Denis Pouchain<sup>1,3</sup>,  
Laurent Letrilliart<sup>1,4</sup>, Clarisse Dibao-Dina<sup>1,3</sup>,  
Caroline Huas<sup>1</sup>, Vincent Renard<sup>1,5</sup>,  
et le Conseil scientifique du CNGE

1. Conseil scientifique du Collège national  
des généralistes enseignants.  
[https://www.cnge.fr/conseil\\_scientifique/  
composition\\_et\\_organisation/](https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/composition_et_organisation/)

2. Département de médecine générale,  
Université de Poitiers.

3. Département de médecine générale,  
Université de Tours.

4. Département de médecine générale,  
Université de Lyon.

5. Département de médecine générale,  
Université Paris-Est-Créteil.

[denis.pouchain@free.fr](mailto:denis.pouchain@free.fr)  
*exercer* 2018;140:75-81.

## Position du conseil scientifique du Collège national des généralistes enseignants sur la prise en charge des patients dyslipidémiques en prévention primaire

*Position of the Scientific Council of the National  
College of Teachers in General Practice on the  
management of dyslipidemic patients in primary  
prevention*

# Un raisonnement thérapeutique dans une démarche EBM 😊

---



Soins | Démarche décisionnelle

**Rémy Bousageon**

Collège universitaire de médecine générale, UCBL et UMR 5558, Laboratoire de biométrie et de biologie évolutive, CNRS, Lyon-1, France.

[remy.bousageon2@wanadoo.fr](mailto:remy.bousageon2@wanadoo.fr)  
*exercer2020;167:406-16.*

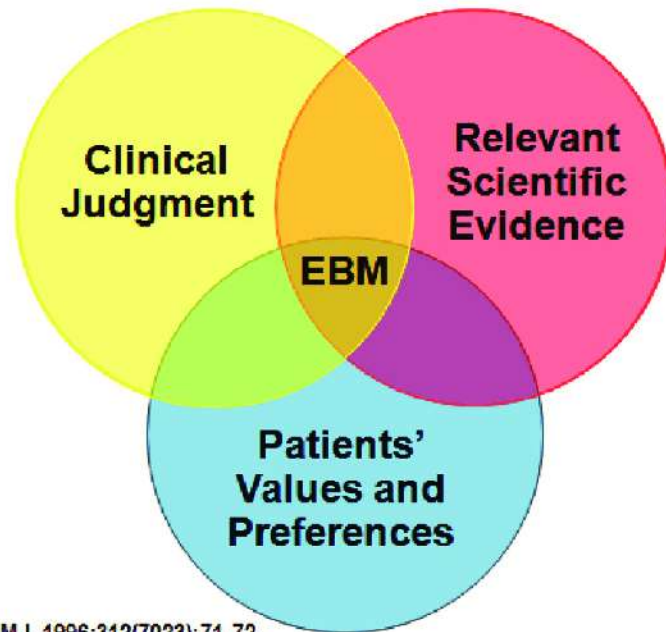
## Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM

*Therapeutic reasoning in the EBM approach*

# Préambule : la décision fondée sur les preuves

---

What Is Evidence-Based Medicine?



- 
1. Faut-il des preuves pour agir ?
  2. Si oui de quelle qualité ?
  3. Preuve de quoi ? Sur quoi ? Par rapport à quoi ?
  4. Preuve chez qui ?
  5. De combien ?
  6. Les bénéfices éventuels en valent-ils la peine ? (les risques)
  7. Quelles sont les alternatives ?

