

Prise en charge des dyslipidémies : le sacre des statines

Au terme de 20 ans d'essais cliniques importants, les statines sont devenues une classe thérapeutique majeure de la prévention du risque cardiovasculaire.

Leur utilisation doit être de première intention dès que le niveau de risque cardiovasculaire le justifie, et certaines indications donnant droit à remboursement sont en faveur d'une utilisation indépendante de la valeur des paramètres lipidiques au-delà d'un certain niveau de risque.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les deux décennies écoulées ont consacré, directement et indirectement, la place majeure, sinon exclusive, des statines en prévention des événements cardiovasculaires par une action sur les paramètres lipidiques :

– place directement acquise par une histoire jalonnée d'études positives et qui s'est écrite essentiellement de 1994 (résultat de l'étude 4S) à 2005 (publication de la méta-analyse des CTT). Si cette histoire s'est légèrement modifiée lors des cinq dernières années, les apports majeurs de la grande décennie 1994-2005 n'ont pas été remis en cause,

– mais aussi place acquise indirectement, du fait des limites maintenant reconnues des fibrates qui sont apparus peu efficaces à modifier le risque cardiovasculaire, du fait aussi du manque de preuves solides concernant les autres classes thérapeutiques disponibles agissant sur les lipides, et enfin du fait des échecs de certaines classes dont le développement a dû être interrompu prématurément. Ces échecs doivent conduire à ne pas pouvoir considérer les paramètres lipidiques plasmatiques comme des critères de substitution de l'effet clinique des traitements.

La démonstration du bénéfice quasi exclusif des statines pose d'ailleurs un problème thérapeutique : réduire le risque cardiovasculaire, est-ce modifier les paramètres lipidiques, quel qu'en soit le moyen, au risque de prescrire un traitement uniquement efficace sur ces paramètres mais sans effet clinique (voire au prix d'un risque) ? Ou est-ce administrer une statine quel que soit le niveau de LDL dès lors que le risque cardiovasculaire est élevé ?

Le début des années 1990

A l'aube des années 1990, le bénéfice clinique d'une action pharmacologique ciblée sur les lipides n'était pas établi. Ce doute avait conduit un hebdomadaire grand public à mettre en couverture la photographie d'un nutritionniste affirmant : "Cholestérol, on vous ment".

Certes, les études d'observation avaient mis en évidence une relation entre la cholestérolémie et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) ; certes, plusieurs essais thérapeutiques avaient pu montrer qu'une action ciblée sur la cholestérolémie pouvait diminuer le risque d'IDM ; mais, dans ces essais, la mortalité totale n'avait pas diminué, voire avait même parfois augmenté, (notam-

ment lorsqu'étaient utilisés des estrogènes), de même que le risque d'accident vasculaire cérébral (notamment lorsqu'était utilisé du clofibrate).

Plusieurs méta-analyses ont été alors publiées, indiquant qu'il était possible que la diminution de la cholestérolémie permette une réduction du risque d'IDM, mais qu'elle soit aussi à l'origine d'effets particuliers obérant le bénéfice clinique. Des mises en garde ont ainsi parfois été énoncées concernant l'augmentation du risque d'AVC quand la cholestérolémie était trop basse.

C'est dans ce contexte qu'ont été commercialisées dans la fin des années 1980 les premières statines : la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine.

La saga des statines

1. Les études évaluant des critères intermédiaires

Dès la mise à disposition des premières statines, un plan de dévelop-

pement clinique a été conçu comprenant des études devant arriver progressivement à échéance dans la décennie 1990. Certains résultats d'études ont été disponibles dès les premières années de la décennie : ces études évaluaient l'effet de ces molécules sur la progression de la plaque d'athérome, carotide, coronaire, voire fémorale. Ces premières études et leurs méta-analyses indiquèrent alors que les statines pouvaient réduire de façon importante le risque d'IDM sans augmenter la mortalité totale alors que leur effet sur les plaques d'athérome était modeste, voire nul.

