

Les statines, première classe thérapeutique remboursée, sont prescrites pour 89 % des patients en prévention primaire et par un généraliste, selon une enquête de l'Assurance-maladie en 2002. Les résultats du bilan lipidique qui motivent cette prescription sont souvent éloignés des seuils définis dans les recommandations de l'Anaes et de l'Afssaps [1]. Quelles questions doit alors se poser le praticien pour que ses prescriptions deviennent conformes aux recommandations ? Ces questions s'articulent autour du bénéfice clinique du traitement hypolipidémiant en prévention primaire, des indications du dépistage, des conditions de sa mise en œuvre et des conclusions à en tirer. Nous tenterons de répondre à partir d'une synthèse des données, effectuée par le Centre de documentation de l'Unaformec. Cette synthèse a été effectuée en 2001, mais ses conclusions restent valables au vu des dernières recommandations de l'Afssaps [1] et de l'article de synthèse publié dans ce numéro de *Médecine* [2]. Restera à analyser comment ces recommandations sont reçues et mises en œuvre par les médecins, quelles sont les attentes et représentations des patients. Ce sera l'objet d'un prochain dossier.

Pierre Gallois
Jean-Pierre Vallée
Jean-Marc Charpentier
Société française de documentation et de recherche en médecine générale
unadoc@wanadoo.fr

Mots clés :
cholestérol,
dyslipidémie,
prévention primaire,
dépistage

Dépistage des dyslipidémies en prévention primaire pourquoi, pour qui, comment ?

Ces dossiers issus de *Bibliomed* ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction. Ils rassemblent des textes publiés chaque semaine depuis quelques années, actualisés si nécessaire en fonction de données plus récentes.

Les hypolipémiants ont fait la preuve de leur bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire. Celui-ci varie selon les classes thérapeutiques. Mais surtout si le bénéfice relatif est assez stable, le chiffre du bénéfice absolu dépend du risque d'événements dans la population étudiée, et sera de ce fait plus facile à mettre en évidence dans une population à fort risque, comme celles d'Europe du nord ou des États-Unis. Les grandes études de prévention primaire que nous analysons ont été réalisées pour la plupart

dans de telles conditions. Les études publiées depuis sont des études de prévention primosecondaire, où les patients avaient soit des antécédents coronariens ou vasculaires, soit un ou plusieurs autres facteurs de risque (HTA, diabète), et étaient de ce fait à haut risque cardiovasculaire [1, 2]. Ces données interviennent pour la mise en œuvre du dépistage en fonction de l'âge et du contexte, et pour le choix de la stratégie thérapeutique. Cela rejoint l'orientation actuelle de prise en compte du risque cardiovasculaire global, plutôt que tel ou tel chiffre pris isolément.

Les questions auxquelles répond ce dossier ont fait l'objet de trois publications de Bibliomed : 207 du 4 janvier 2001, 208 du 11 janvier 2001, 335 du 26 février 2004.

Qu'apportent les hypolipémiants en prévention primaire ?

Si leur utilisation en prévention secondaire des cardiopathies ischémiques est bien établie, surtout depuis l'introduction des statines, leur efficacité en prévention primaire donne lieu à plus d'incertitudes, particulièrement chez des patients à risque bas ou modéré. Les hypolipémiants réduisent-ils dans cette situation la mortalité coronarienne et la mortalité globale ? Dans les premières études, avec résines et fibrates, la baisse de la morbi-mortalité coronarienne était légère et semblait annulée par une possible augmentation de la mortalité globale. Les statines ont-elles modifié les données ? Une synthèse et deux méta-analyses récentes apportent des informations [3-5].

Trois synthèses des essais

Ces trois synthèses ont regroupé soit 6 essais [4], soit 5 [3], soit 4 [5]. Les conclusions sont similaires. Elles avaient pour but de synthétiser les données des essais randomisés contre placebo de grande ampleur (4 000 à 10 000 personnes) et de longue durée (5 à 7 ans) en prévention primaire sur l'incidence des événements coronariens, la mortalité coronarienne, la mortalité non cardiovasculaire et globale.

Deux essais concernent les résines (UCS avec colestipol, 1978 ; LRC avec cholestyramine, 1984) ; deux les fibrates (OMS avec le clofibrate, 1978, HHS avec le gemfibrozil, 1987) ; deux les statines (WOSCOPS avec la pravastatine, 1995, AFCAPS avec la lovastatine, 1998).

Des résultats différents selon les populations

Globalement, en valeur relative dans l'ensemble des essais, on observe une réduction significative (autour de 30 %) de la fréquence des événements coronariens. La mortalité coronarienne n'est abaissée que de façon non significative, et la mortalité globale non modifiée. En fait, la grande hétérogénéité selon les traitements et les populations concernées justifie des analyses séparées des études.

Les résines et les fibrates apportent tous une légère réduction des événements et de la mortalité coronariens, mais une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire, significative avec le clofibrate.

Les statines apportent globalement : une réduction significative des événements et de la mortalité coronariens ; une absence de modification de la mortalité non coronarienne et donc une tendance à la baisse de la mortalité globale, significative dans l'essai WOSCOPS.

En valeur absolue 2,3 à 2,8 événements sont évités par an pour 1 000 patients traités dans LRC, HHS, AFCAPS, mais le chiffre est de 4,6 dans WOSCOPS.

Le nombre de patients nécessaires à traiter pendant 5 ans (NNT) est moindre dans WOSCOPS que dans AFCAPS : pour

éviter un événement, il est de 44 *versus* 87 ; pour éviter une mort coronarienne, de 296 *versus* 823.

En résumé : le bénéfice est d'autant plus marqué que le patient a un risque plus élevé. De l'ensemble de ces études ressort un bénéfice global sur la morbi-mortalité coronarienne, mais une absence de bénéfice sur la mortalité globale, sauf pour WOSCOPS. Cette discordance semble s'expliquer par les caractéristiques des patients de WOSCOPS, qui sont des patients à plus haut risque que ceux d'AFCAPS : cholestérol LDL à 5 mmol/L *versus* 3,89 ; risque d'événements triple.

Ces résultats peuvent-ils être extrapolés ?

- WOSCOPS a concerné des sujets à haut risque de base, et a été réalisé en Écosse où la mortalité coronarienne est environ 4 fois plus élevée qu'en France. Ainsi, en considérant un même bénéfice relatif, le NNT extrapolé à la population française serait entre 1 200 et 3 300 pour éviter un décès coronarien [4].

- AFCAPS a concerné des patients avec des paramètres lipidiques plus bas. Mais il s'agissait d'Américains, dont le risque moyen est presque 3 fois plus élevé que celui de la population française [6].

- La plupart de ces études n'ont concerné que des hommes, entre 40 à 73 ans. On note 52 % de femmes dans UCS, et 15 % dans AFCAPS. Aucune étude n'a concerné des patients de plus de 73 ans.

Que conclure pour notre pratique ?

L'usage des hypolipémiants en prévention primaire doit tenir compte du bénéfice clinique attendu en termes d'événements et de mortalité. Ce bénéfice est modeste avec un rapport coût/efficacité élevé. Il semble mieux établi avec les statines. Il est meilleur en cas de risque plus élevé, tenant compte non seulement des paramètres lipidiques, mais aussi des autres facteurs de risque (antécédents familiaux, diabète, HTA, tabagisme). Chez les patients de plus de 75 ans, le bénéfice n'a pas été évalué.

Dépistage sélectif ou systématique ?

Les recommandations concernant l'extension du dépistage des dyslipidémies en prévention primaire restent encore divergentes. L'arrivée des statines, les dernières études d'intervention (WOSCOPS et AFCAPS) ont permis de reposer le problème. Deux grandes tendances persistent : les uns sont partisans d'un dépistage sélectif, les autres d'un dépistage généralisé dès 20 ans. Dans l'argumentaire de sa recommandation, l'Anaes présente les points de vue respectifs [7].

Pour les partisans d'un dépistage sélectif

- Aucune intervention diététique n'a permis d'évaluer les effets d'une baisse du cholestérol chez l'adulte jeune.
- Dans les essais communautaires, la baisse moyenne du cholestérol n'est que de 2 %.
- Le bénéfice du traitement de l'hypercholestérolémie ne serait substantiel que chez les individus à haut risque.
- En dehors de WOSCOPS, les essais de prévention primaire n'ont pas montré de bénéfice sur la mortalité globale.
- Les essais concernent des sujets d'âge moyen, aucun ne concernant les adultes jeunes.
- Chez les hommes jeunes, en l'absence d'autres facteurs, le risque à court terme de maladie coronaire est très faible.
- Chez la femme d'âge moyen, les données connues sont limitées à un sous-groupe restreint de AFCAPS : avant la ménopause les femmes ont un risque très bas, 100 fois plus faible que le groupe contrôle de WOSCOPS. Chez elles, l'augmentation du risque quand le cholestérol augmente est si faible qu'il est presque non mesurable.

Au total, il n'existe aucune preuve qu'un traitement précoce puisse être bénéfique sur le risque de maladie coronarienne.

Les coûts du dépistage généralisé seraient exorbitants. Ce dépistage chez les jeunes doit être limité à ceux ayant d'autres facteurs de risque (FR).

Par ailleurs, le risque diminue de façon importante dans les deux ans suivant l'instauration du traitement, même si le sujet est déjà symptomatique, et il est maximal après 5 ans de traitement. Dans la mesure où l'incidence des maladies coronaires ne commence à augmenter significativement qu'après 40 ans chez l'homme, et 50 ans chez la femme, le dépistage, en l'absence d'autre FR, n'est justifié qu'après 35 ans chez l'homme, 45 ans chez la femme.

Pour les partisans d'un dépistage généralisé

- L'intérêt de l'équilibre alimentaire a été largement documenté. Il est probable que cet intérêt est encore plus grand chez les hyperlipidémiques.
- C'est entre 25 et 35 ans que survient la prise de poids responsable de l'élévation du cholestérol. Dépister précocement ces sujets permet de mieux contrôler cela.
- Le niveau de cholestérol à 22 ans permet de prédire le taux de mortalité coronaire 30 ans plus tard (Framingham).
- Les lésions coronaires débutent à la fin de l'adolescence. Leur sévérité est corrélée à l'âge et au taux de LDL.

- Plus la modification du cholestérol est précoce, plus les effets sur le risque coronaire à long terme sont importants.
- L'effet bénéfique dans les essais est probablement dû à une stabilisation des plaques. Il n'y a pas de preuve que le traitement puisse modifier nettement les plaques constituées, et avoir un impact sur l'angor stable.
- Il persiste dans les populations des essais un taux inacceptable de maladies coronaires. De plus, 25 % des premiers événements coronariens sont une mort subite.
- Un grand nombre des hypercholestérolémies à caractère familial ne serait pas détecté par les données familiales.

Au total, le dépistage de l'hypercholestérolémie chez l'adulte jeune est nécessaire à la prévention à long terme de la maladie coronaire, et à la réduction de la charge pour la société.

Les recommandations américaines du NCEP ne conduiraient à un bilan plus complet que chez 40 % des adultes jeunes, à un régime chez 29 % et un traitement chez 7 %. Les coûts estimés d'une politique d'intervention communautaire (de 4,95 \$ à 16,55 \$ par année-patient) seraient rentables par rapport aux morts évitées et au coût des soins curatifs.

Que conclure pour notre pratique ?

Retenons de ces comparaisons la prédominance des données expérimentales chez les premiers, celles des données physiopathologiques chez les seconds. Prenant en compte ces points de vue divergents, les recommandations du groupe de travail de l'Anaes sont les suivantes :

- Les sujets appartenant à une population à risque cardiovasculaire élevé doivent faire l'objet d'un dépistage systématique.
- Pour les sujets n'appartenant pas à une population à risque, en l'absence de preuve actuelle d'un bénéfice en termes de santé publique, le dépistage ne doit pas être organisé de façon systématique. Cependant en raison de la fréquence de l'hypercholestérolémie et de la méconnaissance de nombreuses formes familiales, un bilan lipidique minimal peut être proposé à partir de 20 ans (à distance d'une affection aiguë).
- Au-delà de 70 ans, il n'existe pas actuellement d'élément pour ce dépistage en prévention primaire.

La récente recommandation de l'Afssaps, dont les points-clés sont présentés dans ce numéro de *Médecine* [8] précise, à partir des récentes études d'intervention, chez qui et comment il convient de dépister les dyslipidémies. L'évaluation du risque cardiovasculaire global est le temps essentiel de la prise en charge clinique.

Dyslipidémies en prévention primaire : où en est la prise en charge aujourd'hui ?

Il est maintenant bien reconnu que les maladies cardiovasculaires sont multifactorielles et que leur prévention doit se fonder sur l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV). Les dyslipidémies sont l'un des quatre principaux FRCV avec l'HTA, le tabagisme et le diabète. Leur dépistage systématique en prévention primaire n'est consensuel que chez les patients « à risque », du fait de leur âge et leur sexe (homme de plus de 45 ans, femme de plus de 55 ans ou ménopausée), de FRCV associés ou d'antécédents familiaux de maladie coronaire précoce [7]. La sommation de plusieurs de ces FRCV (quelle qu'en soit la méthode de calcul) aggrave le risque individuel et renforce d'autant l'importance de la prise en charge de chacun d'eux. Dans ce contexte, les dyslipidémies ont pris une place particulière, en partie justifiée par de nombreuses études épidémiologiques et d'intervention [2], mais aussi sous la pression des promoteurs de nouveaux médicaments efficaces à court terme, qu'il s'agisse de professionnels de santé ou de l'industrie. Les mesures nutritionnelles et médicamenteuses, les seuils d'intervention, ont été définis dans différentes recommandations. Pourtant, il y a loin de la théorie à son application [9] : il existe des prescriptions « par excès », avec leurs risques d'effets délétères et de problèmes de choix budgétaires [10] ; il existe aussi une compliance variable des patients face à des projets thérapeutiques à très long terme [9] ; les résultats de la prise en charge sont souvent décevants [11].

Les prescriptions « à problème »

Une enquête de la CNAMTS a été faite en mars 2002 sur un échantillon national jugé représentatif de 4 083 assurés (âge moyen 59 ans, 51,7 % de femmes) ayant débuté un traitement hypolipémiant sur conseil de leur généraliste ou de leur cardiologue [4]. Le recueil des données était effectué par les médecins conseils en consultation (2 cas sur 3) ou par appel téléphonique (1 sur 3). Il s'agissait pour 89 % des cas de prévention primaire, sans FRCV pour 27 % des assurés, avec 1 pour 34 %, 2 et plus pour 39 %.

Les auteurs ont relevé les insuffisances des prescriptions : non-dosage du LDL-cholestérol 1 fois sur 3 ; prescription en dessous des seuils d'intervention 1 fois sur 2 (presque 9 fois sur 10 chez 655 patients sans FRCV déclaré) ; pas de régime préalable 1 fois sur 2 ; régime mal suivi par 3 patients sur 10 ; tabagisme persistant (9 fois sur 10 en prévention primaire), parfois sans même que la question ait été abordée par le médecin, alors que le sevrage était plus fréquent lorsque celui-ci l'avait conseillé (19 % versus 8 %). Malgré les nombreux biais de cette étude (18,7 % de non-répondeurs, questionnaires insuffisants, contacts indirects), les réponses apportées méritent réflexion.

Une observance difficile

Dans les conditions optimales des essais thérapeutiques, un quart à un tiers des sujets diminuent ou interrompent leur traitement dans des délais de 1 à 5 ans, aussi bien le traitement actif que le placebo. Ce n'est donc pas une mauvaise tolérance qui est en cause [9]. Cette mauvaise observance est considérée comme liée à la nature préventive du traitement, à l'absence de symptômes, à la durée illimitée du traitement. Une étude française a analysé 1 595 dossiers de patients hypercholestérolémiques suivis en ville par 603 généralistes. Les patients qui pensaient que leur traitement devait avoir une durée limitée étaient plus jeunes, moins souvent hypertendus, avaient un niveau culturel et de connaissances sanitaires moins élevé, moins d'antécédents familiaux. Ces données confirment d'autres études montrant que l'observance thérapeutique est meilleure chez les sujets plus âgés, ayant des comorbidités, des antécédents familiaux, ou prenant déjà des médicaments cardiovasculaires.



Un médiocre contrôle des FRCV chez les Américains diabétiques de type 2

Le NHANES (National Health and Nutrition Survey, structure publique américaine) évalue régulièrement le niveau de contrôle des FRCV des diabétiques de type 2. Entre les deux derniers bilans (1988-94 et 1999-2000), il y a eu peu d'amélioration :

- contrôle glycémique : le taux d'HbA1c est resté > 8 pour 37 % des patients dans les deux bilans ;
- chiffres tensionnels : 43 % puis 40 % ont gardé une TA > 140/90 ;
- cholestérolémie : 66 % puis 52 % un cholestérol > 2 g/L ;
- tabagisme : stable à 16 % ;
- obésité : le nombre d'obèses est passé de 42 % à 55 %.