**La physiopathologie = non décisionnel !**

# L'ECR : première étape de la décision = preuve d'un effet ?

---

- La nécessité des ECRs depuis 1950 :
  - Limite le mieux les **faux positifs** (biais, hasard, facteur de confusion) : « évite de traiter à tort »
  - Avec risque alpha = 0,05 :  
« en moyenne, 95% des interventions conformes à l'étude donneront les résultats de l'étude »
  - A condition que l'ECR soit sans risque de biais et contrôle du risque alpha...
- La « preuve » solide est apportée si :
  - Reproductibilité des résultats (au minimum 1 essai de bonne qualité concluant non réfuté par MA)
  - Cohérence avec l'ensemble des études (méta-analyse – études observationnelles – études physiologiques) : rôle de la méta-analyse ++
  - Pas de biais de publication

➔ Méthode « Rebuild the Evidence Base » REB
- La preuve concerne toujours un « PICO » donné (un contexte, une intervention, etc...) : applicabilité ++  
(Preuve est « directe » sinon on est dans de l'extrapolation ++)

# Une étude exemplaire pour comprendre : l'étude HPS Lancet 2002

---

## Articles

### 🕒 **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial**

*Heart Protection Study Collaborative Group\**



*Statines*

# HPS : simvastatine 40 mg

- ECR en double-insu, sans risque de biais sérieux
- 20536 patients suivis 5 ans
- 64 ans, CT = 2,3 g/l – LDL = 1,3 g/l, IMC = 27
- PA = 143/81 mmHg
- ATCD CV = 60 % , DT2 = 29 %
- Haut Risque CV (décès CV pbo 9 %) : 18% à 10 ans

- Indépendamment du taux initial de LDL
- Indépendamment du taux final de LDL

- **Quelque soit la situation :**
- Par exemple DT2 en prévention primaire :

Réduction relative de la **mortalité totale** : - 13 %, NNT = 55  
 Réduction relative de la mortalité CV : - 17 % , NNT = 66  
 Réduction relative du risque d'AVC : - 25 %, NNT = 71  
 Réduction relative du risque d'IDM : - 27%, NNT = 32