Mais le meilleur restait à venir.

2. Les études évaluant des critères cliniques majeurs : l'avancée 4S

En effet, l'étude majeure du développement de la simvastatine avait été conçue dès 1988, comme pouvant mettre fin à la controverse sur l'utilité d'abaisser la cholestérolémie. L'hypothèse évaluée par cette étude reposait sur les éléments suivants :

si la réduction de la cholestérolémie peut réduire le risque d'IDM et notamment d'IDM fatal, si la réduction de la cholestérolémie est sans danger, il conviendrait d'évaluer l'effet d'une statine chez des patients dont la probabilité de décéder est essentiellement le fait d'un IDM fatal pour démontrer que l'abaissement de la cholestérolémie peut diminuer la mortalité totale. De ce fait, une population de patients ayant une maladie coronaire avérée, et surtout un antécédent d'IDM, et ayant une cholestérolémie élevée a été sélectionnée pour recevoir soit une statine, soit un placebo, et le critère primaire de jugement a été la mortalité totale.

Et c'est en novembre 1994 que furent présentés, concomitamment à leur publication, les résultats de cette étude dénommée 4S. Dans cette étude où la mortalité cardiovasculaire a représenté 80 % de la mortalité totale et la mortalité coronaire près de 74 % de la mortalité totale, il a été possible de démontrer qu'un abaissement de 36 % de la mortalité cardiovasculaire et de 43 % de la mortalité coronaire

	Groupe placebo (n = 2 223)		Groupe simvastatine (n = 2 221)		Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
	Nombre	Taux estimé (Kaplan-Meier)	Nombre	Taux estimé (Kaplan-Meier)		
Mortalité toute cause	256	12,4 %	182	8,7 %	0,70 (0,58-0,84)	< 0,0001
Mortalité cardiovasculaire	207	10,2 %	136	6,7 %	0,64 (0,52-0,80)	< 0,0001
Mortalité coronaire	189	9,4 %	111	5,5 %	0,57 (0,45-0,73)	< 0,0001
Mortalité cardiovasculaire autre	18	0,8 %	25	1,2 %	1,37 (0,74-2,51)	0,312
Mortalité non cardiovasculaire	49	2,4 %	46	2,2 %	0,92 (0,62-1,38)	0,692
Mortalité par cancer	35	1,7 %	33	1,6 %	0,91 (1,0-2,1)	0,696
Mortalité non cardiovasculaire autre	14	0,7 %	13	0,6 %	0,94 (0,44-1,20)	0,871

TABEAU 1 : Nombres et causes des événements mortels pendant la période en double aveugle de l'étude 4S (d'après Lancet, 2004 ; 364 : 771-777).

entraîne une diminution significative et de 30 % en valeur relative de la mortalité totale, ce d'autant qu'il n'y a eu aucune variation de la mortalité non cardiovasculaire et notamment de la mortalité par cancer (**tableau I**).

L'étude 4S a ainsi constitué une avancée majeure pour la prise en charge des dyslipidémies, ou plutôt pour la prévention cardiovasculaire. C'était en effet la première fois qu'il avait été démontré que la diminution de la cholestérolémie apporte un bénéfice tel qu'il peut permettre de réduire la mortalité totale: ce bénéfice est donc supérieur aux effets néfastes, si tant est qu'ils existent, d'une diminution de la cholestérolémie.

Mais cette étude ne permettait toutefois pas de dire si le bénéfice observé était induit par le type de traitement utilisé ou par la modification des paramètres lipidiques, et aussi si le bénéfice constaté pouvait être reproduit chez des patients dont le risque cardiovasculaire serait moindre, et notamment chez lesquels la part de mortalité cardiovasculaire serait moins importante. La réponse à ces interrogations allait rapidement être fournie dans les années qui suivirent.

