

PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE PAR LES STATINES : FAUT-IL ENCORE DOSER LE CHOLESTÉROL ?

A.J. SCHEEN (1), H. KULBERTUS (2)

RÉSUMÉ : Les statines, médicaments hypocholestérolémiants, ont apporté la preuve de leur efficacité pour prévenir les accidents cardio-vasculaires et ce, chez des sujets avec des niveaux de cholestérolémie initiale de plus en plus bas. Par ailleurs, l'effet protecteur ne paraît pas toujours directement lié à l'ampleur de la réduction de cholestérolémie, ni au niveau final de cholestérolémie obtenu sous traitement. Ces observations suggèrent que les statines pourraient exercer des effets protecteurs vasculaires en partie indépendamment de leur effet hypocholestérolémiant spécifique (effets dits "pléiotropes"). Cet article discute les arguments pour ou contre le maintien d'un dosage de la cholestérolémie avant d'initier un traitement par statine et lors du suivi de cette thérapeutique. Par convention, nous envisagerons séparément le cas des sujets ayant déjà présenté une manifestation cardio-vasculaire (prévention secondaire) et celui des sujets avec un risque cardio-vasculaire absolu élevé mais sans encore d'expression clinique de la maladie athéromateuse (prévention primaire).

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, en particulier pour la maladie coronarienne (1). La concentration en cholestérol total est un élément clé dans le calcul du risque cardio-vasculaire absolu (RCVA) à 10 ans (2), selon les directives de la Task Force Européenne de lutte contre l'athérosclérose (3) et les recommandations du Belgian Lipid Club (4). Le National Cholesterol Education Program (NCEP) américain, dans sa dernière version (Adult Treatment Panel III) de 2001, reconnaît une place centrale au cholestérol LDL, aussi bien pour initier un éventuel traitement que pour fixer les objectifs thérapeutiques (5). Les statines sont actuellement les médicaments les plus puissants pour réduire la cholestérolémie, avec une relation dose-réponse pouvant amener une diminution de la concentration en cholestérol total, et surtout en cholestérol LDL, dépassant les 50 % des valeurs de base (6, 7). Ces médicaments ont apporté la preuve, dans des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, de leur efficacité quant à la prévention d'un premier accident cardio-vasculaire chez les sujets à risque mais sans manifestation clinique préalable (prévention dite primaire) ainsi que d'une

CARDIOVASCULAR PREVENTION BY STATINS : IS THERE STILL A PLACE FOR CHOLESTEROL MEASUREMENT ?

SUMMARY : Statins, the most popular lipid-lowering agents, have proven their efficacy in preventing cardiovascular events in subjects with lower and lower initial plasma cholesterol levels. Besides, the protective effect does not seem to be directly related neither to the degree of the cholesterol reduction nor to the final level of plasma cholesterol level reached under treatment. Such observations suggest that statins may exert vascular protective effects, at least in part, independently of their specific cholesterol-lowering effect (so-called pleiotropic effects). The present paper will discuss the arguments pro and contra the dosage of cholesterolaemia before initiating a therapy with statin and during treatment follow up, both in subjects with previous cardiovascular events (secondary prevention) and in subjects with a high cardiovascular absolute risk but without previous clinical expression of atherosclerosis (primary prevention).

KEYWORDS : Cardiovascular risk - Evidence-Based Medicine - Hypercholesterolaemia - Statin

récidive d'événement cardio-vasculaire chez des individus ayant déjà présenté une première manifestation clinique (prévention dite secondaire) (8, 9). Il est à noter que si les premiers essais s'étaient essentiellement concentrés sur la prévention des complications de la maladie coronaire, à vrai dire les plus fréquentes (1), l'efficacité des statines sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux a également été démontrée (10) et confirmée récemment dans la "Heart Protection Study" (HPS) (11).

