



Des recommandations américaines « révolutionnaires » pour le traitement de la dyslipidémie

Nouvelles recommandations de la task force sur la réduction du taux de cholestérol sanguin pour diminuer le risque cardiovasculaire dû à l'athérosclérose chez les adultes

New guidelines from the task force on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults

Analyse et commentaires de Jean-Sébastien Cadwallader, Hélène Vaillant-Roussel et Denis Pouchain
D'après une publication de Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. (États-Unis)

exercer 2014;112:89-91.

js.cadwallader@exercer.fr

Mots-clés

LDL-cholestérol

Statines

Athérosclérose

Key words

Cholesterol LDL

Hydroxy-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors

Atherosclerosis

Contexte

En 2008, le *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) a publié des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge du risque cardiovasculaire en finançant des revues systématiques de la littérature de grande qualité. En 2011, le conseil de la NHLBI a souhaité des recommandations de haut niveau de preuve « dignes de confiance » et utiles pour les praticiens¹. En juin 2013, le Collège américain de cardiologie (ACC) et l'Association américaine pour le cœur (AHA) ont rejoint cette initiative pour optimiser les recommandations². Les cinq dernières années ont été très riches en publications sur les statines et le risque cardiovasculaire. Fin 2013, ces associations, réunies dans une *task force*, ont réactualisé ces recommandations qui font consensus aux États-Unis et sont révolutionnaires d'après les auteurs. Ils en prévoient une réactualisation régulière.

Objectif

Décrire les stratégies thérapeutiques optimales pour réduire le plus efficacement possible le risque cardiovasculaire dû à l'athérosclérose (RCVA) par le contrôle du cholestérol sanguin avec la plus grande sécurité.

Méthode

Mise à jour des recommandations américaines sur les statines à l'aide d'une revue systématique internationale des études de cohorte, des essais comparatifs randomisés, des revues systématiques et des méta-analyses des essais comparatifs randomisés. Les critères de jugement étaient la prévention ou le contrôle des maladies cardiovasculaires athéromateuses.

Résultats

Il y a une réduction significative des événements liés au RCVA avec les statines en prévention primaire et en prévention secondaire, à l'exception des patients insuffisants cardiaques de classe NYHA II à IV ou hémodialysés pour lesquels il n'y a pas de preuve tangible (puissance insuffisante des essais). Les ECR comparaient des traitements intensifs par statines au placebo ou à des traitements d'intensité modérée. Un traitement intensif correspond à une posologie de statine diminuant le LDL-cholestérol de plus de 50 %, un traitement d'intensité modérée entre 30 et 50 %.

En 2013, il n'y avait pas d'ECR déterminant une cible de LDL-cholestérol sanguin à atteindre, contrairement aux recommandations précédentes³. Aujourd'hui, c'est l'intensité du traitement qui guide la stratégie de réduction du RCVA.

Les recommandations ont insisté sur les règles hygiéno-diététiques à maintenir quel que soit le type de traitement médicamenteux : régime pauvre en graisses, exercice physique hebdomadaire, pas de tabac, et un poids normal.

Quatre groupes à haut RCVA bénéficiant clairement d'une statine (grade A) en prévention primaire ou secondaire ont été identifiés :

- les patients en prévention secondaire, ayant une maladie cardiovasculaire évolutive (syndrome coronarien aigu, antécédent d'infarctus, angor stable ou instable, revascularisation artérielle ou coronaire, accident ischémique transitoire, maladie artérielle périphérique athéromateuse) ;
- les patients en prévention primaire ayant un LDL-cholestérol $\geq 1,90$ g/L d'emblée ;

Article disponible sur : <http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/11/07/01.cir.0000437738.63853.7a.DC1>

