

Les limites de la raison

Faut-il proposer à tout le monde une mesure diagnostique “apparemment” utile et recommandée ?



F. Diévert
DUNKERQUE

Faut-il doser la lipoprotéine petit a, c'est-à-dire la Lp(a), chez toute personne, au moins une fois dans la vie de cette personne, comme le proposent les auteurs des recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies de la Société européenne de cardiologie (ESC) en 2025 ? Cette proposition est, à mon sens, éminemment discutable et ne tient pas compte de l'utilité opérationnelle de ce dosage dans la pratique quotidienne.

Nous allons voir pourquoi par une analogie, puis par une argumentation spécifique permettant de catégoriser les examens diagnostiques en fonction de leur conséquence pratique, et donc de leur utilité réelle.

■ La vitesse automobile

Il y a une corrélation statistique entre la vitesse d'une automobile, telle qu'elle est décidée par son conducteur, et le risque d'accidents, dont le risque d'accidents mortels. Cela a été bien établi par un travail

“C'est donc cette compréhension profonde de la situation qu'il faut développer plutôt que d'investir dans des prédictions étroites et fragiles.”

~ Philippe Silberzahn dans

Bienvenue en incertitude ! – Survivre et prospérer dans un monde de surprises

“Si vous prenez le mauvais train, il est inutile d'arpenter les couloirs dans la bonne direction.”

~ Dietrich Bonhoeffer

de référence de Nils Bohlin en 1967 portant sur 28 000 cas. Depuis, un ensemble d'études a montré que l'excès de risque de décès concerne le conducteur et les passagers, et tous ceux qui peuvent être en face, dont les piétons, quel que soit leur âge, et donc les enfants notamment, ainsi que les cyclistes.

Il est possible de diminuer le risque de décès du conducteur et des passagers, mais sans diminuer le risque d'accidents et de décès de ceux qui ne sont pas dans la voiture, par le port de la ceinture de sécurité. Nils Bohlin, ingénieur pour une grande marque automobile, a d'ailleurs été l'inventeur de la ceinture de sécurité à trois points en 1959. Mais, pour diminuer plus encore le risque de décès pour la population à l'intérieur comme à l'extérieur de la voiture, un excellent moyen est de diminuer la vitesse des voitures. Les études ont montré qu'il y a une corrélation étroite entre ces deux paramètres : une baisse de 1 % de la vitesse moyenne fait baisser mécaniquement de 4 % le taux d'accidents mortels.

Le port de la ceinture de sécurité est donc devenu progressivement obligatoire en France, d'abord pour les personnes à

l'avant du véhicule, hors agglomération, en 1973, puis sur toutes les routes en 1979, puis pour toutes les personnes à l'intérieur du véhicule depuis 1990.

Depuis la naissance de l'automobile, les autorités nationales ont régulièrement et aléatoirement réglementé les vitesses autorisées selon la nature des routes, des véhicules et l'ancienneté du permis de conduire, et plus récemment dans un désir de contrôle du réchauffement climatique. Et de plus en plus souvent en ville, la vitesse des voitures est restreinte en-dessous de 30 km/h.

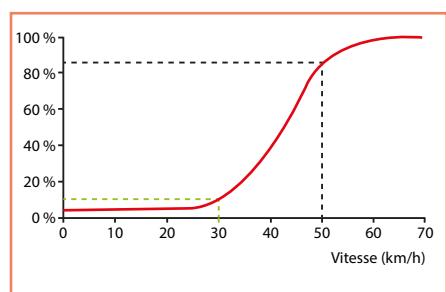


Fig. 1 : Risque pour un piéton d'être tué lors d'une collision avec une voiture en fonction de la vitesse d'impact. D'après: Groupe de travail interdisciplinaire sur les accidents mécaniques (1986); Walz *et al.* (1983) et le ministère des Transports suédois (2002).

Ceci a parfois généré des contestations du type "porter la ceinture de sécurité est une entrave à la liberté", et ce notamment avant que cela ne devienne un réflexe quasi-naturel pour la plupart. Limiter la vitesse en ville en-dessous de 30 km/h est une contrainte majeure, car selon certains, "pourquoi pas 45, ce serait déjà un effort par rapport à 50 ?" voire "et pourquoi pas 20 après tout, tant qu'on y est ?". Alors, pourquoi 30 plutôt que 45 ? Regarder la **figure 1** et vous comprendrez.