Chez les patients avec maladie cardio-vasculaire avérée, le dosage de la cholestérolémie pour évaluer le risque n'est, sans doute, pas indispensable puisque ces sujets ont, a priori, un risque cardio-vasculaire élevé, indépendamment de la valeur de leur cholestérolémie de base (3, 4, 12). Par ailleurs, la relation entre la protection observée sous statine et l'activité hypocholestérolémiante fait l'objet de controverses, certains estimant que l'effet dépend surtout du niveau de cholestérolémie atteint (notion de valeur cible), d'autres étant d'avis qu'elle est davantage corrélée au pourcentage de diminution de cholestérolémie obtenu avec le traitement (13). Enfin, diverses études expérimentales et cliniques ont suggéré que l'effet de protection des statines puisse être partiellement indépendant du niveau de la cholestérolémie initiale, observation encore vérifiée récemment dans "HPS" (11). Ces observations ont amené à proposer que les statines exercent des effets dits pléiotropes, favorables sur le plan vasculaire mais sans rela-

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine.

(2) Professeur Emérite, Université de Liège.

TABLEAU I. QUELQUES EFFETS PLÉIOTROPES DES STATINES (14, 15)

- 1) *Inhibition de la prolifération cellulaire*
 - Stimulation de l'apoptose des cellules musculaires lisses
 - Inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses
- 2) *Restauration de l'activité endothéliale*
 - Stimulation de la NO synthase
- 3) *Inhibition de la réactivité plaquettaire*
 - Inhibition de l'adhésion
 - Inhibition de l'agrégation
- 4) *Propriétés anti-oxydantes*
 - Inhibition de l'oxydation des LDL
- 5) *Propriétés anti-inflammatoires*
 - Réduction du fibrinogène et de la CRP

tion directe avec leur effet propre sur le métabolisme du cholestérol (14, 15) (tableau I).

Au vu de ces différents éléments, il paraît donc légitime de se poser la question de savoir s'il est opportun de conditionner la prescription d'une statine, et son remboursement comme c'est toujours le cas en Belgique, à un certain niveau seuil de cholestérolémie, en particulier en prévention dite secondaire (16). Nous présentons dans cet article les éléments susceptibles d'alimenter la réflexion concernant cette thématique complexe, de toute première importance pour la santé publique et ce, en accord avec les grands principes de la médecine factuelle ("Evidence-Based Medicine").

LEÇONS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les études épidémiologiques, à savoir les études d'observation de populations et d'individus, ont apporté des arguments solides soutenant une relation stricte entre risque relatif (RR) de morbi-mortalité cardio-vasculaire et cholestérolémie. Il faut cependant reconnaître qu'elles ont aussi révélé certains éléments troublants, mettant quelque peu en doute la spécificité et la sensibilité d'un seuil donné de cholestérolémie comme marqueur de risque cardio-vasculaire (1)

1) RELATION ÉTROITE ENTRE MORBI-MORTALITÉ CARDIO-VASCULAIRE ET CHOLESTÉROLÉMIE

De grandes études épidémiologiques ont mis en évidence la relation étroite existant entre l'incidence d'accidents cardio-vasculaires (notamment coronariens) et le niveau de la cholestérolémie. L'enquête prospective de Framingham est certainement la plus célèbre à cet égard (17). Outre le rôle de la cholestérolémie, elle a mis en exergue de nombreux autres facteurs de risque vasculaire et a particulièrement bien montré le rôle néfaste de la combinaison de plusieurs facteurs de risque chez un même individu, comme le tabagisme, l'hypertension arté-

rielle, le diabète, ... C'est sur ces observations originales qu'est d'ailleurs basé le calcul du RCVA (2). L'étude "MRFIT" ("Multiple Risk Factors Intervention Trial") a confirmé la relation entre coronaropathie et cholestérolémie dans une population de plus de 360.000 hommes âgés de 35 à 55 ans : schématiquement, par comparaison à un niveau "idéal" de cholestérolémie inférieur à 180 mg/dl, le risque d'accidents coronariens sévères est multiplié par 2 pour une cholestérolémie supérieure à 230 mg/dl et par au moins 4 pour une cholestérolémie supérieure à 280 mg/dl (18). Ce type de relation a été retrouvé dans de nombreuses autres enquêtes, dont l'étude "PROCAM" ("Prospective Cardiovascular Münster Study") réalisée en Allemagne, dans un groupe important de sujets aux caractéristiques sans doute fort proches de la population belge (19).