3. Les études évaluant des critères cliniques majeurs: les études étendant le bénéfice des statines à la majorité des patients à risque cardiovasculaire

Ainsi, dès l'année suivante, les résultats de l'étude WOSCOPS permettaient d'étendre les résultats de l'étude 4S à la prévention primaire: cette étude avait évalué contre placebo la pravastatine, chez des hommes ayant une cholestérolémie totale élevée et vivant dans la région d'Europe à très forte incidence d'événements coronariens, et a montré une diminution significative du risque coronarien, et son extension à 6 mois a montré une diminution de la mortalité totale.

Puis, dans les quelques années qui suivirent, plusieurs essais ont continué de valider le bénéfice clinique des statines à des populations à risque cardiovasculaire de niveaux très différents et notamment:

- **En prévention secondaire**, chez des patients ayant des antécédents coronariens divers (étude LIPID) et chez des coronariens n'ayant pas d'élévation importante de la cholestérolémie (étude CARE).

- **En prévention primaire**, dans des populations qu'il peut être possible de classer en ordre décroissant de risque de décès dans l'ordre suivant des études: PROSPER (sujets âgés), ALLHAT (hypertendus), CARDS (diabétiques), ASCOT (hypertendus), AFCaps/TexCaps (HDL bas)...

4. Les études évaluant des critères cliniques majeurs: les études évaluant si le plus bas est le mieux

Puis, avec la mise à disposition de l'atorvastatine, statine permettant de diminuer la cholestérolémie LDL de 40 à 55 % alors que les statines alors disponibles ne permettent, aux posologies permises, qu'une diminution de moins de 40 % du LDL, plusieurs études ont été débutées ayant pour objectif de juger si une diminution encore plus importante du LDL-cholestérol peut apporter un bénéfice supplémentaire par rapport à une diminution standard (c'est-à-dire inférieure ou égale à 40 %).

Et les études PROVE-IT (comparant la pravastatine à l'atorvastatine), TNT (comparant deux posologies différentes d'atorvastatine) et IDEAL (comparant la simvastatine à l'atorvastatine), toutes conduites en prévention cardiovasculaire secondaire, sont arrivées à la conclusion que "**le plus bas est le mieux**", dès lors qu'une statine puissante est utilisée.

5. La succession des méta-analyses

En parallèle à la conduite de ces études a été publiée une importante quantité de méta-analyses (au rythme parfois d'une demi-douzaine par an) reprenant l'ensemble des études évaluant des hypolipémiants, puis de plus en plus ne regroupant que des études effectuées avec des statines qui ont été consacrées à l'évaluation d'un effet particulier des statines (souhaitable, comme le risque d'AVC, ou non désiré, comme le risque de cancer) ou à un sous-groupe particulier (comme les femmes, les diabétiques, les sujets âgés...).

C'est en 2005 qu'est parue la méta-analyse de référence sur les statines, et ce pour deux raisons: elle avait été spécifiquement planifiée antérieurement à l'obtention des résultats des études qu'elle a inclus et a ainsi pu être effectuée sur des données individuelles et elle a fait la synthèse de 14 essais effectués avec des statines et ayant regroupé 90 056 patients. Ce travail concluait que:

- à toute diminution de 0,39 g/L de LDL-cholestérol (1,0 mmol/L) obtenue avec une statine est associée une réduction relative de 12 % du risque de décès toutes causes (risque relatif: 0,88; IC 95 %: 0,84-0,91; $p < 0,0001$). Ce bénéfice est la conséquence essentielle d'une réduction relative de 19 % du risque de décès coronarien par mmol/L de réduction du LDL sans aucune augmentation du risque de décès non cardiovasculaire, notamment par cancer,
- la réduction relative du risque de décès coronarien par diminution d'une mmol/L de LDL a été équivalente dans tous les sous-groupes pré-spécifiés analysés: prévention primaire ou secondaire, âge supérieur à 65 ans ou non, homme ou femme, hypertendus ou non, diabétiques ou non, PAD inférieure ou supérieure à 90 mmHg, cholestérol total inférieur ou égal à 5,2 mmol/L ou supérieur à

6,5 mmol/L ou intermédiaire, LDL inférieur ou égal à 3,5 mmol/L ou supérieur à 4,5 mmol/L ou intermédiaire, HDL inférieur ou égal à 0,9 mmol/L ou supérieur à 1,1 mmol/L ou intermédiaire, triglycéridémie inférieure ou égale à 1,4 mmol/L ou supérieure à 2,0 mmol/L ou intermédiaire, – la réduction du risque d'événements coronariens majeurs a été proportionnelle à la réduction du LDL-cholestérol.