Donc, en matière de santé publique, la vitesse est un levier sur lequel il est possible d'agir par des campagnes de prévention, par des mesures incitatives ou répressives. Mais cette action doit-elle être uniforme voire unique, quel que soit le segment de la population considéré ? Faut-il faire baisser la vitesse pour tous ? Faut-il faire des campagnes d'information et de prévention pour tous, indistinctement des catégories du public cible ?

La réponse est oui si l'on considère les données qui viennent d'être présentées. Mais si l'on considère la **figure 2**, disponible sur le site de la Ligue contre la violence routière, la conclusion est-elle la même ? Dans ce graphique sont répertoriées, en fonction de l'âge des présumés responsables d'accidents mortels, les causes principales ayant conduit à l'accident mortel. Comme on peut le voir, la vitesse est la première cause des décès par accidents dans lesquels sont impliquées les personnes depuis l'adolescence jusqu'à la cinquantaine, et notamment la cause

majeure pour les personnes de 18 à 34 ans. À partir de 55 ans, la première cause, et qui va aller en s'amplifiant avec l'âge, est la survenue d'un malaise. Il est logique d'envisager que les facteurs de risque se conjuguent et il est probable que les conséquences d'un malaise soient d'autant plus grandes que la vitesse de l'automobile est plus grande, mais il est aussi probable que les sujets plus âgés roulent moins vite que les plus jeunes, et que ceux qui roulaient excessivement vite dans leur jeunesse ont eu des accidents ou des sanctions qui ont conduit à limiter le nombre de ceux qui roulent très vite au-delà d'un certain âge.

Où en venir ? Simplement que, s'il est raisonnable de lutter contre la vitesse au volant, les campagnes de prévention et les mesures contre la vitesse doivent prioritairement cibler le segment de population compris entre l'adolescence et la cinquantaine alors qu'au-delà, les campagnes et les mesures doivent cibler la prévention des malaises. Inversement, des campagnes de prévention ciblées sur la prise en compte du risque de malaises seraient de peu d'effet pratique chez les 18-24 ans : les campagnes préventives des malaises ne sont *a priori* d'aucune utilité opérationnelle directe chez les jeunes. Celles sur la vitesse et l'alcool le sont fortement chez les jeunes, mais probablement peu chez les très âgés.

En d'autres termes, l'accumulation d'informations fournies par l'observation permet de mieux connaître les causes des

accidents de la route, notamment selon l'âge des conducteurs et ainsi, de prendre des décisions plus adaptées pour prévenir les accidents et la mortalité consécutive. L'information cumulée oriente la réflexion pragmatique sur la conduite à tenir vers les mesures efficaces et leur ciblage aux populations adaptées. L'accumulation de données scientifiques couplée à la réflexion pratique oriente les choix.

■ Le dosage de la Lp(a)

Pourquoi parler de cela ? Pour comprendre pourquoi je trouve très discutable, dans l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies de l'ESC en 2025, le fait que ses auteurs proposent qu'un dosage de la Lp(a) soit effectué au moins une fois chez toute personne : lors du premier bilan lipidique, ou à défaut, si vous n'êtes pas le prescripteur de ce premier bilan et qu'il n'a pas compris de dosage de la Lp(a), lors du suivant, dès que vous en serez prescripteur. Faisant cela, et en reprenant notre analogie, c'est comme si les auteurs confondaient une mesure justifiée pour tous, la réduction de la vitesse, et une mesure à cibler pour quelques-uns, la prévention des malaises. En matière de prévention des accidents de la route, ces deux mesures sont efficaces, mais la deuxième probablement uniquement au-delà d'un certain âge, et en matière de prévention lipidique, tout indique qu'en l'état actuel des connaissances et des moyens disponibles, le dosage de la Lp(a) n'est utile que pour certaines catégories de personnes et non pas chez tous, alors que le dosage du LDL-c, une fois au moins dans la vie, est indispensable.

Certes, de très nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'il existe une corrélation significative entre le taux de Lp(a) et le risque cardiovasculaire (CV), et que cette corrélation est indépendante des autres paramètres lipidiques. Le risque CV augmente ainsi de 11 % pour toute augmentation de 50 nmol/L de Lp(a).