2) DISCRIMINATION IMPARFAITE DES SUJETS À RISQUE SUR LA BASE DE LA CHOLESTÉROLÉMIE

Si l'enquête de Framingham a parfaitement décrit le rôle délétère de la cholestérolémie, elle a également insisté sur le fait que la discrimination entre les sujets avec coronaropathie et les sujets sans coronaropathie est bien imparfaite lorsqu'elle est basée sur la seule détermination de ce paramètre. Ainsi, il existe un recouvrement important de la distribution des valeurs de cholestérolémie entre les deux sous-populations; de plus, la plupart des patients qui présentent un accident coronarien ont une valeur de cholestérolémie inférieure à 250 mg/dl. La concentration de cholestérol n'est donc pas le seul facteur, ni sans doute même le plus important, à cet égard. Comme cela a déjà été montré dans l'étude de Framingham (17) et renforcé par les résultats de l'étude "PROCAM" (19), la prise en compte de la valeur du cholestérol HDL et du rapport LDL/HDL est certainement d'un apport intéressant par rapport à la simple mesure de la concentration de cholestérol total, en particulier chez les individus avec hypertriglycéridémie modérée.

LEÇONS DES ESSAIS PROSPECTIFS

Les mondes de la cardiologie et de la lipidologie se sont rencontrés avec la publication de nombreux essais contrôlés d'intervention démontrant l'efficacité des médicaments hypocholestérolémifiants de la classe des statines pour induire une réduction du risque relatif (RRR) d'accidents cardio-vasculaires, en général, et coronariens, en particulier (6-8). Tout comme pour les études épidémiologiques, ces essais contrôlés randomisés *versus* placebo ont, certes,

apporté des arguments forts en faveur de l'hypothèse cholestérol dans l'histoire naturelle de l'athérosclérose, mais ont également soulevé certaines controverses (13).

1) RÉDUCTION DU RISQUE RELATIF DE MORBIDITÉ CARDIO-VASCULAIRE PAR LES STATINES.

Les statines sont capables de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les patients à haut risque, en prévention secondaire, comme cela a été remarquablement démontré par l'étude "4S" (20) avec la simvastatine puis confirmé dans les études "CARE" (21) et "LIPID" (22) avec la pravastatine. L'atorvastatine avec l'étude "MIRACL" (23) et la fluvastatine avec l'étude "LIPS" (24) ont également apporté semblable démonstration dans des populations particulières en prévention secondaire de la coronaropathie. Les réductions observées varient entre 16 % et 40 % suivant les études qui diffèrent entre elles par les caractéristiques des populations sélectionnées (notamment en ce qui concerne le RCVA et le niveau de cholestérolémie : voir plus loin), par les modalités de l'intervention pharmacologique et par la longueur du suivi (revue in 1, 6, 8, 9).

Les effets observés en prévention secondaire ont été retrouvés en prévention dite primaire chez des patients à haut risque, que ce soit en Ecosse dans l'étude "WOSCOPS" avec la pravastatine chez des sujets avec hypercholestérolémie franche (25) ou aux Etats-Unis dans l'étude "AFCAPS-TexCAPS" avec la lovastatine chez des sujets avec cholestérol LDL non spécifiquement accru mais à risque en raison d'un taux de cholestérol HDL abaissé (26).

Les dernières études ont tendance à ne plus séparer les patients en prévention secondaire ou primaire, discrimination certes opérationnelle sur le terrain mais qui n'a guère de substratum physiopathologique puisqu'il est évident que l'athérosclérose est un continuum. Ainsi, la plus grande étude réalisée à ce jour avec une statine, "HPS", a inclus des sujets à haut risque, que ce soit en raison d'antécédents de maladie cardio-vasculaire ou de par la présence de plusieurs facteurs de risque importants (11). Ainsi que nous l'avons discuté récemment (27), cette étude a confirmé une réduction très significative des événements cardio-vasculaires majeurs chez les sujets traités par simvastatine 40 mg par comparaison à ceux recevant un placebo, en particulier de la mortalité coronarienne (RRR = - 18 %; $p < 0,0005$).

