

# Prise en charge du cholestérol pour prévenir le risque cardiovasculaire: recommandations américaines 2013

Prise de position du Groupe de travail Suisse Lipides et Athérosclérose (GSLA)\*

## Quintessence

- Les dernières recommandations américaines de l'*American College of Cardiology* et de l'*American Heart Association* proposent d'abaisser le seuil de prescription de statines pour la prévention cardiovasculaire primaire, et d'abandonner les cibles de LDL-cholestérol pour utiliser le plus souvent des statines de haute intensité.
- Le Groupe de travail Suisse Lipides et Athérosclérose (GSLA) pense que ces recommandations ne devraient pas être appliquées en Suisse, car elles augmenteraient très fortement le nombre de personnes à bas risque sous statines, chez qui le rapport bénéfice/risque au long cours est incertain, et pourraient diminuer l'importance du style de vie, première priorité dans la prévention cardiovasculaire primaire.
- En outre, l'abandon des cibles de LDL-cholestérol limite l'individualisation de la prise en charge quant au choix du type et du dosage de la statine, et pourrait diminuer l'adhérence thérapeutique.
- Pour ces raisons, le GSLA recommande de poursuivre avec les stratégies de prévention bien établies en Suisse et résumées dans les recommandations du GSLA 2012.

Le Groupe de travail Suisse Lipides et Athérosclérose (GSLA), un groupe de travail de la Société Suisse de Cardiologie et membre de l'*International Atherosclerosis Society* (IAS), s'occupe d'adapter les recommandations internationales pour la prévention cardiovasculaire à la situation suisse. En 2012, le GSLA a édité une version modifiée pour la Suisse des recommandations de l'IAS 2003, et a publié en parallèle les recommandations conjointes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et de l'*European Atherosclerosis Society* (EAS) 2011, désignées dans ce texte ESC/EAS 2011 [1].

Les recommandations conjointes de l'*American College of Cardiology* (ACC) et de l'*American Heart Association* (AHA) sur la prise en charge du cholestérol pour prévenir le risque cardiovasculaire, désignées dans ce texte ACC/AHA 2013, ont été mises à jour en novembre 2013 [2]. Par rapport aux recommandations du GSLA 2012, les recommandations américaines ACC/AHA 2013 adoptent un changement de paradigme dans l'identification des patients à risque cardiovasculaire et la prescription de statines.

Le présent rapport a pour but de résumer brièvement les recommandations ACC/AHA 2013, de montrer les différences par rapport aux recommandations du GSLA 2012, et de prendre position par rapport à l'applicabilité des recommandations ACC/AHA 2013 à la situation en Suisse.

## Résumé des recommandations américaines ACC/AHA 2013

Sur la base d'une large revue de la littérature des essais cliniques randomisés et méta-analyses évaluant l'efficacité des traitements hypolipémiants pour diminuer le risque cardiovasculaire, les recommandations américaines proposent:

- A) d'initier un traitement de *statines d'intensité élevée* permettant de baisser le LDL-cholestérol de 50% et plus
- 1) aux adultes avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique âgés de moins de 76 ans,
  - 2) aux adultes avec un LDL-cholestérol supérieur à 4,9 mmol/l sans cause secondaire,
  - 3) aux adultes avec diabète âgés de 40 à 75 ans, avec des complications ou autres facteurs de risque,
  - 4) aux adultes âgés de 40 à 75 ans avec un risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans égal ou supérieur à 7,5% selon un nouveau score ciblé sur la population américaine;
- B) d'initier un traitement de *statines d'intensité modérée* permettant de baisser le LDL-cholestérol de 30 à 50%
- 1) aux adultes avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique âgés de 76 ans ou plus,
  - 2) aux adultes avec diabète âgés de 40 à 75 ans sans complications ou autres facteurs de risque,
  - 3) aux adultes âgés de 40 à 75 ans avec un risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans de 5 à 7,5% selon le nouveau score mentionné ci-dessus.