Malgré cela, les nombreuses recommandations récentes de par le monde ont des avis divergents sur la catégorie de population devant avoir un dosage de

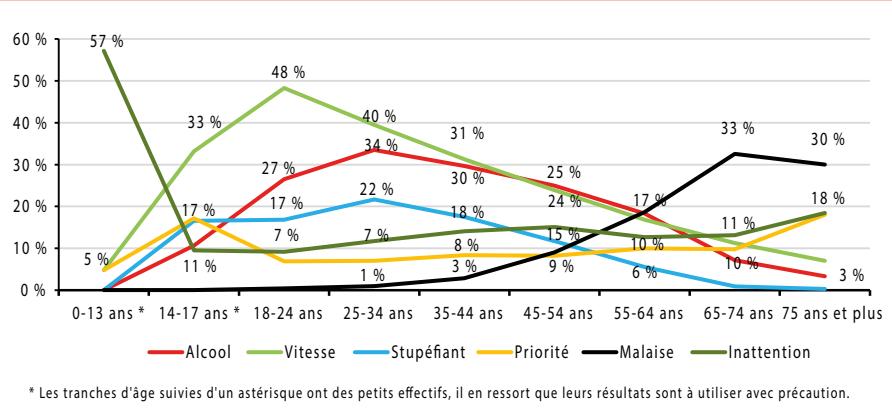


Fig. 2: Facteurs d'accidents mortels selon l'âge des présumés responsables, quel que soit le mode de déplacement pour les années 2022 à 2024 en France métropolitaine.

Billet du mois

la Lp(a), et seulement une moitié propose un dosage chez tous une fois dans la vie.

Le dosage de la Lp(a) a en effet plusieurs limites parmi lesquelles :

- l'excès de risque ne concerne que 15 à 30 % de la population, ce taux variant selon la catégorie ethnique considérée ;
- il n'y a pas de standardisation des méthodes de dosages, et selon la méthode, il y a deux types d'expression des résultats : un dosage donnant une expression massique en g/L qui peut être faussé selon le nombre de parts variables de la Lp(a) et un dosage particulière en nmol/L, et il n'y a pas de facteur de conversion fiable entre ces deux unités ;
- en France, le dosage n'est pas encore remboursé et les prix varient de façon notable, allant de 5,50 à plus de 30 euros ;
- une corrélation n'est pas assimilable à une causalité, et pour démontrer la causalité il faudra démontrer que la diminution de la Lp(a) diminue le risque CV, or, il n'y a encore aucune donnée disponible démontrant que la diminution pharmacologique de la Lp(a) est cliniquement bénéfique.

Cependant, alors qu'elles le pourraient, ce ne sont pas ces limites qui constituent les facteurs majeurs qui me font considérer le dosage pour tous non recommandable. Ce qui me fait considérer ce dosage non discriminé comme très discutable est que cette mesure manque de pragmatisme et de discernement. En un mot qu'elle manque de pertinence, si l'on considère que la pertinence est la tentative de

mettre en adéquation des moyens et leur efficacité.

Ainsi, lorsque l'on propose d'utiliser un moyen diagnostique ou de dépistage, il semble nécessaire de raisonner par catégorie clinique, c'est-à-dire d'évaluer en quoi le moyen proposé modifie, dans une catégorie clinique, la prise de décision en retour. Et il paraît logique et pragmatique de distinguer trois principales catégories : 1) opérationnellement utile ; 2) opérationnellement inutile ; 3) éventuellement utile, mais essentiellement sur le plan intellectuel (**tableau I**).

■ L'inutilité

La première catégorie est celle où l'utilisation de ce moyen est inutile et ce, qu'elle qu'en soit la raison. Que ce soit parce que cette utilisation n'a pas de conséquence pratique, mais aussi parce qu'elle pourrait éventuellement être néfaste.

Mais alors, en quoi le dosage de la Lp(a) pourrait-il être néfaste ? Se poser cette question, c'est ne considérer que l'approche technique de notre métier en négligeant l'approche psychologique, sociologique et anthropologique. Ainsi, pour la Lp(a), il peut être envisagé que, chez certaines personnes, le dosage a des conséquences néfastes. Ainsi, s'il met en évidence un taux élevé sans moyen à proposer en regard pour diminuer le risque CV, ce dosage peut être source

d'une anxiété, voire d'une angoisse, non souhaitée et non souhaitable.