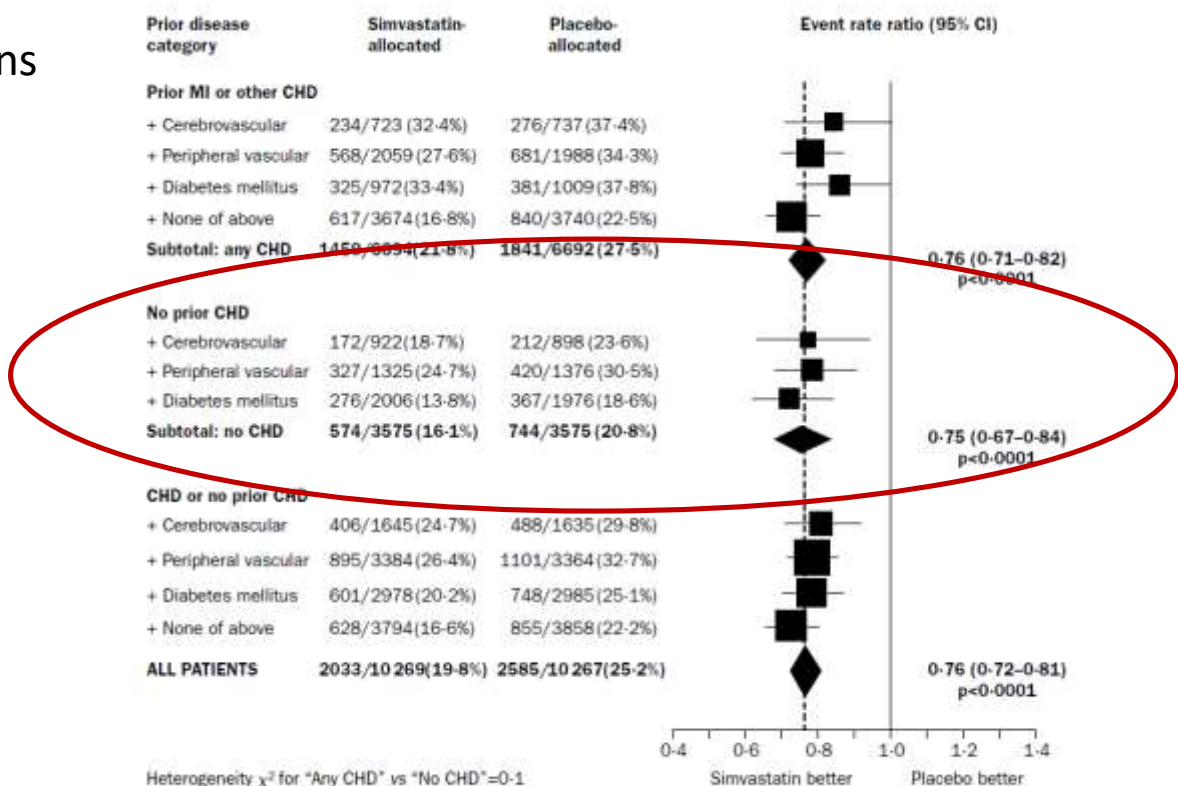


Figure 7: Effects of simvastatin allocation on first major vascular event in different prior disease categories



# Méta-analyse de 27 ECRs : cohérence forte ++.

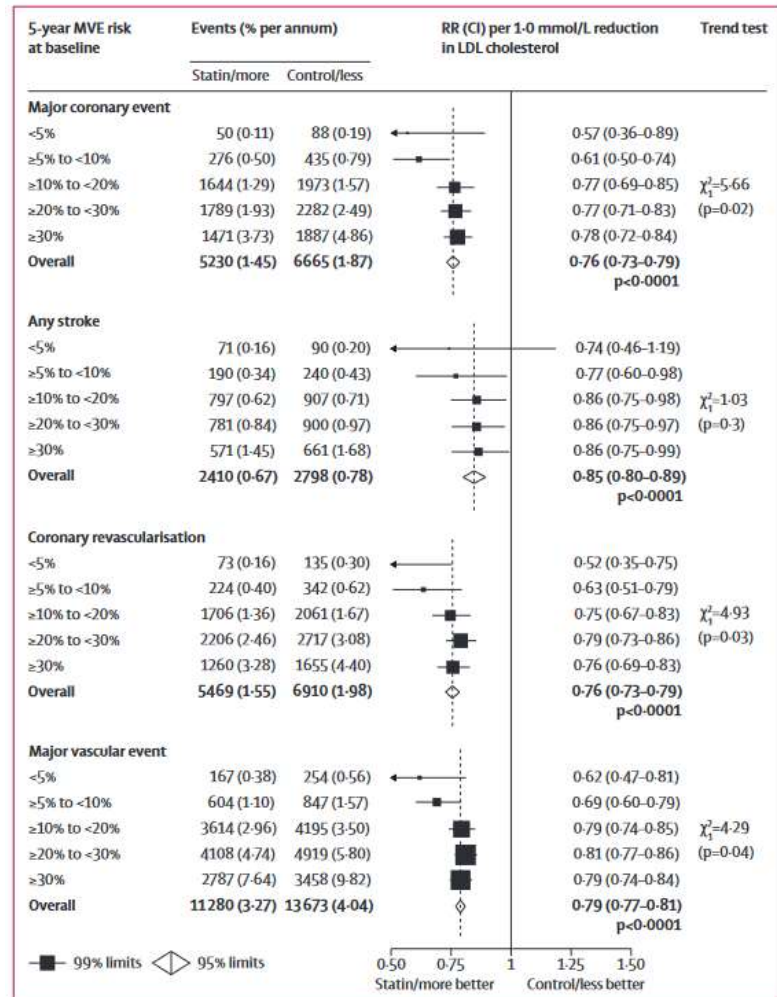


Figure 1: Effects on major coronary events, strokes, coronary revascularisation procedures, and major vascular events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol at different levels of risk  
MVE=major vascular event. RR=rate ratio. CI=confidence interval.