Les traitements n'appartenant pas à la famille des statines sont considérés uniquement comme deuxième

\* David Nanchen, Arnold von Eckardstein, Walter F. Riesen, Hans-Jürg Beer, David Conen, David Carballo, Roger Darioli, Richard James, François Mach, Rubino Mordasini, Nicolas Rodondi au nom du Groupe de travail Suisse Lipides et Athérosclérose (GSLA)

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants: J.H. Beer a perçu des honoraires d'orateur et de consultant de Sanofi-Aventis; D. Conen a reçu des subsides de recherche de Astra-Zeneca et Bristol-Myers-Squibb et a perçu des honoraires d'orateur de Astra-Zeneca; W. Riesen a perçu des honoraires d'orateur ou de consultant de Amgen, Eli-Lilly, MSD et Sanofi-Aventis; A. von Eckardstein a perçu des honoraires d'orateur ou de consultant de Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Bayer, MSD et Sanofi-Aventis. A. von Eckardstein est par ailleurs membre du Comité directeur de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS), dont les recommandations sont discutées dans cet article. R. Darioli, F. Mach, R. Mordasini, D. Nanchen et N. Rodondi n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

choix, par manque de données scientifiques sur leur bénéfice cardiovasculaire. Pour les patients sous dialyse et ceux avec une insuffisance cardiaque symptomatique de stade NYHA II–IV, le choix de l'initiation ou de la poursuite des statines est laissé au jugement du clinicien.

### Principales différences entre les recommandations ACC/AHA 2013 et les recommandations du GSLA 2012 (tab. 1) ↩

#### Utilisation d'un nouveau score de risque cardiovasculaire et abaissement du seuil de prescription de statines en prévention primaire

De même que celles du GSLA 2012, les recommandations ACC/AHA 2013 mettent en avant l'importance en prévention primaire d'estimer le risque cardiovasculaire global, basé sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, afin d'identifier les adultes qui vont le plus bénéficier des stratégies préventives.

Les recommandations ACC/AHA 2013 proposent cependant d'utiliser un nouveau score en prévention primaire, qui permet d'estimer le risque d'événement cardiovasculaire mortel et non mortel, incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC) [3]. Ce calculateur de risque, développé à l'aide de plusieurs études de cohortes américaines, est ciblé sur la population américaine.

Les recommandations ACC/AHA 2013 proposent également d'abaisser le seuil de risque pour la prescription

de statines en prévention primaire. Entre 40 et 75 ans, un traitement de statines est indiqué si le risque cardiovasculaire atteint ou dépasse 7,5% à 10 ans selon le nouveau score mentionné ci-dessus, indépendamment du taux de LDL-cholestérol. L'abaissement du seuil de risque pour l'initiation du traitement de statines a été proposé car les essais cliniques ont montré la même diminution du risque relatif d'événement cardiovasculaire (d'environ 20% par mmol/l de LDL-cholestérol) en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

#### Abandon de l'utilisation du LDL-cholestérol comme cible thérapeutique

De même que celles du GSLA 2012, les recommandations ACC/AHA 2013 soutiennent la relation causale entre le LDL-cholestérol et le développement de l'athérosclérose et recommandent de baisser le LDL-cholestérol dans les groupes à risque cardiovasculaire.

Cependant, plutôt que de se baser sur une cible de LDL-cholestérol à atteindre pour définir le choix de la statine et du dosage à prescrire, les recommandations ACC/AHA 2013 utilisent comme cible thérapeutique l'intensité de la statine. Une statine d'intensité élevée permet de baisser le LDL-cholestérol de 50% et plus selon la dose (atorvastatine 40–80 mg, rosuvastatine 20 mg). Une statine d'intensité modérée baisse le LDL-cholestérol de 30–50% (par exemple, simvastatine 40 mg). L'utilisation des cibles de LDL-cholestérol, utilisées depuis 15 ans, est abandonnée principalement pour deux raisons:

**Tableau 1**

Points communs et divergents des recommandations suisses et américaines pour le traitement du cholestérol.