Et, ainsi, un modèle a pu être construit corrélant la diminution du LDL obtenu avec une statine à la diminution du risque cardiovasculaire, quelles que soient les caractéristiques d'un patient, et notamment quelles que soient ses caractéristiques lipidiques, ce qu'avait parfaitement démontré l'étude HPS conduite chez 20 000 patients en prévention primo-secondaire et ayant évalué une posologie fixe de statine chez des patients évalués comme à risque cardiovasculaire, indépendamment de leurs paramètres lipidiques.

6. Les remises en cause partielles

Ainsi, il existe une possibilité de réduire le risque cardiovasculaire par la prescription d'une statine, quels

que soient les paramètres lipidiques, et le bénéfice qui sera obtenu est proportionnel à la baisse obtenue du LDL (et même à la baisse absolue de LDL). C'est d'ailleurs ce qu'a de nouveau montré une des dernières méta-analyses, publiée en 2009, et constituant une actualisation de la méta-analyse de 2005 (fig. 1).

Parmi la multitude d'études publiées et ayant évalué des statines, certaines ont eu des résultats dits négatifs, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas montré d'effet significatif de la molécule sur le critère primaire évalué. Les méta-analyses et les méta-régressions ont permis de montrer que ces résultats négatifs n'étaient pas en désaccord avec le modèle: le résultat négatif s'inscrit en effet sur la droite de régression corrélant la diminution du LDL et la diminution du risque, l'absence de résultat positif (comme dans les études ALLHAT LLT et IDEAL, par exemple) s'explique alors par une diminution insuffisante de la cholestérolémie et/ou un manque de puissance de l'étude.

C'est d'ailleurs dans ce schéma que doivent être envisagés les résultats de

deux études négatives conduites dans l'insuffisance cardiaque, les études GISSI HF et CORONA. En effet, à l'inverse de l'étude 4S, la mortalité coronaire n'a représenté qu'une part très faible de la mortalité totale et cardiovasculaire dans ces études, ne permettant pas d'aboutir à un résultat significatif par manque de puissance. Ces études ont toutefois invalidé une des hypothèses qu'elles évaluaient: il n'y a pas d'effet pléiotrope (potentiellement anti-inflammatoire) des statines qui permette, chez ce type de patients, d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque.

En revanche, la grande déconvenue est celle issue des résultats des études 4D et AURORA: ces deux études ont été conduites chez des patients ayant le risque cardiovasculaire le plus élevé qui soit, de l'ordre de 10 % d'événements cardiovasculaires par an, c'est-à-dire chez des insuffisants rénaux sévères et notamment dialysés. Ces deux études, conduites avec deux statines différentes ayant permis de diminuer substantiellement le LDL-cholestérol, n'ont montré aucun bénéfice cardiovasculaire du traitement. Elles montrent ainsi une des limites de la stratégie dite du haut risque qui consisterait à extrapoler à tous les patients de haut risque, notamment à ceux pour lesquels ce risque est le plus élevé, les résultats d'études effectuées dans des populations différentes. L'insuffisant rénal sévère constitue donc tout à la fois une limite au bénéfice des statines et une limite au modèle du traitement du très haut risque.