2) EFFET PROTECTEUR PARTIELLEMENT INDÉPENDANT DE LA CHOLESTÉROLÉMIE DE BASE

L'analyse comparative des différents essais cliniques de prévention avec les statines montre qu'au fur et à mesure des années, les sujets ont été inclus dans ces protocoles d'intervention avec des taux de cholestérolémie de départ de moins en moins élevés. Cette évolution résulte, bien évidemment, de considérations éthiques devant l'accumulation progressive des preuves de l'efficacité des statines, ce qui n'autorisait plus la réalisation d'études contrôlées *versus* placebo chez des individus avec des cholestérolémies accrues. Il est intéressant de noter que toutes ces études se sont révélées positives, quelle que soit la valeur initiale de la cholestérolémie.

Ainsi, dans les deux premières études de prévention secondaire ("4S") (20) et primaire ("WOSCOPS") (25), ayant recruté des patients avec hypercholestérolémie franche, la RRR d'événements cardio-vasculaires s'est révélée indépendante du niveau de la cholestérolémie de base. Dans les deux études ultérieures "CARE" (21) et "LIPID" (22), ayant inclus des patients avec des taux de cholestérol total et LDL dans une gamme assez large y compris avec des valeurs quasi "normales" pour l'époque, la RRR a été observée dans toute la gamme des taux initiaux de cholestérol LDL, à l'exception du quintile inférieur où la concentration de LDL était < 125 mg/dl. Dans l'étude "AFCAPS-TexCAPS" (26), les critères d'inclusion n'exigeaient pas un taux de LDL spécifiquement accru (inclusion si LDL entre 130 et 190 mg/dl), mais bien un taux de cholestérol HDL abaissé. Cette étude a également démontré un effet protecteur de la statine utilisée par comparaison au placebo. Enfin, dans les deux dernières grandes études publiées, les plus importantes du point de vue des cohortes randomisées, les sujets ont été inclus avec une cholestérolémie totale > 135 mg/dl (valeur moyenne : 228 mg/dl) dans l'essai "HPS" (11) et avec des taux de cholestérol LDL entre 120 et 189 mg/dl en prévention "primaire" et entre 100 et 129 mg/dl en prévention "secondaire" dans l'étude "ALLHAT-LLT" (28). Dans le vaste essai clinique "HPS", la remarquable RRR des événements cardio-vasculaires fut observée quel que soit le taux de cholestérol de départ et même chez des sujets dont le profil lipidique serait généralement considéré comme très satisfaisant (cholestérol total < 193 mg/dl et cholestérol LDL < 116 mg/dl). Enfin, dans l'étude "ALLHAT-LLT", aucune hétérogénéité de l'effet du traitement par pravastatine ne fut observée en

fonction du profil lipidique à l'entrée dans l'étude (28).

Dans l'étude ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm") récemment publiée (29), l'administration d'atorvastatine 10 mg chez des patients hypertendus avec au moins trois autres facteurs de risque cardio-vasculaire a permis de réduire de 36 % les décès par coronaropathie et les infarctus non mortels après un suivi de 3,3 années. Il est intéressant de noter que la concentration de cholestérol total des patients sélectionnés dans cette étude devait être inférieure à 250 mg/dl, soit en dessous de la valeur seuil donnant droit, actuellement, au remboursement d'une statine en Belgique. Malgré ce critère d'inclusion, l'étude ASCOT-LLA a dû être interrompue prématurément sur les conseils d'un Comité indépendant qui a jugé, au vu des résultats intermédiaires obtenus, qu'il devenait inéthique de poursuivre cet essai *versus* placebo. Dans cette étude comme dans d'autres, le niveau initial de la cholestérolémie n'a pas influencé l'effet protecteur observé : la réduction du risque relatif du critère d'évaluation principal a été de 35 % chez les sujets avec une cholestérolémie initiale ≤ 215 mg/dl et de 37 % chez les sujets avec une cholestérolémie initiale ≥ 215 mg/dl mais ≤ 250 mg/dl (différence non significative entre les deux sous-groupes) (29).

En résumé, la comparaison des différentes études ne semble pas indiquer de relation directe entre la réduction du risque relatif de complications cardio-vasculaires et le niveau de base de la cholestérolémie totale (ou LDL). Cette observation se vérifie également dans les analyses par sous-groupes faites à l'intérieur de certaines grandes études, en particulier la plus importante étude publiée à ce jour, "HPS" (11), ou la plus récente, "ASCOT-LLA" (29). L'effet protecteur des statines paraît donc, au moins, partiellement indépendant de la cholestérolémie de base chez les sujets à haut risque.

3) EFFET PROTECTEUR PARTIELLEMENT INDÉPENDANT DE LA RÉDUCTION DE LA CHOLESTÉROLÉMIE

Une autre problématique consiste à savoir quelle est la relation entre la diminution de la cholestérolémie ou le niveau final de cholestérolémie obtenu, d'une part, et la RRR de complications cardio-vasculaires, d'autre part. Dans l'étude princeps de prévention secondaire "4S" (20), il semblait exister une réduction continue du RRR jusqu'à un taux de LDL abaissé aux environs de 80 mg/dl. Par contre, dans l'étude de prévention primaire "WOSCOPS" (25), il n'existe pas de relation évidente entre la diminu-

tion du cholestérol LDL et la RRR avec la pravastatine. L'effet bénéfique maximal (RRR : - 45 %) a été observé chez les sujets présentant une réduction du cholestérol LDL de 24 % et aucun avantage supplémentaire n'a été enregistré dans les sous-groupes ayant présenté une diminution plus marquée de la cholestérolémie. Par ailleurs, dans l'étude CARE (21), l'incidence d'événements coronariens diminue avec la réduction du taux de cholestérol LDL de 174 à 125 mg/dl, mais aucune RRR supplémentaire ne semble résulter d'un taux inférieur à cette valeur cible. Dans la population particulière de l'étude "AFCAPS-TexCAPS", sélectionnée sur la base d'un HDL abaissé (26), les résultats suggèrent que l'effet protecteur est indépendant du niveau de cholestérol LDL obtenu sous traitement par lovastatine. Pourtant, diverses études expérimentales ou cliniques apportent des arguments en faveur du concept "the lower, the better" (30-32). Une large méta-analyse du National Institute of Health (NIH), présentée au symposium de la Lorenzini Foundation à Florence en 2002, mais non encore publiée (voir diapositives dans : <http://www.lorenzinifoundation.org/gr2002/slides>), tend à montrer qu'il existe une corrélation entre l'importance de l'abaissement du cholestérol (quelle que soit la valeur de départ) et les bénéfices cliniques. La controverse est donc loin d'être close (30-32). La réponse finale sera, sans doute, apportée par les études prospectives contrôlées actuellement en cours, comparant directement deux traitements hypolipémiants susceptibles d'aboutir à des niveaux de cholestérolémie sensiblement différents, comme les études "TNT" (10 *versus* 80 mg atorvastatine), "SEARCH" (20 *versus* 80 mg simvastatine) ou encore "PROVE-IT" (40 mg pravastatine *versus* 80 mg atorvastatine) (33).

Il apparaît cependant évident que l'effet n'est pas vraiment indépendant de la diminution de cholestérolémie obtenue sous traitement. Dans l'étude "HPS" (11), il ne semble pas exister de seuil en dessous duquel il n'y a plus de profit, du moins chez les patients à risque recrutés dans cet essai, à abaisser le cholestérol (27). De plus, comme nous l'avons discuté récemment à propos des résultats de l'étude "ALLHAT-LLT" (34), la différence de cholestérolémie totale (9,6 %) et LDL (16,7 %) entre le groupe traité par pravastatine 40 mg et le groupe traité "conventionnellement" (y compris éventuellement avec une statine) n'a permis d'obtenir qu'une RRR de maladies cardio-vasculaires relativement faible et non significative de 9 %. Ce résultat décevant contraste avec les résultats remarquables obtenus avec la même dose de 40 mg de pravastatine

dans les essais cliniques “CARE” (21), “LIPID” (22) et “WOSCOPS” (25), études où les différences entre les cholestérolémies des groupes sous pravastatine et sous placebo étaient plus marquées. Cette comparaison intéressante démontre donc bien qu'au-delà des effets dits pléiotropes des statines (14, 15), il convient d'obtenir une diminution suffisante de la cholestérolémie pour mettre en évidence l'effet protecteur cardio-vasculaire escompté.

PEUT-ON SE PASSER DE LA MESURE DE LA CHOLESTÉROLÉMIE ?

La mesure de la cholestérolémie peut apporter deux grands types d'information : tout d'abord, aider à détecter les sujets à haut risque chez lesquels il convient d'instaurer un traitement par statine (3, 4, 35, 36), ensuite, vérifier l'efficacité de l'intervention pharmacologique par un critère intermédiaire aisé à contrôler par un simple dosage biologique (6, 37). Par ailleurs, le contrôle du profil lipidique, avant et sous traitement, peut offrir des informations complémentaires intéressantes, non seulement quant au cholestérol total ou LDL, mais aussi quant aux triglycérides et au taux de cholestérol HDL abaissé, susceptibles de conduire à des approches pharmacologiques alternatives (19). Même si la maladie athéromateuse est un continuum, il est, sans doute, plus simple de distinguer deux situations, à savoir ce qu'il est convenu d'appeler la prévention “secondaire” et la prévention “primaire”, telles que décrites ci-dessus.

1) PRÉVENTION SECONDAIRE

Tous les patients ayant déjà présenté une manifestation clinique de la maladie athéromateuse sont, par définition, à haut risque de récurrence (12). Les essais cliniques ont montré une efficacité chez des sujets ayant des taux de cholestérol total aussi bas que 135 mg/dl et des taux de cholestérol LDL voisins de 100 mg/dl. Il n'est donc guère utile d'imposer une mesure de cholestérolémie chez ces sujets pour décider de l'intervention pharmacologique qui devrait être instaurée chez tout un chacun, sauf peut-être chez les rares sujets qui auraient des taux de LDL cholestérol < 100 mg/dl. Il pourrait cependant sembler logique d'avoir une valeur de départ pour pouvoir suivre l'efficacité du traitement médicamenteux et éventuellement adapter la posologie en conséquence. Là aussi, le débat est ouvert. En effet, mis à part l'étude “4S” où la dose de simvastatine pouvait être augmentée de 20 à 40 mg par jour en cas de diminution insuffisante de la cholestérolémie, tous les autres

essais d'intervention ont fait appel à une dose fixe de statine, à savoir 40 mg de simvastatine dans la “Heart Protection Study” (11), 40 mg de pravastatine dans les études “CARE” (21), “LIPID” (22), “WOSCOPS” (25), 80 mg d'atorvastatine dans les études “AVERT”, “MIRACL” (23) et “ASCOT” et 80 mg de fluvastatine dans l'étude “LIPS” (24). Puisque ces études n'imposent pas de titration posologique en fonction de la réponse biologique, on peut donc proposer d'adopter les posologies utilisées dans ces études supports de la médecine factuelle, ce qui rendrait inutile tout ajustement posologique et donc tout contrôle de la cholestérolémie sous traitement. S'il est vrai que ces études n'ont généralement pas inclus la possibilité d'adapter la posologie en fonction des résultats biologiques, est-ce pour cela qu'il faut y renoncer aussi dans la pratique individuelle ? Il n'y a, en effet, pas d'étude analysant l'efficacité des statines, ayant suggéré que, en l'absence d'un effet significatif sur la cholestérolémie, on ait pu néanmoins diminuer significativement la mortalité coronarienne. De plus, renoncer à tout contrôle de la cholestérolémie est une attitude peut-être excessive au vu de l'importance de la problématique de la non-observance thérapeutique dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (37, 38). Un contrôle, ne fût-ce qu'occasionnel, de la cholestérolémie devrait, en effet, permettre de vérifier la bonne adhésion au traitement par statine et motiver les patients peu “compliance”.

