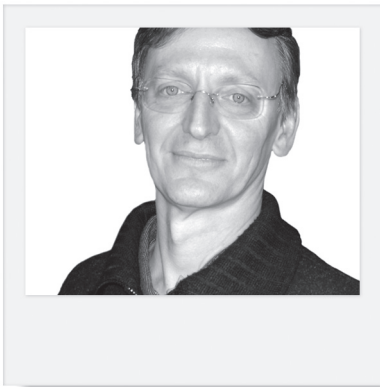


BILLET DU MOIS

Tir groupé contre les cibles

Une statine en fonction du niveau de risque et non du LDL

Plusieurs articles ont été récemment publiés afin d'inciter à modifier les recommandations pour la pratique concernant ce qui est désigné par le terme de "dyslipidémies". Et ces articles vont dans le même sens : proposer une statine, et uniquement une statine, en fonction du niveau de risque et non du LDL, et sans cible de LDL.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Par exemple, dans le premier article de l'année de la revue *Clinical Lipidology* (2012 ; 7, 1 : 1-4), deux cardiologues de l'université de Séoul (Corée du Sud) recommandent une prescription de statine même si le LDL est inférieur à 0,70 g/L, dès lors que le risque cardiovasculaire est élevé. Surtout, dans *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*, deux cardiologues américains de l'université de Yale (USA) ont publié une lettre ouverte aux experts chargés de rédiger les nouvelles recommandations nord-américaines pour la prise en charge des dyslipidémies. Cette lettre ouverte a pour titre "Trois raisons pour abandonner les cibles de LDL" et les trois arguments mis en avant sont :

- il n'y a aucune base scientifique pour recommander un traitement basé sur une cible de LDL ;
- la sécurité à traiter jusqu'à une valeur cible de LDL n'est pas connue ;
- un traitement adapté est plus simple, plus sûr, plus efficace et mieux validé.

Si l'on y réfléchit, la démarche proposée est une évolution majeure. En effet, le LDL disparaîtrait du discours de prévention et seuls deux paramètres seraient à prendre en compte : le niveau de risque et l'utilisation d'une statine.

Face aux données acquises de la science en matière de thérapeutique, c'est-à-dire lorsqu'est faite l'analyse et la synthèse des essais cliniques ayant évalué des molécules modifiant les paramètres lipidiques plasmatiques, il est possible d'envisager qu'une seule attitude, claire et nette, puisse se dégager. De fait, plusieurs attitudes sont possibles, qui dépendent non pas de la valeur brute des preuves, mais de l'interprétation de ces données qui sera faite par les personnes chargées d'élaborer des recommandations. L'analyse des divergences entre les recommandations indique que l'attitude choisie dépend souvent d'une idée préconçue de la conduite à tenir, et non d'une analyse stricte et complète des données acquises de la science. Il existe donc des analyses différentes des données de la science reposant sur des arguments différents. Quels sont les éléments mis en avant dans les publications récentes pour modifier une attitude guidée par des cibles absolues de LDL-cholestérol ?

BILLET DU MOIS

Les arguments contre les cibles absolues de LDL

1. Quand suivre des recommandations fait courir un risque ou est une perte de chance

Le premier argument pour remettre en cause un guide de pratique clinique reposant sur des cibles absolues de LDL-cholestérol peut être illustré par les deux exemples suivants.