Enfin, dans ce paysage, **une autre limite de la relation linéaire entre diminution du LDL et diminution du risque cardiovasculaire a été mise en avant avec les résultats de l'étude JUPITER** (parue en 2008), et ce pour plusieurs raisons:

- la population enrôlée dans cette étude n'avait pas un risque très élevé,

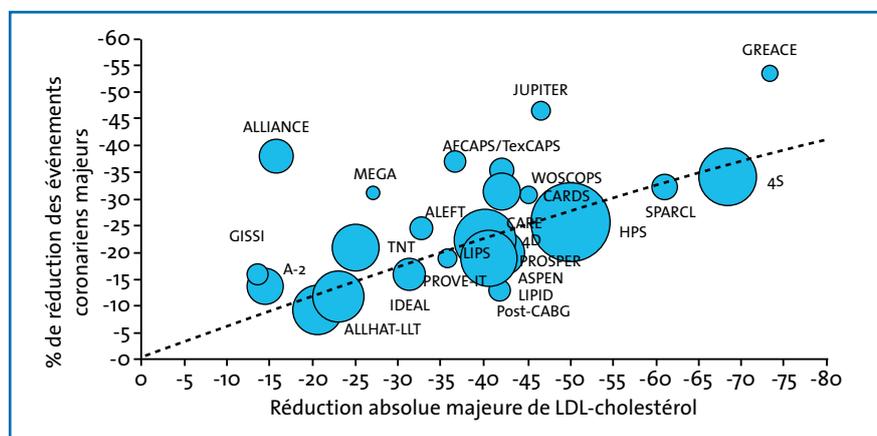


Fig. 1: Relation entre la diminution relative des événements coronariens majeurs et la diminution absolue de LDL-cholestérol dans les études effectuées avec les statines. Il est à noter que la réduction absolue du LDL n'est pas uniquement fonction de la puissance d'une statine sur les paramètres lipidiques, mais est influencée par la valeur initiale du LDL: réduire de 35 % un LDL initial très élevé induit une plus forte réduction absolue du LDL que réduire de 50 % un LDL initial bas. In: Clinical Therapeutics 2009; 31: 236-244.

ni très faible par ailleurs (il était de l'ordre de celui des patients de l'étude CARDS conduite chez les diabétiques),

– ces patients étaient en prévention primaire et n'avaient pas de diabète, et, leur LDL étant bas (en valeur médiane à 1,08 g/L), ils ne constituaient pas une cible (d'après les recommandations) d'un traitement par statine,

– le LDL dans le groupe soumis au traitement en évaluation a été abaissé à des valeurs qui ne sont même pas recommandées en prévention secondaire (c'est-à-dire proches de 0,50 g/L),

– cette étude a mis en évidence un bénéfice cardiovasculaire à la fois très précoce du traitement (en moins de 2 ans) et très ample, tous les événements cardiovasculaires à l'exception de la mortalité cardiovasculaire ont été diminués de plus de 40 %, amenant la relation entre diminution du LDL et diminution des événements vasculaires nettement au-dessus de la droite de régression (**fig. 1**).

Ce résultat est-il dû au hasard dans une étude arrêtée prématurément, ce qui tend à majorer l'ampleur d'un résultat ? Cette hypothèse est difficile à soutenir, car l'effet a été homogène sur tous les événements cardiovasculaires et dans tous les sous-groupes analysés préalablement à l'arrêt de l'étude. Ce résultat est-il le signe qu'une action très précoce (lorsque le LDL est bas ?) est plus efficace qu'une action plus tardive (comme le suggèrent indirectement les études chez l'insuffisant rénal) ? Cette hypothèse n'est pas compatible avec le fait que le niveau de risque des patients n'est pas très différent de celui observé dans de nombreuses autres études ayant enregistré des bénéfices moins amples et moins précoces. Ce résultat est-il dû au fait que les patients sélectionnés dans cette étude l'étaient aussi parce que leur hsCRP était élevée, suggérant qu'il existe un état inflammatoire qui serait prédictif d'événements cardiovasculaires ? Les données

concernant l'apport de la hsCRP à l'estimation du risque cardiovasculaire et à l'estimation de l'effet des traitements sont encore trop controversées pour admettre cette hypothèse comme valide.