|  | GSLA 2012 (ESC/EAS)   | ACC/AHA 2013  |
|--|---|---|
| <b>Prévention secondaire</b>                             | Cible LDL-C <1,8 mmol/l, ou baisse de 50% au moins.<br>Si cible non atteinte avec les statines, une combinaison d'hypolipémiants est envisageable   | Statines de haute intensité: Atorvastatine (40–)80 mg, Rosuvastatine 20(–40) mg<br>Si une réduction de 50% n'est pas atteinte, une combinaison d'hypolipémiants est envisageable  |
| <b>Intolérance aux statines en prévention secondaire</b> | Réduction de la dose de statines<br>Envisager une combinaison d'hypolipémiants  | Statines d'intensité basse ou modérée<br>Envisager une combinaison d'hypolipémiants   |
| <b>Prévention primaire LDL-C &gt;4,9 mmol/l</b>          | En 1 <sup>er</sup> mesures de style de vie et traitement des causes secondaires, cible LDL-C <2,5 mmol/l particulièrement si hypercholestérolémie familiale confirmée<br>Si cible non atteinte avec les statines, une combinaison d'hypolipémiants est envisageable | But: identifier les patients avec hypercholestérolémie familiale<br>Statines de haute intensité<br>Si une réduction de 50% n'est pas atteinte, une combinaison d'hypolipémiants est envisageable  |
| <b>Prévention primaire Diabète</b>                       | Diabète avec atteinte des organes cible ou autres facteurs de risque: cible LDL-C <1,8 mmol/l ou baisse de 50% au moins<br>Diabète non compliqué: cible LDL-C <2,5 mmol/l   | Diabète avec un haut risque (>7,5%/10 ans selon un nouveau score américain): statines de haute intensité<br>Diabète à bas risque: statines d'intensité modérée  |
| <b>Prévention primaire</b>                               | Risque d'événement coronarien >20% à 10 ans (score du GSLA) ou risque de mortalité cardiovasculaire ≥5% à 10 ans (score ESC/EAS)<br>Cible LDL-C <2,5 mmol/l   | Risque d'événement cardiovasculaire ≥7,5% à 10 ans selon un nouveau score américain: statines d'intensité modérée à haute<br>Risque d'événement cardiovasculaire 5–7,5% à 10 ans selon un nouveau score américain: statines d'intensité modérée |

Abbréviations:

GSLA = Groupe de travail Lipides et Athérosclérose;

ESC = European Society of Cardiology;

EAS = European Atherosclerosis Society;

ACC = American College of Cardiology;

AHA = American Heart Association;

LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol.

- 1) Les essais cliniques ont utilisé des doses fixes de statines et n'ont pas été réalisés pour viser une cible de LDL-cholestérol.
- 2) L'abandon de la cible pour le LDL-cholestérol permettrait d'éviter d'ajouter à la statine un autre traitement hypolipémiant n'ayant pas un profil d'efficacité/sécurité bien établi.

### Prise de position du GLSA par rapport aux recommandations ACC/AHA 2013

#### Score de risque cardiovasculaire

Le GLSA pense que l'utilisation du nouveau score de risque cardiovasculaire proposé par les recommandations ACC/AHA 2013 développé et ciblé sur la population américaine va surestimer le risque de la population suisse, comme montré pour tous les scores développés sur la population américaine. Il n'existe actuellement aucune calibration de ce score pour la population européenne [4, 5]. Il est maintenant bien établi que les scores de risque doivent être validés avant d'être utilisés. Cette potentielle surestimation du risque pourrait entraîner une forte augmentation des personnes éligibles à un traitement de statines en prévention primaire. Le GLSA recommande donc de continuer à utiliser les scores proposés dans les recommandations 2012 qui ont été développés pour la population Suisse.

#### Seuil de risque pour la prescription de statines en prévention primaire

Le GLSA pense que l'abaissement du seuil de risque pour la prescription de statines en prévention primaire va très fortement augmenter le nombre de personnes sous statines. Avant de proposer un tel changement, plusieurs considérations doivent être évoquées.

Primo, le bénéfice absolu sur les événements cardiovasculaires prévenus par les statines est plus élevé si le risque cardiovasculaire du patient est plus grand. Une manière d'exprimer le bénéfice absolu d'une thérapie est le *number needed to treat*. Chez les patients à faible risque cardiovasculaire, un grand nombre de patients doit être traité par statines pendant 5 ans pour éviter un événement cardiovasculaire.

Secundo, il y aura un plus grand nombre de patients exposés aux risques d'effets indésirables potentiels liés au traitement, tels que myalgies ou diabète. Bien que le profil de sécurité des statines soit globalement très favorable, les effets indésirables lors de la prise au long cours (plus de 10 ans), ainsi que les bénéfices sur la qualité de vie, ne sont pas connus.

Enfin et surtout, le style de vie reste le moyen le plus efficace pour diminuer le risque cardiovasculaire en prévention primaire. Proposer un traitement de statines à la majorité de la population pourrait diminuer l'importance du style de vie dans la prévention cardiovasculaire. Des études observationnelles de haute qualité méthodologique ont montré que l'activité physique a un effet comparable aux statines, et les bénéfices d'un changement dans l'activité modérée quotidienne, comme la marche rapide, ont pu être démontrés scientifiquement [6-7].