>>> Premier cas : soit un patient ayant un risque cardiovasculaire très élevé et dont le LDL avant tout traitement est à 2,60 g/L ; en suivant les recommandations, l'objectif est d'atteindre un LDL inférieur à 1,00 g/L, voire inférieur à 0,80 g/L, voire encore 0,70 g/L selon la recommandation sur laquelle on se base. Proposons-lui une statine puissante à la dose maximale admise et supposons que celle-ci soit bien tolérée. La diminution relative du LDL ainsi obtenue sera légèrement supérieure à 50 %, donc le LDL atteint sous traitement sera au mieux de 1,30 g/L. Si l'on suit les recommandations, on est "fauteur" (le Conseil d'Etat dirait même "hors la loi") car le patient n'est pas à la cible. Pour être en conformité avec les recommandations, il est donc nécessaire d'ajouter à la statine un traitement baissant encore plus le LDL. Quel est le rapport bénéfice-risque d'une telle stratégie ? Il n'est pas connu. Et les trois études disponibles ayant évalué l'ajout d'un traitement des dyslipidémies à une statine ont montré que, soit cette stratégie est inefficace, comme ce fut le cas dans les études ACCORD Lipides, évaluant un fibraté, et AIM HIGH, évaluant l'acide nicotinique, soit délétère avec une augmentation de la mortalité totale. C'est en effet ce qui a été démontré dans l'étude ILLUMINATE évaluant un inhibiteur de la CETP. De cette étude on retient que la molécule évaluée avait permis d'augmenter de 72 % le HDL-cholestérol et que l'effet délétère constaté dans l'essai a été imputé à la molécule. Mais il paraît aussi utile de rappeler que cette même molécule, dans ce même essai ayant montré une augmen-

tation de la mortalité totale, avait permis de diminuer de 25 % supplémentaires le LDL lorsqu'il a été ajouté à une statine... Alors, est-ce que diminuer plus encore le LDL, c'est-à-dire au-delà de ce qui est possible avec une statine, apporte un bénéfice clinique ? Nul ne le sait encore. Et donc, proposer une cible absolue de LDL est un objectif qui ne repose pas sur des preuves et qui, en l'état actuel des connaissances, n'apporte pas de bénéfice clinique et voire même pourrait faire courir un risque. On ne peut donc que s'interroger sur la valeur d'un texte proposant une cible de LDL avec une recommandation de classe 1 et de niveau de preuve A...

>>> Deuxième cas : soit un patient diabétique, coronarien et fumeur, dont le bilan lipidique hors traitement montre un LDL à 0,69 g/L et un HDL à 0,35 g/L. Il est à l'objectif de LDL proposé et même en-dessous si l'on considère les recommandations françaises en vigueur. Donc, il n'est pas utile de lui proposer une statine. Or, que montrent les études de prévention secondaire et primaire et leurs méta-analyses ? Que prescrire une statine, même si le LDL est inférieur à 2 mmol/L (0,80 g/L), permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires (cf. *Lancet*, 2010 ; 376 : 1670-81). Ne pas proposer de statine parce que des recommandations ont postulé que ce n'était pas utile constitue donc une perte de chance pour ce patient. Cet exemple montre, de même, que proposer une cible absolue de LDL est un objectif qui ne repose pas sur des preuves et fait courir un risque.

2. Le cholestérol ou le traitement ?

Si la cholestérolémie (totale ou LDL) occupe la part principale du discours de prévention, c'est que les études épidémiologiques ont montré la relation forte et puissante entre ces paramètres et le risque d'infarctus du myocarde. Dès lors, la cholestérolémie a été définie comme un critère intermédiaire ou un critère de substitution et un raisonnement simple en a été la conséquence : plus la cholestérolémie est élevée, plus le risque d'infarctus du myo-

carde augmente ; ce traitement diminue la cholestérolémie, donc ce traitement diminue le risque d'infarctus du myocarde...

Ce raisonnement est-il valide ? Au-delà de l'étude ILLUMINATE citée plus haut, 40 ans d'essais cliniques ont montré que ce raisonnement n'est valide que lorsqu'une statine est utilisée pour réduire le LDL-cholestérol. De nombreux essais n'ont pas confirmé que la diminution de la cholestérolémie avec une autre stratégie qu'une statine apporte un bénéfice clinique. Ainsi, dans l'étude WHO clofibrate, ayant enrôlé 10 000 patients suivis 5 ans, il a été démontré qu'utiliser le clofibrate en prévention primaire pour modifier les paramètres lipidiques plasmatiques augmente significativement et de 31 % la mortalité totale. Dans l'étude *Coronary Drug Project*, trois des traitements évalués en prévention secondaire et qui ont diminué significativement la cholestérolémie ont augmenté la mortalité totale (des estrogènes à différentes doses et des hormones thyroïdiennes). Il est possible d'objecter, a posteriori, que ces traitements pouvaient être à risque. Toutefois, la démonstration a été apportée il y a plus de 30 ans maintenant, qu'il n'y a pas de relation prévisible entre la diminution pharmacologique de la cholestérolémie totale et le pronostic.