- En moyenne : réduction du risque d'IDM et d'AVC de 20 à 25%
- Sans hétérogénéité ...
- Quelque soit le risque CV...?

THE LANCET

ARTICLES | VOLUME 380, ISSUE 9841, P581-590, AUGUST 11, 2012

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

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Show footnotes

Open Access • Published: May 17, 2012 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)

# Efficacité des statines sur les IdM

Essai	Population	LDL-c Inclusion (g/L)	Δ LDL-c Statine (g/L)	Risque IdM Pbo 10 ans (%)	RRA (%)	NNT	RRR $p < 0,05$
CARDS (atorva 10)	DT2 haut risque	1,20	0,48	14,7	2,64	38	0,64
WOSCOPS (prava 40)	Hypercholestérolémie à haut risque	1,92	0,50	13,0	1,90	53	0,70
ASCOT-LLA (atorva 10)	HTA haut risque	1,33	0,37	9,40	1,70	59	0,79
JUPITER (rosuva 20)	Risque intermédiaire	1,08	0,54	4,00	0,42	238	0,70
HOPE3 (rosuva 10)	Bas risque	1,28	0,40	2,20	0,40	250	0,65
MEGA (prava 10-20)	Bas risque	1,57	0,31	1,50	0,34	294	0,55
<b>Méta-analyse<sup>1</sup> (MACE4)*</b>		<b>1,43</b>	<b>0,40</b>	<b>7,90</b>	<b>1,45</b>	<b>69</b>	<b>0,61</b>

\*MACE : Major Coronary Events = Décès CV, IdM, AVC, revascularisations coronaires

# Preuve d'une cible de LDL à atteindre ?

- ❑ Aucun ECR n'a validé une cible de LDL à atteindre en prévention cardiovasculaire primaire
- ❑ **En prévention secondaire :**
  - ❑ PROVE-IT et TNT montrent que les fortes doses de statines > faibles doses
  - ❑ IMPROVE-IT montre que l'ajout de l'ezetimibe à 40 mg de simvastatine apporte un léger bénéfice
  - ❑ Un ECR récent **suggère** que viser 0,7 g/L en **post AVC récent /AIT** est bénéfique : ESSAI TST (NEJM 2018)

## ORIGINAL ARTICLE

### A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke

P. Amarenco, J.S. Kim, J. Labreuche, H. Charles, J. Abtan, Y. Béjot, L. Cabrejo, J.-K. Cha, G. Ducrocq, M. Giroud, C. Guidoux, C. Hobeau, Y.-J. Kim, B. Lapergue, P.C. Lavallée, B.-C. Lee, K.-B. Lee, D. Leys, M.-H. Mahagne, E. Meseguer, N. Nighoghossian, F. Pico, Y. Samson, I. Sibon, P.G. Steg, S.-M. Sung, P.-J. Touboul, E. Touzé, O. Varenne, É. Vicaut, N. Yelles, and E. Bruckert, for the Treat Stroke to Target Investigators\*

### **Objectif :**

Mesurer l'efficacité de 2 cibles de LDL-c chez des patients victimes d'un AVC ou d'un AIT ischémique récent < 3 mois (15 jours pour les AIT) avec des signes patents (clinique ou imagerie) de maladie athérosclérotique

Cibles : < 0,7 g/L ou entre 0,90 et 1,10 g/L

Médicaments : statines ± ézetimibe

\*Amarenco & al. TST trial. N Engl J Med 2020;382:9-19.

# Résultats TST

Arrêt prématuré après 277 évènements observés sur 385 nécessaires (-108)

	LDL-c < 0,7 g/L n = 1 430	LDL > 0,90 ; < 1,10 g/L n = 1 430		<i>p</i>	NNT 3,5 ans
LDL-c, g/L	0,65	0,96	$\Delta = 0,31$ g/L		
			RR (IC95%)		
Critère principal, n (%)	121 (8,5)	156 (10,9)	0,78 (0,61-0,98)	0,04	42
IdM ou revascularisation, n (%)	20 (1,4)	31 (2,2)	0,64 (0,37-1,13)	0,12	
AVC ischémique ou AIT, n (%)	120 (8,4)	139 (9,7)	0,87 (0,68-1,11)		
<b>Revascularisations, n (%)</b>	<b>94 (6,6)</b>	<b>99 (6,30)</b>	<b>0,93 (0,70-1,24)</b>		
Décès CV, n (%)	22 (1,5)	32 (2,2)	0,69 (0,40-1,18)		
Mortalité totale, n (%)	88 (6,2)	93 (6,5)	0,97 (0,73-1,30)		
Nouveau DT2, n (%)	103 (7,2)	82 (5,7)	1,27 (0,95-1,70)		

# Synthèse

---

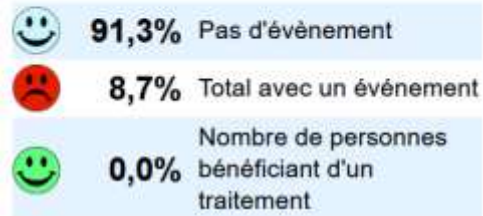
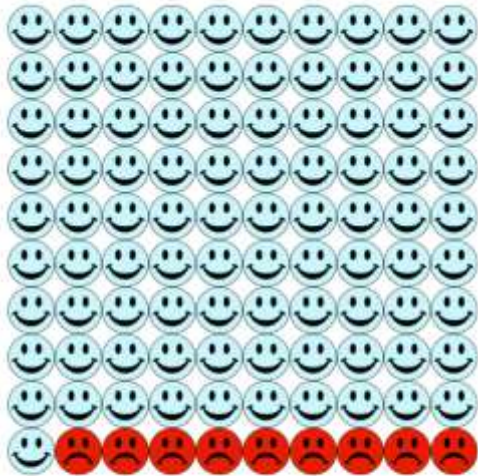
- **Les statines ont le meilleur niveau de preuve d'efficacité** sur les évènements cardiovasculaires (RRR environ 25%)
  - Y compris chez les personnes à bas risque CV ++
  - Mais cela signifie qu'il persiste 75 % du risque...
- La simvastatine 40 mg et la pravastatine 40 mg diminuent risque de décès toute cause
  - Chez des patients à haut risque CV ++
- **Le bénéfice absolu est d'autant plus grand que le risque CV est élevé**
- Mais difficulté à comprendre le bénéfice « populationnel » vs individuel !

# Exemple

- Homme de 50 ans fumeur = Femme 60 ans CT 2,3g/l (HDL bas).

Durée de la période de risque

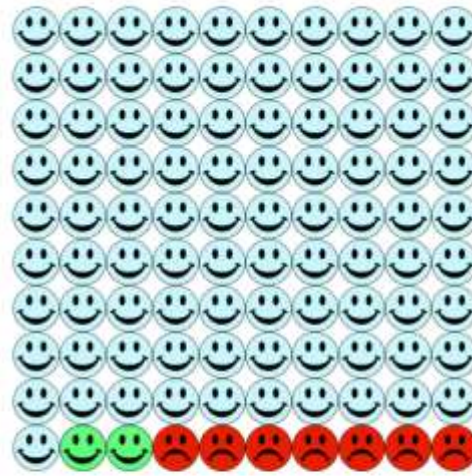
10 années



Risque de base

Durée de la période de risque

10 années



Risque sous statine

Durée de la période de risque

10 années



Risque si arrêt tabagisme

01 - 03  
DÉCEMBRE  
2021

21<sup>e</sup> CONGRÈS  
NATIONAL

Exercer  
et enseigner  
la médecine  
générale

Grand Palais  
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

## Conclusion

A bientôt avec la méthode REB-DECIDE 😊

**bmj**medicine

Project Rebuild the Evidence Base (REB): a method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients.

#CNGE2021

[www.congrescngc.fr](http://www.congrescngc.fr)