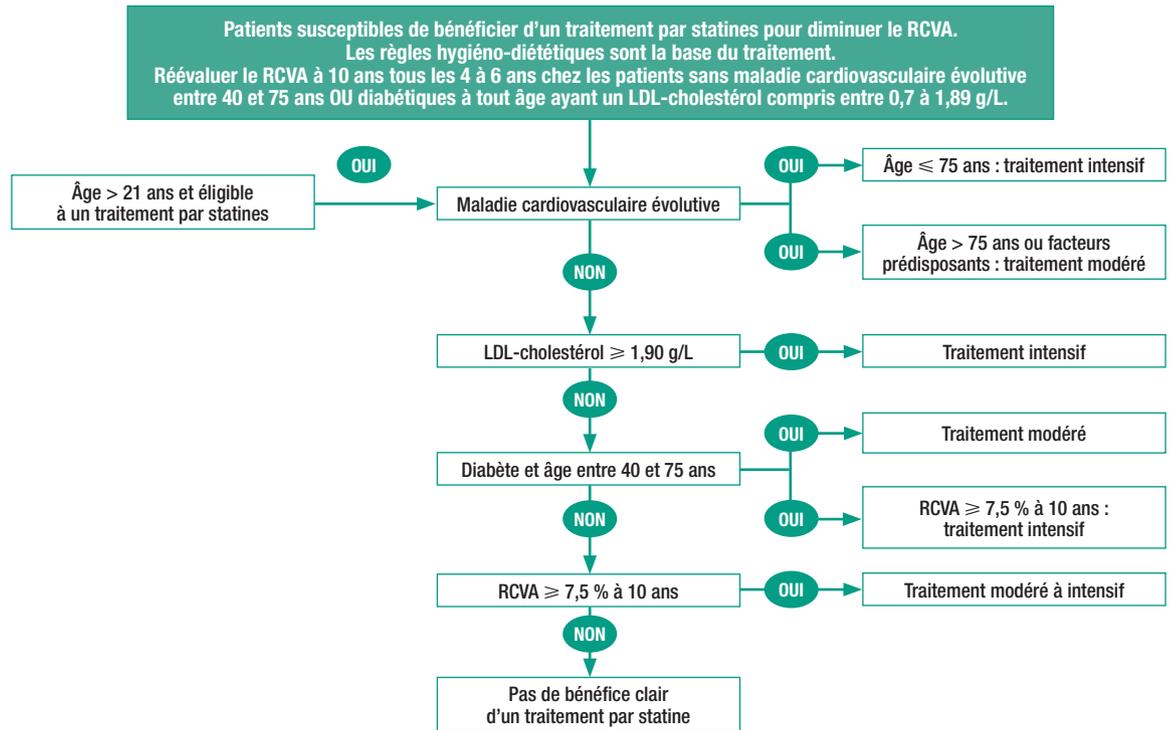


Figure 1. Stratégies thérapeutiques par statines en fonction du RCVA. Figure traduite des recommandations américaines de bonne pratique

- les patients âgés de 40 à 75 ans **et** diabétiques de type 2, ayant un LDL-cholestérol compris entre 0,7 et 1,89 g/L, **et** indemnes de maladie cardiovasculaire évolutive ;
- les patients indemnes de maladie cardiovasculaire évolutive, âgés de 40 à 75 ans **ou** diabétiques de type 2 à tout âge, ayant un LDL-cholestérol compris entre 0,7 à 1,89 g/L **et** ayant un RCVA estimé $\geq 7,5\%$ à 10 ans. Le risque à 10 ans a été estimé avec les outils provenant des « *Pooled Cohort Equations* »⁴.

La figure 1 résume les stratégies de traitement :

- pour les patients de la catégorie 1, le traitement intensif est recommandé jusqu'à 75 ans. Au-delà de 75 ans, le traitement modéré est recommandé. Quel que soit son âge, si un patient a des facteurs prédisposants de mauvaise tolérance aux statines, un traitement d'intensité modérée est recommandé. Les facteurs prédisposants sont : les comorbidités multiples et sévères, y compris les dysfonctions rénale ou hépatique, un antécédent d'intolérance aux statines ou d'atteinte musculaire, une élévation inexpliquée des transaminases supérieure à trois fois la normale, certaines caractéristiques du patient, ou un médicament pouvant modifier le métabolisme des statines ;
- pour les patients de la catégorie 2, le traitement intensif est recommandé. Quel que soit son âge,

si un patient a des facteurs prédisposants de mauvaise tolérance aux statines, un traitement d'intensité modérée est recommandé ;

- pour les patients de la catégorie 3, un traitement d'intensité modérée est recommandé. Si le RCVA est $\geq 7,5\%$ à 10 ans, le traitement intensif est recommandé ;
- pour les patients de la catégorie 4, un traitement intensif est recommandé. Quel que soit son âge, si un patient a des facteurs prédisposants de mauvaise tolérance aux statines, un traitement d'intensité modérée est recommandé.

Dans tous les autres cas, la balance entre le bénéfice clinique et les effets indésirables des statines n'est pas clairement identifiée. Chez les patients âgés de 40 à 75 ans n'ayant pas de traitement par statine, le risque à 10 ans doit être réévalué tous les 4 à 6 ans en prévention primaire ou pour les diabétiques ayant un LDL-cholestérol entre 0,7 et 1,9 g/L.

Les traitements intensifs sont : l'atorvastatine 80 mg et la rosuvastatine 20 mg. Les traitements d'intensité modérée sont : l'atorvastatine 10 mg, la rosuvastatine 10 mg, la simvastatine 20 à 40 mg, la pravastatine 40 mg, et la fluvastatine 80 mg/j. Le choix du principe actif dépend des variables biologiques de base et de la tolérance des patients.