S'il convient de diminuer la cholestérolémie, cette proposition doit être assortie d'une précision sur les moyens à utiliser pour que cette stratégie soit cliniquement utile.

3. Risque relatif versus risque absolu

Qu'en est-il si l'on ne traite que les patients à haut risque, définis par des valeurs élevées de cholestérolémie totale ou LDL ? On fera perdre une chance aux patients à haut risque mais dont la cholestérolémie totale ou LDL est basse.

En effet, s'il est vrai que, toute chose étant égale par ailleurs, plus la cholestérolémie totale ou LDL est élevée, plus élevé est le risque d'infarctus, il s'agit cependant d'un risque relatif. Mais, un patient ayant

un LDL à 1 g/L peut être à beaucoup plus haut risque d'infarctus du myocarde qu'un patient ayant un LDL à 2 g/L. C'est le cas par exemple, si le premier patient est un homme de 60 ans, coronarien, diabétique et fumeur et le second une femme de 20 ans, sans autre facteur de risque: les risques absolus d'infarctus étant respectivement de 50 % et de moins de 1 %. Appliquer un traitement par une statine permettant de diminuer de 30 % le risque relatif d'infarctus du myocarde évitera 1 IDM tous les 6 à 7 patients traités en 10 ans dans le premier cas, et 1 IDM tous les 350 patients traités en 10 ans dans le deuxième cas. Il peut donc être très utile de traiter des patients dont le LDL est bas, voire d'envisager de traiter ces patients indépendamment de leur valeur de LDL.

Enfin, les études épidémiologiques ont montré qu'il y a un chevauchement important entre les valeurs de LDL d'une population ayant eu un infarctus et celles d'une population qui en est indemne. Le LDL pris isolément est donc un mauvais élément prédictif du risque. En fonction des caractéristiques d'une population, on peut même envisager qu'un cardiologue soit amené à voir plus de patients faisant un IDM et ayant un LDL peu élevé que de patients faisant un IDM avec un LDL élevé. Ainsi, par exemple, dans une analyse de l'étude PROVE-IT, il a été mis en évidence que près de la moitié des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu avaient un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L et que plus de 17 % d'entre eux avaient un LDL inférieur à 0,70 g/L.

Il faut donc, pour savoir qui est à risque, recourir à des équations de risque plutôt que de porter un jugement uniquement en fonction d'un paramètre lipidique, et considérer un risque absolu plutôt qu'un risque relatif.

4. Des recommandations trop complexes

En proposant des cibles absolues de cholestérolémie LDL dépendant du niveau de risque, les recommandations sont

devenues complexes. Il suffit pour cela de comparer les schémas thérapeutiques les plus récemment proposés dans des recommandations, l'un en décembre 2009 par la Société canadienne de cardiologie et l'autre en 2011 conjointement par la Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'athérosclérose pour comprendre le problème.

Schématiquement, au **Canada**, quel que soit le niveau de risque, la cible absolue ou relative est la même: diminuer le LDL en dessous de 2 mmol/L (0,80 g/L) ou de 50 %. Les deux éléments modulés selon le niveau de risque des patients sont: le niveau de preuve, d'autant plus élevé que le patient est à risque élevé, et le fait que lorsque le risque cardiovasculaire est faible (inférieur à 10 % à 10 ans, selon l'équation de risque de Framingham), il n'y a pas de cible absolue de LDL qui soit proposée, mais une diminution de 50 % de la valeur initiale du LDL. Le texte propose par ailleurs d'utiliser une statine et précise que les autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

Les recommandations européennes quant à elles, associent un niveau de risque et une valeur de base du LDL (et pour cela propose un tableau comprenant 20 possibilités de choix...) et une valeur cible de LDL pour la prise de décision. Il faut donc raisonner sur un niveau de risque, une valeur de LDL et atteindre une valeur absolue de LDL dépendant du niveau de risque et 3 cibles de LDL sont alors fournies: moins de 1,8 mmol/L (0,70 g/L) ou moins de 2,5 mmol/L (1,0 g/L) ou moins de 3 mmol/L (1,15 g/L). Qui suivra des recommandations aussi complexes?