Surtout, pour la Lp(a), il est facile d'envisager trois cas, deux en prévention primaire, un en prévention secondaire, où le dosage est inutile parce que sans conséquence opérationnelle.

En prévention primaire, qu'apporterait le dosage de la Lp(a) chez un patient qui est à bas risque CV et dont le LDL-c est bas ? Est-ce que cela changerait les modalités de sa prise en charge ? Puisqu'il n'y a pas de facteur de risque sur lequel agir et que la probabilité de diminuer le risque CV est faible car, dans ce cas, la pression artérielle et le LDL-c sont dans les normes, la personne ne fume pas, etc.

Toujours en prévention primaire, qu'apporterait le dosage de la Lp(a) chez un patient qui est à haut ou à très haut risque CV et ce, quel que soit le taux de LDL-c ? En effet, chez ce patient, il faudra, par un moyen pharmacologique, diminuer son LDL-c en dessous de 0,70 ou 0,55 g/L, si tel n'est pas le cas, et proposer toutes les mesures de prévention CV applicables aux patients à haut ou très haut risque CV, et la connaissance de la valeur de la Lp(a) ne changerait rien aux modalités de prise en charge. Ou alors, très à la marge.

De même, s'il est proposé de faire un dosage chez les patients qui appartiennent à des familles dont plusieurs membres ont des taux élevés de Lp(a), quelle est l'utilité de dosage si ce patient a un

	Inutile	Intellectuel = pourquoi ?	Opérationnel = intensité du traitement des facteurs de risque
Prévention primaire			
Bas risque, LDL bas	+		
Haut risque, LDL élevé	+		
Haut risque familial Lp(a)	LDL bas, LDL élevé		LDL intermédiaire
Risque intermédiaire, LDL intermédiaire			± (car imagerie non invasive)
Prévention secondaire			
Événement athérothrombotique inexplicable et précoce		Car cible de LDL inférieure à 0,55 g/L de toute façon	±
Traitement en cours, cible définie de LDL = prévention secondaire			
LDL ne diminuant pas sous statine à forte dose bien prise	Si LDL entre 0,55 et 0,70 car ezétimibe et ac. bempédoïque	? Si LDL > 0,7 g/L car PCSK9	

Tableau I : Soyons pratiques et pas dogmatiques. Utilités du dosage de la Lp(a).

LDL-c très bas et est à faible risque, ou inversement, s'il a un LDL-c très élevé et est à haut risque d'emblée ?

Enfin, en prévention secondaire (même s'il y a récidive d'événements ou événement précoce et mal expliqué), la situation est celle d'un patient à très haut risque pour laquelle la conduite à tenir est codifiée : diminuer les facteurs de risque, dont le LDL-c en-dessous de 0,55 g/L. Que changerait le dosage de la Lp(a) à cette stratégie sur le plan opérationnel ?

■ Envisageable, mais de façon purement intellectuelle

La deuxième catégorie est celle où l'utilisation de ce moyen est envisageable, mais principalement sur un plan intellectuel, c'est-à-dire sans conséquence opérationnelle, et donc est "éventuellement envisageable".

C'est par exemple le cas d'un patient qui fait un événement CV aigu alors qu'il ne semble avoir aucun facteur de risque CV majeur. Doser la Lp(a) fournira une potentielle explication, mais ne changera pas les modalités de prise en charge puisque ce sont celles codifiées pour la prévention secondaire avec la nécessité d'obtenir un LDL-c inférieur à 0,55 g/L avec initialement une statine.

Il y a aussi un autre cas qui est celui du patient dont on est sûr qu'il prend son traitement, et notamment une statine fortement dosée, et dont le LDL-c ne diminue pas autant que cela est en moyenne attendu sous ce traitement. C'est un cas de "résistance aux statines". Ici, le dosage de la Lp(a) peut fournir une explication mais qui sera peu opérationnelle, car si le LDL-c ne diminue pas suffisamment, la pratique sera d'ajouter de l'ézétimibe et, s'il en avait déjà et que son LDL-c reste supérieur à 0,70 g/L, il faudra ajouter un anti-PCSK9 s'il est en prévention secondaire.

