

## Le dossier – Lipidologie

# Le temps d'exposition au LDL-cholestérol est un déterminant majeur du risque cardiovasculaire



**E. BRUCKERT<sup>1</sup>, A. GALLO<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Département d'Endocrinologie et Prévention des maladies cardiovasculaires, Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

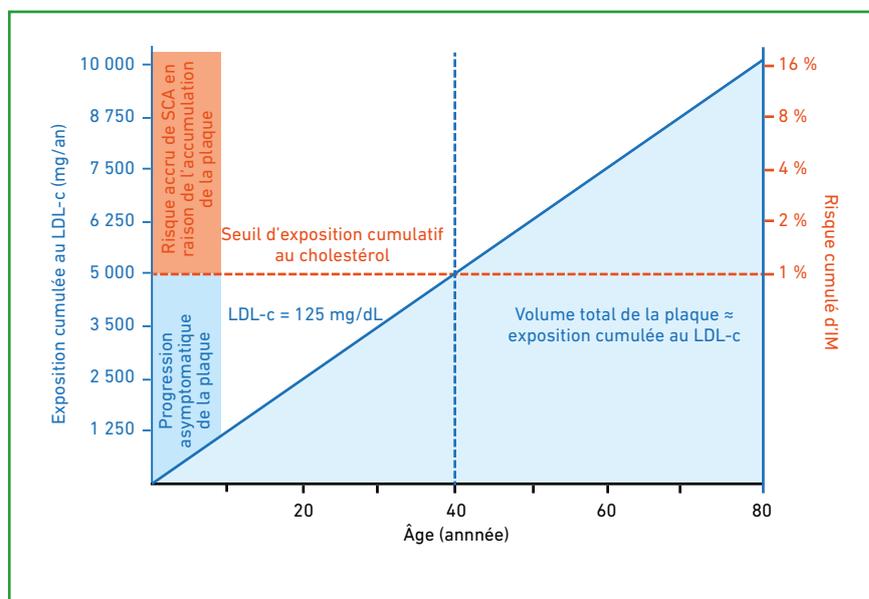
<sup>2</sup> Unité de Lipidologie et Prévention cardiovasculaire, Service de Nutrition, Sorbonne Université-Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS; Fondation pour l'Innovation en Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN)

Le concept de temps d'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire est utilisé pour l'exposition au tabac avec une évaluation en paquets-années correspondant au produit du nombre de paquets de cigarettes fumées chaque jour par la durée en année. Ce calcul est habituellement simple car les patients connaissent leur consommation et sa chronologie. Le concept est utilisé pour le diabète. La durée supérieure à 10 ans fait basculer le diabète dans une catégorie de plus haut risque dans les recommandations de 2021. Par analogie, le temps d'exposition au LDL-cholestérol (LDL-c) est un concept essentiel pour améliorer l'identification du risque cardiovasculaire et la personnalisation du traitement.

### Définition et risque associé au temps d'exposition

L'exposition au LDL-c peut se mesurer en multipliant le LDL-c moyen par le nombre d'années d'exposition [1-3]. Un sujet qui a un LDL-c moyen de 1,25 g/L par litre pendant 40 ans a donc un LDL-an de 50 g. Ce seuil correspond à un risque d'infarctus du myocarde de 1 %. Il est simple de calculer qu'un sujet qui a un LDL-c de 0,80 g/L atteindra ce seuil à 62,5 ans. À l'inverse, un sujet qui a 2,20 g/L de LDL correspondant à la moyenne du LDL-c dans l'hypercholestérolémie familiale atteint ce seuil à 22,7 ans (**fig. 1**).

Le temps d'exposition peut s'évaluer en pratique par le suivi régulier du bilan lipidique (par exemple tous les 5 ans) ou par le diagnostic génétique (les formes familiales sont caractérisées par une forte élévation du LDL-c dès la naissance), ou à défaut par l'âge de début de l'hypercholestérolémie. Quand on ne peut pas évaluer de cette façon le temps d'exposition, l'évaluation de l'athérome coronaire par le score calcique et celui des artères périphériques par l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques et des fémorales est une méthode indirecte très utile pour choisir le bon moment (ou pas) de la prescription d'une statine quand l'indication peut se discuter.



**Fig. 1 :** Relation entre le LDL-an et le risque cardiovasculaire. SCA : syndrome coronarien aigu; IM : infarctus du myocarde. D'après [3].