Une évolution perceptible mais une difficulté à franchir le pas

Si des cibles absolues de LDL-cholestérol persistent dans les recommandations canadiennes et européennes récentes, il

est apparu un élément nouveau: il est en effet maintenant proposé des cibles relatives de LDL cholestérol. Ainsi, au Canada, diminuer de 50 % le LDL est une option thérapeutique, qui est même la seule option en cas de risque cardiovasculaire absolu inférieur à 10 %. En Europe, il est précisé que chez les patients à plus haut risque, si la cible absolue de moins de 0,70 g/L de LDL ne peut être atteinte, une diminution de 50 % du LDL cholestérol peut être considéré comme un objectif suffisant.

Ainsi, les recommandations évoluent progressivement mais semblent encore avoir des difficultés à franchir le pas vers une attitude qui paraît en accord avec ce qu'ont montré les essais cliniques: plus la statine est puissante et plus sa dose est importante, plus le bénéfice clinique sera important.

Des implications simples

1. Une statine en fonction du niveau de risque et non pas du LDL

Dix ans exactement après que l'étude HPS eut démontré qu'il existe un moyen simple de réduire le risque cardiovasculaire, la prescription d'une statine chez les patients à risque, indépendamment du niveau de cholestérolémie totale ou HDL, les recommandations évoluent très progressivement vers l'application clinique de l'enseignement des essais cliniques.

Si les études sont concordantes pour montrer que lorsque le risque d'événements athérotrombotiques est augmenté, une statine permet de le réduire, indépendamment du niveau de la cholestérolémie totale, de la cholestérolémie HDL, de la cholestérolémie LDL et de la triglycéridémie, faut-il proposer un moyen de réduire le risque en fonction du niveau de ce risque ou en fonction du niveau des paramètres lipidiques? Tout indique que c'est le niveau de risque et non la valeur des paramètres lipidiques

BILLET DU MOIS

qui doit primer dans la plupart des situations cliniques de pratique courante.

Ce mode de raisonnement aurait plusieurs implications :

- dès lors qu'un niveau de risque est atteint, une statine serait à proposer, quel que soit le bilan lipidique ;
- montrer qu'un patient est à risque cardiovasculaire impliquerait de lui proposer une statine. Dès lors, par exemple, le premier traitement à proposer à un coronarien ou à un diabétique serait une statine. L'indication de ce traitement serait donc consécutive à un statut clinique et non à l'évaluation des paramètres lipidiques ;
- extraire du langage de la prévention pharmacologique "le cholestérol" permettrait de limiter les allégations de bénéfice portées par tout produit, notamment alimentaire, diminuant la cholestérolémie, sans preuve aucune d'un bénéfice clinique et sans garantie d'une absence de risque ;
- simplifier la prise en charge.

2. Une statine puissante ou pourquoi s'arrêter en chemin ?

Dès lors qu'une statine est proposée, quelle dose faut-il envisager ? Doit-on moduler la dose en fonction du niveau de risque ? Les recommandations canadiennes de 2009 proposent que la diminution du LDL – de 50 % – pour tous les patients auxquels sera prescrite une statine et ne différencient donc pas des doses de statines et/ou des cibles lipidiques en fonction du niveau de risque.