#### Cibles thérapeutiques pour le LDL-cholestérol

Le GLSA est conscient que les cibles de LDL-cholestérol sont basées sur une extrapolation de données scientifiques observationnelles et qu'il n'existe pas d'essai clinique ayant visé des cibles de LDL-cholestérol avec les statines. Cependant, le GLSA pense que la stratégie américaine d'abandonner les cibles de LDL-cholestérol et d'utiliser le plus souvent des statines de haute intensité abaissant le LDL de plus de 50% a également des défauts.

Premièrement, elle limite le choix des statines, alors que certaines moins puissantes ont aussi un effet démontré sur la prévention cardiovasculaire. Deuxièmement, elle pourrait conduire à la seule utilisation de hautes doses de statines, un facteur de risque pour les effets secondaires. Troisièmement, elle n'est également pas basée sur des études randomisées comparant des statines de différentes puissances sur la prévention des événements cardiovasculaires. Finalement, elle serait certainement un challenge pour l'application en pratique clinique. En effet, l'utilisation des cibles de LDL-cholestérol permet de mieux individualiser la prise en charge et de renforcer l'adhérence thérapeutique en améliorant la communication médecin-patient.

Au vu de ces arguments, le GLSA recommande de continuer à calculer le risque cardiovasculaire individuel pour la prise en charge des dyslipidémies et de garder les cibles et l'adaptation du traitement de statines au taux de LDL-cholestérol présentés dans les recommandations du GLSA 2012, tout en rappelant que le style de vie doit être la priorité en prévention primaire, et que les cibles sont mieux validées pour la prévention secondaire et pour les patients à haut risque.

#### Autres catégories de risque

Pour les patients diabétiques, bien que formulées différemment, les recommandations américaines sont concordantes sur le plan de la pratique clinique avec les recommandations du GLSA 2012. Dans les deux cas, les recommandations proposent d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire des patients diabétiques. Chez ces patients, l'amélioration du style de vie est d'une importance primordiale. La présence ou non d'une atteinte vasculaire et l'évaluation du risque cardiovasculaire déterminent le choix de l'intensité de la statine prescrite. Pour les patients diabétiques, le GLSA ne recommande donc pas de modification de la prise en charge par rapport aux recommandations de 2012.

Pour les patients avec un LDL-cholestérol très élevé à plus de 4,9 mmol/l évoquant une possible hypercholestérolémie familiale, les recommandations sont également concordantes entre elles. Une évaluation des causes secondaires d'élévation du LDL-cholestérol devrait être effectuée (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, cholestase, anorexie, médicaments). Si l'hypercholestérolémie familiale se confirme et si nécessaire selon le risque individuel, un traitement de statines vise à diminuer de 50% le LDL-cholestérol (ou de l'abaisser à 2,6 mmol/l), ce qui nécessite chez ces patients souvent la prescription d'une statine de haute intensité [8].

Chez les patients dialysés avec insuffisance rénale terminale, le bénéfice des statines n'a pas pu être démon-

tré et le GSLA soutient les recommandations américaines ACC/AHA 2013 qui modèrent la continuation des statines.

## Conclusion

Basé sur les arguments ci-dessus, le GSLA recommande de poursuivre avec les stratégies de prévention bien établies en Suisse et en Europe, comme résumées dans les recommandations du GSLA 2012. Celles-ci mettent en avant l'importance de la stratification du risque cardiovasculaire, de l'impact des mesures sur le style de vie pour diminuer le risque cardiovasculaire, et ont pour objectifs de guider la prescription de statines en Suisse permettant le plus grand bénéfice au niveau individuel et sociétal en évitant de surtraiter des patients à bas risque.

### Correspondance:

Prof. Arnold von Eckardstein  
Président GSLA  
Hôpital de l'université Zurich  
Directeur de l'Institute of Clinical Chemistry  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zurich  
[arnold.voneckardstein\[at\]usz.ch](mailto:arnold.voneckardstein[at]usz.ch)

### Références

- 1 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–818.
- 2 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. November 12, 2013. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation>
- 3 Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. November 12, 2013. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation>
- 4 Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013;382(9907):1762–5.
- 5 Ioannidis JP. More Than a Billion People Taking Statins? Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines. *JAMA*. 2014;311(5):463–4.
- 6 Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013;381:394–9.
- 7 Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, Huffman KM, Bales CW, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet*. 2014;383:1059–66.
- 8 Brun N, Rodondi N. [How to deal with familial dyslipidemia in clinical practice?]. *Rev Med Suisse*. 2012;8:494–6, 8–500.