## Le dossier – Lipidologie

### Quelles sont les conséquences du raisonnement fondé sur le temps d'exposition ?

Le temps d'exposition n'est pas très pertinent chez un patient à très haut risque vasculaire qui doit être traité par statine avec un objectif bas (inférieur à 0,55 g/L avec une baisse de plus de 50 %) selon les recommandations internationales. Sa pertinence est à l'inverse forte en prévention primaire pour affiner l'évaluation du risque et mieux choisir les candidats à un traitement hypolipidémiant.

>>> Le premier corolaire de l'importance du LDL-an est la nécessité de dépister jeune. Il existe un certain flou dans de nombreuses recommandations sur l'âge idéal pour évaluer les facteurs de risque pour la première fois. Un dosage du LDL-c chez un adulte jeune est essentiel pour évaluer le temps d'exposition, dépister une forme familiale et donner des recommandations diététiques (avec la correction des autres facteurs de risque) en cas de valeur limite. Un dépistage qui débiterait à 50 ans est une perte de chance potentielle. Ce dépistage est encore plus important en cas d'histoire familiale de hypercholestérolémie ou de maladie cardiovasculaire précoce.

>>> Le deuxième corolaire est la nécessité de diagnostiquer les formes familiales car elles sont caractérisées par une exposition à des taux élevés dès la naissance. Son diagnostic repose sur trois caractéristiques fondamentales :  
 – une élévation du LDL-c : dans la forme familiale, le niveau de cholestérol dans le sang est en moyenne le double de la normale ;  
 – des antécédents familiaux compatibles avec une forme autosomique dominante : on retrouve fréquemment la notion de maladie cardiovasculaire précoce ;  
 – des signes cliniques : les dépôts extra-vasculaires de cholestérol sont fréquents et comprennent l'arc cornéen (qui évoque une hypercholestérolémie familiale lorsqu'il est présent avant 45 ans), le xanthélasma, les xanthomes tendineux.

Le diagnostic, qui peut être porté sur un score clinique et biologique (échelle développée en Hollande) [4], peut aussi être fait ou confirmé par l'analyse génétique.

>>> Le troisième corolaire est l'identification des formes polygéniques de survenue tardive (par exemple à la ménopause chez la femme). Dans ce cas, le risque est plus faible qu'une forme ayant débuté une ou deux décennies plus tôt. Le traitement de la dyslipidémie chez les personnes âgées ne fait pas l'objet de recommandations précises en raison de l'absence d'étude spécifique, en particulier après 80 ans. Il existe des arguments en faveur du traitement par statine : le risque cardiovasculaire élevé lié à l'âge, le maintien du rôle du cholestérol comme facteur de risque quel que soit l'âge, le bénéfice des statines et les effets secondaires non augmentés chez les sujets les plus âgés dans les grandes études randomisées contre placebo.

À l'inverse, il existe des arguments justifiant une certaine prudence : le fait que les personnes âgées incluses dans les études aient en général moins de comorbidités que dans la "vraie vie", la grande fréquence de la polymédication et donc du risque d'interférence. En pratique, il existe une gradation du rapport bénéfice/risque qui est fonction du risque cardiovasculaire, de l'espérance de vie et de l'absence de comorbidités exposant à un risque de pathologie non cardiovasculaire. Un patient âgé ayant une hypercholestérolémie récente, une espérance de vie courte en prévention primaire a peu de chance de bénéficier du traitement. Les recommandations indiquent quatre messages clés :

- on n'arrête pas une statine bien tolérée du fait de l'âge. Cela est renforcé par les études récentes qui montrent que l'arrêt est associé à un surrisque d'accident CV. L'arrêt est possible si l'espérance de vie est réduite ;
- on traite en prévention secondaire indépendamment de l'âge ;
- en prévention primaire, il faut privilégier les faibles doses de statine et la bithérapie avec ézétimibe si nécessaire ;
- en prévention primaire, la décision se fait au cas par cas. Elle dépend du surrisque cardiovasculaire, du choix du patient, de son espérance de vie, de l'absence de comorbidités exposant à un risque non cardiovasculaire et du risque d'effet secondaire.

Le temps d'exposition permet aussi de raisonner plus sur une moyenne de LDL-c et non sur un chiffre isolé. En effet, le LDL-c est un paramètre fluctuant avec de nombreux facteurs l'influençant comme le poids, l'âge, l'alimentation, l'activité physique, la ménopause.