Résultat principal

Il y a une réduction significative des événements liés au RCVA avec les statines en prévention primaire et en prévention secondaire. Les stratégies de traitement par statine avec une cible de LDL-cholestérol ne sont plus recommandées aux États-Unis. Elles sont remplacées par une stratégie de traitement intensif ou modéré selon le risque cardiovasculaire individuel.

Commentaires

Ces recommandations sont révolutionnaires et modifient les stratégies du traitement par une statine. La stratégie fondée sur l'atteinte de cibles de LDL-cholestérol est abandonnée, car aucun ECR n'a déterminé de cible à atteindre. De plus, la réduction du RCVA selon le taux de LDL-cholestérol cible est inconnue. Les auteurs ont choisi une position pragmatique en tenant compte de l'efficacité des statines sur la mortalité cardiovasculaire plutôt que sur la diminution du LDL. Enfin, cette stratégie fondée sur l'atteinte de cibles ne tient pas compte de la tolérance aux statines. Les auteurs restent vigilants, et si de nouvelles études apportent des réponses sur les cibles à atteindre, l'ancienne stratégie sera réintroduite. Ils considèrent leur approche en 4 catégories plus pratique et plus simple à utiliser. Le critère d'évaluation est bien l'intensité du traitement par statine et la prise en compte des effets indésirables. Les médecins seraient susceptibles de mieux suivre ces recommandations et, surtout, d'après les auteurs, cette nouvelle stratégie permettrait de déculpabiliser des patients qui n'atteignent pas la cible de LDL-cholestérol précédemment recommandée alors qu'ils ont modifié leur hygiène de vie et sont observants.

Les auteurs considèrent aussi que les traitements adjuvants n'ont pas démontré leur efficacité sur le RCVA, comme dans l'étude AIM-HIGH⁵. Ils pensent également qu'en termes de sécurité des soins, la stratégie par intensité de traitement permettra de diminuer les accidents liés aux statines⁶. Ainsi, ils remettent en cause l'intérêt d'un traitement intensif au-delà de 75 ans en prévention primaire. Dans le doute, ils recommandent d'évaluer le RCVA à 10 ans par les outils adéquats afin de déterminer l'intérêt d'un traitement modéré, comme suggéré dans une étude sur des patients âgés de plus de 65 ans⁷. En prévention secondaire au-delà de 75 ans, le traitement d'intensité modérée est recommandé en priorité.

Enfin, les auteurs proposent des pistes d'amélioration pour les futures études. L'efficacité de la réduction de l'hypertriglycéridémie est inconnue et serait une piste de recherche intéressante. Les traitements adjuvants restent à évaluer.

Le RCVA « vie entière » est inconnu et les auteurs suggèrent qu'il faudrait en tenir compte en prévention primaire pour les patients jeunes ayant un taux de LDL-cholestérol sanguin bas, plutôt que le RCVA à 10 ans, afin d'instaurer précocement un traitement par statine. Ces recommandations ont l'avantage d'inclure des essais sur des patients américains, européens, asiatiques. Elles sont multidisciplinaires et collaboratives, basées sur une culture de la sécurité des soins et une approche centrée sur le patient. Ces recommandations rejoignent la tendance actuelle d'une médecine personnalisée et de thérapies adaptées à chaque patient. Cependant l'équation de risque choisie pour cette recommandation est remise en question par certains experts⁸, car elle surestimerait⁹ le RCVA de 75 à 150 %. Par exemple, le RCVA d'un homme de 65 ans avec un cholestérol total à 2 g/L et sans aucun autre facteur de risque cardiovasculaire est de 14 %. De ce fait, cet homme est éligible à un traitement par une statine. Le temps que la Haute autorité de santé propose de nouvelles recommandations, des ajustements auront probablement eu lieu.

Références

1. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust: The National Academies Press*, 2011.
2. Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, Lauer MS. Refocusing the Agenda on Cardiovascular Guidelines: An Announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2013;128:1713-5.
3. National Cholesterol Education Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
4. American College of Cardiology. 2013 Prevention Guideline Tools and Risk Calculator. Disponible sur : <http://www.cardiosource.org/science-and-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>.
5. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
6. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
7. La Croix A, Gray S, Aragaki A, et al. Statin use and incident frailty in women ages 65 and older: Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:369-75.
8. Martin SS, Blumenthal RS. Concepts and Controversies: The 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Risk Assessment and Cholesterol Treatment Guidelines. *Ann Intern Med* 2014. Disponible sur : <http://annals.org/article.aspx?articleid=1817256>.
9. American Heart Association, CV Risk Calculator. Disponible sur : http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp.