

Dyslipidémies : seuils et cibles Qu'implique pour le prescripteur la nouvelle recommandation sur la prise en charge du patient dyslipidémique ?

Alain Simon
Service de prévention
des maladies
cardiovasculaires,
Hôpital Broussais,
Faculté de médecine
René-Descartes,
APNET, Paris
alain.simon@brs.ap-
hop-paris.fr

Mots clés :
dyslipidémie,
risque,
cardiovasculaire,
seuils,
cibles

La nouvelle recommandation de prise en charge du patient dyslipidémique, largement inspirée des recommandations internationales de prise en charge de l'hypercholestérolémie, en particulier américaine [1], considère le LDL cholestérol (LDL-C) comme la cible prioritaire du profil lipidique et fixe l'objectif thérapeutique de son abaissement en fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient. Le but de cet article est d'en préciser les justifications et les limites et d'en discuter les avantages et les inconvénients, notamment en termes d'application pratique par le praticien.

LDL-C, cible prioritaire

Un premier message essentiel de la recommandation est de cibler prioritairement le LDL-C lors de l'analyse d'un profil lipidique, en s'assurant de la validité de son calcul qui exige que les triglycérides soient < 4 g/L. La priorité accordée au LDL-C se justifie par des preuves scientifiques qui démontrent que son abaissement chez l'adulte par un traitement hypoLDLémiant diminue le risque cardiovasculaire, non seulement coronarien mais aussi cérébrovasculaire, en prévention secondaire comme en prévention primaire, dans les

deux sexes, et même dans les tranches d'âge les plus élevées jusqu'à 80 ans.

Il est cependant important de compléter l'information sur l'utilité d'abaisser le LDL-C en mentionnant une méta-analyse récente de 14 essais thérapeutiques randomisés, utilisant un médicament de la classe des « statines » et incluant 90 056 patients [2]. Les résultats de cette méta-analyse, qui n'était pas publiée lors de l'élaboration de la recommandation Afssaps, indiquent que *l'abaissement d'1 mmol/L (0,39 g/L) du LDL-C pendant 5 ans réduit de 23 % le risque de tout type d'accident vasculaire*, et cette réduction de risque est indépendante du niveau initial du LDL-C, qu'il soit élevé ou bas [2].

Enfin, la recommandation française n'indique pas assez explicitement comment interpréter comme normale ou élevée la valeur d'un dosage de LDL-C. Elle se focalise en effet sur les objectifs thérapeutiques d'abaissement du LDL-C qui ne répondent pas exactement à cette question diagnostique simple. Il est donc nécessaire de se référer aux recommandations internationales [1] qui considèrent qu'un LDL-C est *normal* au-dessous de 1,3 g/L (et *optimal* au-dessous de 1 g/L) et qu'un LDL-C est *élevé* lorsqu'il est égal ou supérieur à 1,3 g/L avec 3 niveaux d'élévation : léger si < 1,6 g/L, modéré si > 1,6 g/L et < 1,9 g/L, et sévère si > 1,9 g/L.

Objectifs thérapeutiques

Le risque cardiovasculaire global

La recommandation indique comme second message que l'objectif thérapeutique du LDL-C, c'est-à-dire la valeur au-dessous de laquelle il doit être abaissé par le traitement, n'est pas fixe mais diminue avec l'augmentation du risque cardiovasculaire global. Celui-ci, par souci de simplicité, est classé en trois niveaux : *haut risque*, *risque intermédiaire* et *risque faible*.

Le *haut risque*, défini par une maladie cardiovasculaire connue, et/ou un diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire, et/ou des facteurs de risque multiples aboutissant à un risque coronarien > 20 % à 10 ans, requiert d'abaisser le LDL-C au-dessous de 1 g/L (2,6 mmol/L).

Le *risque intermédiaire*, défini par au moins un des six facteurs de risque suivants (*âge avancé*, *hypertension*, *tabagisme*, *diabète*, *hérédité coronaire*, *hypoHDLémie*) requiert d'abaisser le LDL-C au-dessous de 1,9 g/L (4,9 mmol/L) si un seul facteur de risque est présent, au-dessous de 1,6 g/L (4,1 mmol/L) si deux facteurs de risque coexistent, et au-dessous de 1,3 g/L (3,3 mmol/L) en présence d'au moins trois facteurs de risque.

Le *risque faible*, défini par l'absence de tout facteur de risque, fixe l'objectif thérapeutique du LDL-C à un seuil très élevé de 2,2 g/L (5,6 mmol/L).

Lier l'objectif thérapeutique du LDL-C au niveau de risque du patient est une absolue nécessité

La réduction *absolue* du risque cardiovasculaire d'un patient, dont le traitement a baissé le LDL-C, est estimée comme le produit entre la réduction relative du risque cardiovasculaire (connue à partir des essais thérapeutiques de médicaments hypoLDLémiants), et le risque cardiovasculaire global du



patient (calculé par exemple par l'équation de Framingham) [3]. La réduction relative du risque (par exemple - 23 % par 1 mmol/L d'abaissement du LDL-C par une statine [2]) est une relative constante indépendante du taux initial de LDL-C. En revanche, le risque cardiovasculaire varie d'un patient à l'autre et détermine donc la variabilité du bénéfice individuel du traitement hypoLDLémiant, comme le montrent les exemples suivants. Dans un premier cas, une baisse de LDL-C d'1 mmol/L est induite par une statine chez un patient jeune ayant un LDL-C élevé, mais un faible risque d'accident coronarien de 2 % à 10 ans. Il en résultera une réduction absolue du risque cardiovasculaire individuel de ce patient de l'ordre de 0,5 % (23 % × 2 %), c'est-à-dire négligeable. Dans un deuxième cas, une baisse de 1 mmol/L du LDL-C est induite par une statine chez un homme de 55 ans ayant un LDL-C légèrement élevé mais étant aussi hypertendu, fumeur et hypoHDLémique, ayant de ce fait un risque élevé d'accident coronarien de 25 % à 10 ans. Il en résultera une réduction absolue du risque de ce patient de l'ordre de 6 % (23 % × 25 %), c'est-à-dire environ douze fois plus grande que dans le cas précédent.

Une mise en pratique relativement complexe...

Aussi rationnelle et séduisante soit-elle sur le plan théorique et conceptuel, la définition d'objectif thérapeutique du LDL-C en fonction du niveau de risque est d'application relativement complexe en pratique. Retenir la liste et la définition précise des facteurs de risque nécessaires pour évaluer le niveau de risque du patient, mémoriser l'objectif thérapeutique du LDL-C en fonction du niveau du risque, calculer le cas échéant le score de Framingham pour éliminer un haut risque multifactoriel, représentent pour le praticien de réelles difficultés et nécessitent une formation. Les variantes nationales introduites dans cette approche ajoutent encore à sa

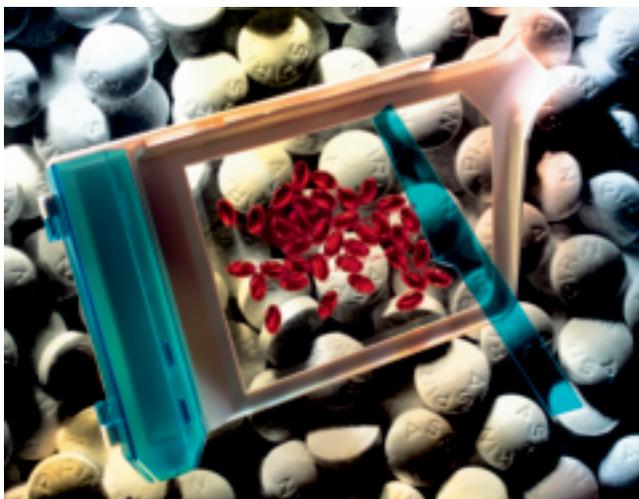


Photo : Comstock.com



complexité. Il existe en effet plusieurs différences entre l'Afssaps et les autres recommandations pour définir les facteurs de risque et évaluer le niveau du risque cardiovasculaire global. L'Afssaps considère que le diabète de type 2 n'est un critère diagnostique de haut risque cardiovasculaire que lorsqu'il est compliqué de dysfonction rénale ou associé à plusieurs autres facteurs de risque, alors que dans les autres recommandations [1] le diabète de type 2, traité ou non, est à lui seul une condition de haut risque. L'Afssaps et les autres recommandations divergent aussi dans la définition des facteurs de risque, comme l'âge, le caractère prématuré de l'hérédité coronaire et le seuil de l'hypoHDLémie. Enfin pour l'Afssaps, le score de Framingham, qui détecte un haut risque coronarien lorsqu'il dépasse 20 % à 10 ans, doit être corrigé, par division par un facteur 2 ou 1,5, pour tenir compte du risque plus bas en France qu'aux États-Unis. Ces différences trouvent plus leur justification dans les pratiques professionnelles nationales que dans des résultats scientifiques. Leur multiplicité tend à rendre plus complexe et à brouiller la définition des objectifs thérapeutiques du LDL-C en fonction du niveau de risque, surtout pour les praticiens de plus en plus nombreux à suivre la littérature internationale. On peut regretter que les recommandations des différents pays, notamment européens, n'aient pas standardisé la définition des facteurs de risque et la classification des niveaux de risque cardiovasculaire.

Les limites de cette approche

Cette approche est sujette à la critique que les facteurs de risque utilisés pour définir les seuils de traitement du LDL-C ne sont pas exhaustifs [4] : manque en effet le surpoids androïde dont le meilleur marqueur, le périmètre abdominal, est un facteur de risque majeur en relation avec le syndrome métabolique. Manquent aussi le syndrome métabolique comme entité diagnostique, et certains de ses critères qui participent au risque comme les triglycérides > 1,5 g/L et la glycémie à jeun > 1,10 voire 1 g/L. D'autres facteurs, ou marqueurs, de risque complémentaires comme la sédentarité, les facteurs psychosociaux, ou des facteurs émergents comme la CRP ultrasensible ou l'athérosclérose infraclinique

peuvent contribuer, au cas par cas, à l'évaluation du risque cardiovasculaire global et ne sont pas mentionnés dans la recommandation de l'Afssaps.

Les traitements

Le traitement requis pour abaisser le LDL-C et réduire le risque cardiovasculaire comporte un changement hygiéno-diététique obligatoire combinant le régime hypo-lipémiant à l'exercice physique d'endurance régulier adapté aux capacités du patient. Le traitement médicamenteux hypoLDLémiant doit être d'emblée associé au traitement hygiéno-diététique lorsque le LDL cholestérol et/ou le risque cardiovasculaire sont très élevés, ou introduit secondairement lorsque le traitement hygiéno-diététique seul pendant au moins trois mois n'abaisse pas le LDL au-dessous du seuil requis. Le traitement des autres facteurs de risque modifiables (*hypertension, diabète et tabagisme* notamment) sera toujours associé au traitement hypoLDLémiant.

La recommandation n'exprime cependant pas assez clairement que la classe des statines représente le traitement spécifique et prioritaire pour abaisser le LDL-C (*sauf en cas de rare contre-indication ou intolérance à ce type de médicament*). Elle n'indique pas non plus assez explicitement que lorsque l'augmentation du LDL-C a été corrigée par le traitement, il faut corriger secondairement une éventuelle élévation des triglycérides et/ou baisse du HDL-cholestérol par un traitement additionnel [1]. Si le traitement hygiéno-diététique n'y parvient pas, la question se pose d'associer au traitement par statine un deuxième médicament de la classe des fibrates. Les fibrates constituent le traitement médicamenteux spécifique de l'hypertriglycéridémie, mais peuvent aussi aider à corriger une hypoHDLémie même lorsqu'elle n'est pas associée à une hypertriglycéridémie. L'addition de fibrate au traitement par statine n'est cependant pas dénuée d'effets secondaires, hépatiques et musculaires, ni d'interactions médicamenteuses, et une telle indication doit donc être laissée à l'appréciation du spécialiste.