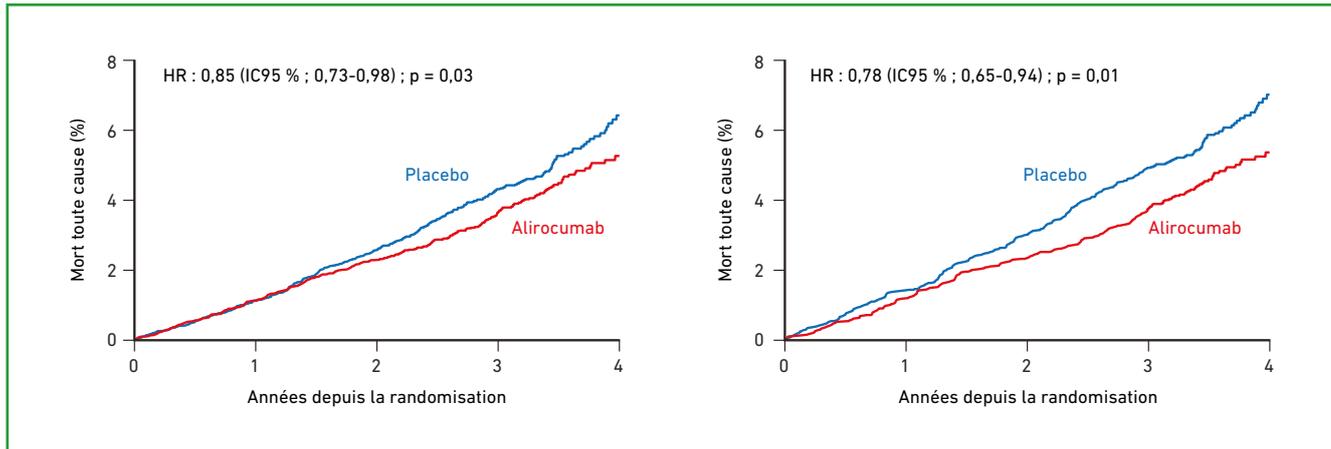
>>> Enfin, le dernier corolaire est l'importance du temps d'exposition au traitement par hypolipidémiant. Le bénéfice des statines est fonction de la baisse du LDL-c mais surtout du temps de traitement (**tableau 1**) [5]. Plus récemment, une analyse préspecifiée avec un essai de prévention utilisant un anticorps anti-PCSK9 montre que le bénéfice est plus important après 3 ans de traitement (**fig. 2**) [6].

### Conclusion

Beaucoup de discussions sur le risque lié à l'hypercholestérolémie seraient enrichies si le facteur clé qu'est le temps d'ex-

LDL-C de base	Réduction de LDL-c	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans
5	1,5	31	39	51	61	69
5	1,0	22	28	38	46	54

**Tableau 1 :** Réduction du risque exprimée en pourcentage fonction du temps d'exposition pour un LDL-c de 5 mmol/L (1,94 g/L) et une diminution de 1,5 ou 1,0 mmol/L (respectivement 0,39 g/L et 0,58 g/L). D'après [5].



**Fig. 2 :** Effet d'un anticorps anti-PCSK9 sur la mortalité totale en fonction du temps de traitement (étude présépcifiée de ODYSSEE Outcomes, traitement de plus de 3 ans). D'après [6].

position était pris en compte. Cette prise en compte peut se faire par des mesures régulières du LDL-c en commençant à un âge suffisamment jeune. Ce concept plaide aussi en faveur des recommandations diététiques données tôt. Le bénéfice de ces recommandations, même mineur en termes de baisse du LDL-c, peut être très important quand sa durée est prolongée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. FERENC BA, GRAHAM I, TOKGOZOGLU L *et al.* Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:1141-1156.
2. ZHANG Y, PLETCHER MJ, VITTINGHOFF E *et al.* Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*, 2021;6:1406-1413.
3. DAI L, XU J, ZHANG Y *et al.* Cumulative burden of lipid profiles predict future incidence of ischaemic stroke and residual risk. *Stroke Vasc Neurol*, 2021;6:581-588.
4. NORDESTGAARD BG, CHAPMAN MJ, HUMPHRIES SE *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013;34:3478-3490a.
5. FERENC BA, GINSBERG HN, GRAHAM I *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
6. STEG PG, SZAREK M, BHATT DL *et al.* Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2019;140:103-112.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.