Au total, moins de 10 % des diabétiques avaient atteint les objectifs recommandés dans les deux bilans. Il est frappant de constater que seul le contrôle de la cholestérolémie s'est amélioré significativement.

Que conclure pour notre pratique ?

Prescription de médicaments hypolipémiants non conforme aux recommandations, parfois surprescription, observance imparfaite, plus encore lorsqu'il s'agit de règles hygiéno-diététiques, résultats insatisfaisants de ces prescriptions. Tout ceci nous conduit à nous interroger sur les facteurs qui déterminent nos comportements et ceux de nos patients. Ils sont sans doute multiples ? Facteurs scientifiques et modes d'apport des informations à leur sujet ? Connaissances et représentations des médecins et des patients face à ces données ? Difficultés de mise en œuvre de mesures au long cours, hygiéno-diététiques ou médicamenteuses ?

La prise en charge des dyslipidémies en prévention primaire ne peut avoir comme seul objectif la baisse des chiffres du cholestérol, ni être considérée comme une fin en soi. Il est essentiel que le problème se situe bien pour nous comme pour nos patients à sa juste place dans la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire.

Références :

1. Afssaps. Prise en charge thérapeutique du patient hyperlipidémique. Afssaps 2005. www.has-sante.fr.
2. Lièvre M, Cucherat M. Les statines : données factuelles 2005. Médecine. 2006;1:10-5.
3. Collectif. Prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Médicaments hypocholestérolémiants. Rev Prescrire. 1999;194:282-7.
4. Cucherat M, Lièvre M, Gueyffier F. Bénéfices cliniques des traitements hypocholestérolémiants. Méta-analyse des essais randomisés. Presse Méd. 2000;17:965-76.
5. Pignone M, Philips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. Br Med J. 2000;321:983-6.
6. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. Br Med J. 1999;318:1471-80.
7. Anaes. Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Anaes 2000. www.has-sante.fr.
8. La rédaction. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique : les trois points-clés de la recommandation Afssaps 2005. Médecine. 2006;1:27-31.
9. Consoli SM, et al. Facteurs associés à l'opinion des patients hypercholestérolémiques sur la durée de leur traitement. Résultats de l'enquête FRACTION. Presse Méd. 2002;28:1302-8.
10. Saba G, et al. Instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Rev Méd Ass Maladie. 2003;4:221-31.
11. Saydah SH, et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA. 2004;291:335-42.

En résumé : sur quelles données prescrire un bilan lipidique en prévention primaire ?

► Quel bénéfice attendre d'un traitement hypolipidémiant ?

- Les études en prévention primaire ont concerné les résines, les fibrates, les statines. Toutes ces études ont montré une réduction significative (autour de 30 %) des événements coronariens. Mais pour les deux premiers, le bénéfice était effacé par une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire (hormis pour le gemfibrozil). Dans les deux études avec les statines, le NNT pour éviter un événement était de 44 et 87, et pour éviter une mort coronarienne de 296 et 823.
- Le bénéfice absolu d'un traitement hypolipidémiant dépend surtout du niveau de risque dans la population considérée, et des facteurs de risque (FR) associés à la dyslipidémie.

► Chez qui prescrire un bilan ?

- L'attitude et le contenu du bilan seront différents selon qu'il existe ou non un ou plusieurs FR cardiovasculaire associés : antécédents familiaux, âge (plus de 45 ans chez l'homme, plus de 55 ans chez la femme), un tabagisme actuel, une HTA, un diabète, une obésité...

► Quelles conclusions en tirer ?

- Elle dépendra des chiffres de LDL et des FR associés. Pour l'intervention diététique, le seuil d'intervention est un LDL > 1,60 sans autre FR, ou > 1,30 si plusieurs FR sont associés. L'intervention médicamenteuse dépend des mêmes critères, un HDL protecteur \geq 0,60 venant en soustraction. Les seuils d'intervention sont un LDL > 2,20 en l'absence d'autre FR, > 1,90 si un FR associé, > 1,60 si deux autres FR, > 1,30 si plus de deux FR.
- L'attitude à avoir dépend en pratique du nombre de FR associés.