Conclusion

Il est recommandé de détecter et de traiter prioritairement l'augmentation du LDL-C. L'abaissement d'1 mmol/L du LDL-C par une statine pendant 5 ans réduit de 23 % le risque de tout type d'accident vasculaire, et cette réduction de risque est indépendante du niveau initial de LDL-C, élevé ou bas. Le traitement hypoLDLémiant, hygiéno-diététique et si nécessaire médicamenteux par statine, doit abaisser le LDL-C d'autant plus bas que le risque cardiovasculaire du patient est élevé, pour atteindre moins de 1 g/L chez les patients à haut risque, notamment en prévention secondaire. Les patients à haut risque cardiovasculaire traités par statine obtiennent de ce traitement un bénéfice maximal qui consiste en une forte réduction de leur risque cardiovasculaire individuel, proportionnelle à leur niveau basal de risque. À l'inverse, il n'est pas utile de prescrire une statine aux patients ayant un LDL-cholestérol légèrement élevé entre 1,30 et 1,60 g/L et un faible risque cardiovasculaire du fait d'un

petit nombre (≤ 2) de facteurs de risque, car le bénéfice d'un traitement par statine, en termes de réduction de risque individuel, est alors négligeable.

Ce mode de prise en charge de l'hyperLDLémie, exemple de médecine basée sur les preuves, est rationnel et séduisant sur le plan théorique. Il souffre d'une certaine rigidité et de limites que le praticien doit connaître pour moduler sa décision thérapeutique. Son application pratique est relativement complexe. Retenons surtout que la prescription de médicament hypolipémiant ne doit jamais être décidée et surveillée sans connaître le taux de LDL-cholestérol ni le risque cardiovasculaire du patient.

Références :

1. 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). *Circulation*. 2002;106:3143-421.
2. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
3. Simon A, Megnien JL, Levenson J. Coronary risk estimation and treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;96(7):2449-52.
4. Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens*. 2005;23:1939-45.

En résumé, qu'impliquent les données actuelles pour le praticien ?

- ▶ L'objectif de la prise en charge des patients dyslipidémiques est *la diminution de leur risque cardiovasculaire*. Il est aujourd'hui démontré que l'abaissement du niveau du LDL-C, quel que soit son niveau de départ, diminue le risque cardiovasculaire, non seulement coronarien mais aussi cérébrovasculaire, en prévention secondaire comme en prévention primaire, dans les deux sexes, et même dans les tranches d'âge les plus élevées jusqu'à 80 ans.
- ▶ La définition d'objectif thérapeutique du LDL-C en fonction du niveau de risque est cependant *d'application relativement complexe en pratique*, notamment du fait de l'absence de standardisation du calcul du risque cardiovasculaire et du manque d'exhaustivité des facteurs de risque habituellement retenus.
- ▶ Le traitement requis comporte d'abord un *changement hygiéno-diététique* combinant le régime hypolipémiant à l'exercice physique adapté aux capacités du patient.
- ▶ La *classe des statines*, sauf rares contre-indications ou intolérance, représente le traitement spécifique et prioritaire. Après correction de l'augmentation du LDL-C, celle des triglycérides et/ou baisse du HDL-cholestérol, si elle persiste, doit être corrigée par un traitement additionnel, après avis spécialisé.
- ▶ *Il n'est pas utile de prescrire une statine aux patients ayant un LDL cholestérol légèrement élevé entre 1,30 et 1,60 g/L, et un faible risque cardiovasculaire.*