Ainsi, les résultats de l'étude JUPITER ne s'expliquent pas encore parfaitement, mais ils sont là. Et, ainsi, à quelques nuances près et au terme d'une quinzaine d'années d'essais thérapeutiques, la classe des statines est apparue comme un groupe pharmacologique permettant d'abaisser le risque cardiovasculaire proportionnellement à la puissance déployée pour abaisser le LDL-cholestérol chez tous les patients à l'exception des insuffisants rénaux sévères, et peut-être avec un bénéfice plus ample encore dans certains sous-groupes.

L'efficacité relative des fibrates

Les deux dernières décennies ont aussi été marquées par la publication de trois essais importants ayant permis d'évaluer des fibrates :

– l'étude VA HIT qui a évalué le gemfibrozil en prévention secondaire chez des hommes ayant un HDL-cholestérol bas a été la seule étude positive,

– l'étude BIP qui n'a pas montré de bénéfice clinique du bézafibrate en prévention secondaire chez des patients ayant un HDL-cholestérol bas, – et l'étude FIELD qui n'a pas montré de bénéfice clinique du fénofibrate chez des diabétiques (n = 9 795) en prévention primo-secondaire.

En 2010 est parue une méta-analyse évaluant l'effet des fibrates dans 18 essais de toutes tailles et ayant enrôlé 45 058 patients et comptabilisé 2 870 événements cardiovasculaires majeurs et 3 880 décès.

Ce travail a montré que les fibrates peuvent réduire de 10 %, en valeur

relative, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (p = 0,048), de 13 %, en valeur relative, le risque d'événements coronaires (p < 0,0001) et de 19 %, en valeur relative, le risque d'événements coronaires non fatals (p < 0,0001), sans aucune influence sur le risque d'AVC, de mortalité totale et de mortalité cardiovasculaire. Dans ce travail, il a été mis en évidence une augmentation du risque de décès non cardiovasculaire de 10 % en valeur relative, à la limite de la significativité (RR: 1,10; IC 95 % : 0,99-1,21). Une autre méta-analyse parue en 2010 a aussi montré que les fibrates augmentent de façon significative et de 58 % en valeur relative le risque de phlébite.

Ainsi, les fibrates semblent ne constituer qu'une alternative aux statines, et ce en cas d'intolérance avérée aux statines et en ayant recours essentiellement au gemfibrozil, seul fibrate semblant garantir un bénéfice significatif.

Les déconvenues avec les autres classes thérapeutiques

En parallèle, le niveau de preuve de bénéfice avec les autres molécules et/ou classes thérapeutiques disponibles est resté faible car reposant sur des études anciennes (cas de l'acide nicotinique et de la cholestyramine), voire inexistantes car encore en cours (cas de l'ézétimibe).

Plus encore, plusieurs classes thérapeutiques ayant eu un développement de phase 3 n'ont pas montré de bénéfice, voire ont eu un effet nocif avec une augmentation des événements cardiovasculaires (cas par exemple d'un ACAT inhibiteur, le pactimibe), voire parfois de la mortalité totale. Le cas le plus emblématique de ces déconvenues a ainsi été celui du torcetrapib, inhibiteur de la CETP, qui permet pourtant de doubler le taux de HDL-cholestérol plasmatique et pour lequel un essai de

grande ampleur (15 067 patients inclus) a montré une augmentation significative de la mortalité totale (risque relatif: 1,58; IC 95 % : 1,14-2,19; p = 0,006). Cet élément rend compte que l'effet d'une molécule sur un paramètre lipidique plasmatique ne peut servir de critère de substitution à son effet clinique.

Quel choix ?

Au terme de ces études et en parallèle, la stratégie majoritairement, sinon exclusivement, proposée dans les recommandations pour la pratique a été celle d'une approche graduelle: **évaluation du risque cardiovasculaire et abaissement du LDL jusqu'à une valeur absolue d'autant plus basse que le risque est élevé.**

Cette stratégie, si elle fait une certaine unanimité, n'est cependant qu'une interprétation possible des résultats des études et comporte deux grandes limites:

>>> La première est qu'elle induit, en fixant un objectif lipidique qui ne pourrait être atteint avec une statine puissante, une utilisation de traitements complémentaires dont on ne connaît ni l'efficacité clinique ni la sécurité d'emploi. Il a ainsi pu être envisagé d'ajouter un fibraté à un traitement par statine afin d'améliorer le bénéfice clinique: l'étude ACCORD lipids parue en 2010 a montré que cette stratégie n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'utilisation d'une statine seule. Dans les années à venir, plusieurs essais nous renseigneront sur la valeur des stratégies complémentaires: l'étude IMPROVE IT aura le mérite en évaluant une molécule, l'ézétimibe, qui a pour action essentielle de diminuer le LDL-cholestérol, de savoir s'il est possible d'amplifier le bénéfice clinique des statines avec une baisse supplémentaire du LDL avec une autre voie thérapeutique, et les études AIM HIGH et HPS 2 nous renseigneront sur

le bien-fondé dans la décennie 2010 de l'utilisation de l'acide nicotinique, molécule qui, à la fois, diminue le LDL et augmente le HDL.

>>> La seconde est de ne pas traiter les patients en fonction de leur niveau de risque: un patient à haut risque mais dont le LDL serait à la cible spontanément n'aurait ainsi pas de prescription de statine alors qu'il pourrait en avoir un bénéfice clinique, et inversement, un sujet à faible risque mais à LDL élevé aurait une prescription de statine alors que sa probabilité d'en avoir un bénéfice est faible.

Un travail récemment publié a illustré ce paradoxe. Ce travail a été une construction théorique utilisant diverses bases de données pour compatibiliser le nombre de patients à traiter et le bénéfice cardiovasculaire induit à l'échelle d'une population (la population nord-américaine) en utilisant trois stratégies différentes de prise en charge du risque cardiovasculaire et des paramètres lipidiques:

- la première stratégie consiste à se conformer aux recommandations nord-américaines de prise en charge des dyslipidémies et à proposer un traitement en fonction du risque cardiovasculaire et en fonction de valeurs seuils et de cibles lipidiques,
- la seconde stratégie est similaire à la première, mais les cibles lipidiques sont plus basses, ce qui est une mesure optionnelle proposée par les mêmes recommandations,
- enfin, la troisième stratégie consiste à évaluer le niveau de risque cardiovasculaire absolu et, s'il est compris entre 5 et 15 % à 5 ans, il est proposé de prescrire une statine à une posologie standard (permettant une diminution proche de 40 % du LDL) et, s'il est supérieur à 15 % à 5 ans, il est proposé de prescrire une statine puissante (permettant une diminution de plus de 50 % du LDL-cholestérol) et

dans les deux cas, indépendamment de la valeur du LDL initial.

Rapporté à la population américaine, la première stratégie contribuerait à traiter moins de personnes, mais aurait le bénéfice clinique le plus faible, la seconde contribuerait à traiter plus de personnes que la troisième, mais pour un bénéfice cardiovasculaire plus faible à l'échelle de la population. En effet, dans la troisième stratégie, le traitement serait mieux adapté au risque et à la prévention cardiaque, permettant le plus grand bénéfice clinique (**tableaux II et III**).

Ainsi, à l'échelle d'une population il est possible qu'un autre choix que celui proposé par les recommandations permette un traitement mieux adapté et susceptible d'éviter un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires qu'une stratégie reposant sur la prise en compte des paramètres lipidiques avec des valeurs seuils et des valeurs cibles.