Il reste le cas particulier du patient qui n'est pas à l'objectif de LDL-c avec en prévention secondaire un taux compris entre 0,55 et 0,70 g/L, ou celui du patient

de prévention primaire à risque élevé ou très élevé, non à la cible, et dans ces deux cas, ces patients ne sont pas éligibles à un anti-PCSK9. Le dosage est-il alors cliniquement pertinent, et donc utile ? Ce n'est pas sûr du tout au-delà de l'aspect intellectuel. D'une part, car l'on devrait bientôt disposer de l'acide bempédoïque qui aidera à atteindre l'objectif de LDL-c en sus de l'utilisation de l'ézétimibe. D'autre part, parce qu'une des rares études (qui est dérivée de l'étude HPS) ayant évalué l'effet des statines en fonction du profil génétique a montré que, quand ce profil est associé à des taux élevés de Lp(a), la diminution du LDL-c est faible, voire nulle, sous statine, alors qu'elle est importante lorsque ce profil est associé à un taux faible de Lp(a), mais le bénéfice clinique des statines est de même ampleur, quel que soit le profil génétique. Ainsi, même si le LDL-c ne diminue pas ou peu du fait d'une pseudo-résistance induite par des taux élevés de Lp(a), le bénéfice clinique existe quand même dès lors que le patient reçoit et prend bien une statine.

Un autre cas où le dosage est intellectuellement utile, et même indispensable, même s'il n'a pas de valeur opérationnelle pour la pratique, est celui de la recherche clinique. Mais, dans ce cas, ce dosage doit être inscrit dans un protocole de recherche financé en propre, et qui pose une question précise préalablement à la mise en route du dosage et ce, afin d'obtenir une réponse à cette question. On ne dose pas la Lp(a) largement "pour voir" ce que l'on en fera plus tard, c'est-à-dire pour poser la question après avoir analysé la réponse préalablement et partiellement, puisqu'aussi large qu'aura été le dosage, il n'aura concerné que certaines personnes.

■ Utile, avec réserves...

La troisième catégorie est celle où l'utilisation de ce moyen paraît utile, puisqu'elle peut avoir des conséquences opérationnelles, en d'autres termes, elle est susceptible de modifier la prise en charge dans un sens ou dans un autre. C'est le cas par exemple du patient à

risque CV intermédiaire pour lequel on hésite sur le degré et l'intensité de la prise en charge, et ce, quelle qu'en soit la raison. Doser la Lp(a), si elle est basse, peut faire envisager une prise en charge moins intense que si elle est très élevée. En d'autres termes, le moyen ici sert à mieux préciser le risque, mais faut-il l'utiliser pour autant ? Pas forcément. D'une part, le patient, quel que soit son niveau de risque, peut refuser toute prise en charge *a priori*. Et donc ici, multiplier les examens n'a pas d'utilité pratique si tout laisse entendre qu'on ne convaincra pas le patient de changer son mode de vie ou de prendre un traitement. D'autre part, s'il s'agit de mieux quantifier le risque, le dosage de la Lp(a) est en concurrence avec d'autres moyens qui ont les mêmes fins, comme l'évaluation de l'athérome infraclinique par exemple (écho-doppler carotide, coroscanner, score calcique coronaire...).

■ Conclusion

Ne pas doser la Lp(a) chez tous ne consiste pas à faire de la mauvaise médecine et à ne pas suivre les recommandations. Bien au contraire, cela consiste à réfléchir aux conséquences pratiques de cet acte et à l'inscrire dans une démarche raisonnée et pragmatique : un clinicien ne fait pas de la science, il applique les données de la science dans un contexte clinique, il ne raisonne pas dogmatiquement mais pragmatiquement, il produit du soin pour une personne donnée et il réfléchit à la valeur opérationnelle des examens qu'il effectue ou demande. Il se doit d'être efficace dans un contexte financier donné, et donc d'être pertinent.

La catégorisation des démarches de dépistage et des démarches diagnostiques en trois branches selon leur degré de conséquence opérationnelle doit conduire à distinguer ce qui est utile car ayant une influence directe et réelle sur la pratique, ce qui est inutile car ne modifiant pas la pratique, et ce qui est envisageable d'un point de vue intellectuel, mais sans portée pratique, et qui est donc à relativiser dans un contexte de pertinence des soins.