On peut penser que ces recommandations portent un jugement logique et pragmatique sur les données acquises de la science et un exemple peut illustrer un des bien-fondés d'une telle attitude. Ainsi, imaginons que, sur un terrain verglacé, une voiture roule à 110 km/h. A force de dérapages incontrôlés, son conducteur finit par penser qu'il roule trop vite et qu'il risque un accident. Il décide donc de ralentir et, quand il atteint la vitesse de 90 km/h, il estime qu'il a suffisamment

réduit son risque d'accident et continue sa route à 90 km/h. Cependant, s'il roulait à 70 voire 50 km/h, sa probabilité d'accident serait encore plus faible qu'à 90 km/h. Pourquoi s'est-il fixé comme attitude de rouler à 90 km/h alors qu'il sait qu'il peut encore réduire son risque ? Ce que nous ont appris les essais thérapeutiques, c'est que, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, réduire le LDL avec une statine apporte un bénéfice clinique, jusqu'à une réduction relative du LDL de 50 % et, qu'au-delà d'une réduction relative de 50 % le rapport bénéfice/risque des statines disponibles n'est pas connu. Alors pourquoi ne pas tenter de réduire le LDL de 50 % avec une statine et pourquoi s'arrêter à 20 ou 30 % de réduction du LDL ?

Il semble donc possible d'envisager que lorsqu'un certain niveau de risque cardiovasculaire est atteint, une statine doit être prescrite en utilisant les statines les plus puissantes, et ce, jusqu'à la dose maximale tolérée et autorisée.

3. Que faire des paramètres lipidiques ?

L'attitude proposée ici a été évaluée dans un modèle théorique, appliquée à une population (*Ann Intern Med*, 2010 ; 152 : 69-77). Cette étude a montré que proposer une statine en fonction du niveau de risque permet une meilleure adaptation du traitement (les patients à risque seront traités et pas uniquement les patients à LDL élevé), et surtout permet une réduction plus importante du risque d'infarctus et de la mortalité totale à l'échelle de la population, qu'une prescription guidée par des cibles de LDL, que celles-ci soient fortement ou non contraignantes. Dans ce travail, les auteurs proposaient même de ne pas doser du tout le LDL-cholestérol. La question est donc posée : faut-il alors utiliser les paramètres lipidiques pour prendre une décision contribuant à réduire le risque cardiovasculaire par un traitement du risque ? Il est peut-être encore tôt pour franchir ce pas et il reste probablement des utilisations possibles

des paramètres lipidiques tant avant traitement que sous traitement.

4. Vers une médecine basée sur l'évaluation des traitements et non sur des critères intermédiaires

Cette façon de concevoir la prévention a l'avantage d'être simple. Dans les derniers mois, plusieurs publications ont montré qu'elle était plus en accord avec les données validées de la science, que celle consistant à proposer des cibles d'un critère intermédiaire, le LDL, car elle est basée sur la validation de stratégies thérapeutiques, c'est-à-dire de molécules.

Une telle stratégie de traitement pourra donc évoluer, non pas vers des cibles de LDL encore plus basses comme l'ont fait les recommandations successives depuis 20 ans, poursuivant ce qui pourrait apparaître comme une même erreur, mais en fonction de l'évolution des traitements. En effet, si demain les essais conduits avec des molécules pouvant augmenter le HDL-cholestérol (comme l'acide nicotinique associé au laropirant ou comme les nouveaux inhibiteurs de la CETP) démontrent que ces traitements apportent un réel bénéfice clinique, ils pourront être associés à la statine. Dans tous les cas, si ces études sont bénéfiques, elles démontreront le bénéfice des molécules qu'elles évaluent, et non la valeur du critère intermédiaire qui ne pourra être qu'un critère de substitution. Pourquoi ? Parce que jusqu'ici, au terme de plus de 100 études ayant enrôlé plus de 300 000 patients, il n'a pas pu être démontré que l'augmentation du HDL apporte un réel bénéfice clinique. Si un bénéfice était mis en évidence dans un essai, il serait à assimiler au bénéfice de la molécule et non à celui d'une modification du critère intermédiaire. De même, de nombreux traitements diminuent la cholestérolémie totale et LDL mais ne modifient pas le risque cardiovasculaire. C'est donc en termes de molécules qu'il paraît utile de raisonner et non en termes de critères de substitution.