Il est d'ailleurs à noter que plusieurs molécules en France ont une AMM en contradiction avec les recommandations et faisant qu'elles peuvent être prescrites en fonction d'un niveau de risque (cas de la rosuvastatine par exemple) ou d'une caractéristique des patients, comme un diabète par exemple, qu'il y ait ou non hypercholestérolémie et/ou hyperlipidémie associée (cas de la simvastatine et de l'atorvastatine). Ces indications permettent donc à ces molécules d'être remboursées dans une utilisation indépendante du dosage du LDL-cholestérol, de l'évaluation d'un seuil ou d'une cible lipidique. C'est ainsi tout à fait le cas par exemple de la rosuvastatine qui, dans les suites de l'étude JUPITER, a obtenu l'indication suivante en France: *“Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un pre-*

20 ANS DE RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

Stratégie thérapeutique	Patients âgés de 30 à 75 ans qui recevront une statine (en millions)			Patients âgés de 65 à 75 ans qui recevront une statine (en millions)		
	Recevront une statine	Recevront une statine à dose standard	Recevront une statine puissante	Recevront une statine	Recevront une statine à dose standard	Recevront une statine puissante
Stratégie de cible lipidique usuelle (NCEP III)	26,2	20,8	5,4	27,2	23,4	3,8
Stratégie de cible lipidique basse (option du NCEP III)	36,8	24,5	12,3	66,4	38,0	28,4
Stratégie adaptée au risque	36,6	27,4	9,2	91,7	50,6	41,1

TABLEAU II : Modélisation à l'échelle de la population américaine de trois stratégies de prise en charge du risque cardiovasculaire et des paramètres lipidiques : nombre de patients à traiter en fonction de la stratégie utilisée (d'après : Ann Intern Med, 2010 ; 152 : 69-77).

Stratégie	Valeur moyenne du LDL avant et après thérapeutique		Niveau moyen du risque CV avant et après traitement (en millions)		Nombre d'événements CV évités (en millions)	Nombre de décès évités (en millions)
	Avant	Après	Avant	Après		
Stratégie de cible lipidique usuelle (NCEP III)	1,78	1,21	8,8 %	5,6 %	1,67	0,07
Stratégie de cible lipidique basse (option du NCEP III)	1,65	1,08	10,9 %	6,4 %	2,39	0,10
Stratégie adaptée au risque	1,48	0,97	12,7 %	7,0 %	2,82	0,13

TABLEAU III : Modélisation à l'échelle de la population américaine de trois stratégies de prise en charge du risque cardiovasculaire et des paramètres lipidiques : nombre d'événements CV et de décès évités en 5 ans et en prévention primaire, en fonction de la stratégie utilisée (d'après : Ann Intern Med, 2010 ; 152 : 69-77).

mier événement cardiovasculaire (cf. Propriétés pharmacodynamiques), *en complément de la correction des autres facteurs de risque*". Dans cette indication, il est possible de remarquer que ne figurent ni le mot cholestérol, ni le mot lipides. Ce type d'indication reconnaît donc bien une prise en charge d'un risque et non celle d'un paramètre lipidique...

Ainsi, donc, plusieurs analyses des données disponibles existent :
– celle qui continue de faire des paramètres lipidiques des critères intermédiaires servant de valeurs seuils et

cibles d'intervention et qui contribue à promouvoir des traitements agissant sur ces paramètres sans certitude absolue du rapport bénéfice/risque (brèche dans laquelle peuvent s'engouffrer de multiples produits appelés actuellement alicaments...),
– celle qui consiste à proposer une molécule ou une classe thérapeutique permettant de réduire de façon démontrée, le niveau de risque par une action qui se trouve être ciblée sur les paramètres lipidiques, mais indépendamment des paramètres lipidiques, dès lors que le niveau de risque justifie une intervention.

Avec ce second mode d'analyse, il pourrait être raisonnable, par exemple, de proposer une statine à tous les diabétiques (à l'exception de ceux ayant une insuffisance rénale sévère), car ce traitement, indépendamment des paramètres lipidiques, permet de réduire le risque cardiovasculaire de façon plus certaine que l'abaissement de la glycémie.

Conflits d'intérêts : Honoraires pour conférences ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.