2) PRÉVENTION PRIMAIRE

Les patients n'ayant jamais exprimé la maladie athéromateuse ne doivent être traités que s'ils ont un RCVA élevé, sinon le rendement de l'intervention pharmacologique (généralement appréciée par le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement cardio-vasculaire en 5 ans) est relativement faible (39).

En prévention primaire, il est incontestable que le dosage de la cholestérolémie, intégrée dans une échelle d'appréciation globale, permet d'aider au dépistage des sujets à haut risque comme l'ont montré de nombreuses études épidémiologiques, dont Framingham (17), “MRFIT” (18) et “PROCAM” (19). La mesure de la concentration de cholestérol total, et de ses sous-fractions LDL (LDL généralement calculé plutôt que mesuré) et HDL, doit donc être recommandée pour affiner l'estimation du risque chez tous les sujets qui présentent, par ailleurs, d'autres facteurs d'athérosclérose accélérée (3-5). Par ailleurs, la problématique de la non-observance thérapeutique est encore plus cruciale chez les sujets en prévention “pri-

maire”, par définition asymptomatiques et qui sont généralement moins sensibilisés aux dégâts de l'athérosclérose et à l'importance de sa prévention (37, 38).

CONCLUSIONS

Les études épidémiologiques et les essais d'intervention ont attiré l'attention sur l'importance du cholestérol en tant que facteur de risque cardio-vasculaire modifiable. Certains médecins et patients ont été tellement sensibilisés à ce facteur qu'ils en ont parfois oublié qu'il est crucial d'intégrer la valeur de la cholestérolémie dans un calcul du risque cardio-vasculaire absolu avant de décider d'une éventuelle intervention pharmacologique. Paradoxalement, au vu des données probantes actuelles de la littérature, le dosage du cholestérol ne paraît plus indispensable chez les sujets avec manifestation clinique d'athérosclérose (prévention “secondaire”), si ce n'est pour vérifier l'efficacité biologique de la statine et, plus particulièrement, l'observance thérapeutique. Force est cependant de reconnaître que, par rapport à toutes les dépenses engagées pour une personne qui a fait un problème cardio- ou cérébro-vasculaire, le contrôle occasionnel de la cholestérolémie ne représente qu'un surcoût dérisoire. Il paraît donc sans doute abusif de vouloir se passer systématiquement de tout contrôle du profil lipidique d'autant plus que ce dernier offre l'avantage de bien caractériser la dyslipidémie de départ et d'autoriser un suivi adapté, ce qui revêt une importance majeure, au moins chez certains patients. Au vu des données de la médecine factuelle, encore faut-il éviter que l'exigence d'un contrôle de la cholestérolémie ou de l'atteinte d'une valeur cible “idéale” prive le patient coronarien d'un traitement protecteur potentiellement très efficace.

Chez les sujets sans manifestation clinique cardio-vasculaire, le dosage du cholestérol doit être intégré dans un calcul de risque cardio-vasculaire global. La Task Force européenne de 1998 (3), relayée par le Belgian Lipid Club (4), et plus récemment le NCEP-ATP III américain (5), accordent une place de première importance au dosage du cholestérol total et au calcul du cholestérol LDL. D'autres privilégient plutôt le rapport cholestérol total sur cholestérol HDL, comme dans les “Joint British recommendations” (40). De nouvelles recommandations de la Task Force Européenne sont attendues avant fin 2003 (SCORE). Elles devraient préciser la place encore accordée au dosage du cholestérol (total, LDL et/ou HDL) dans l'importante problématique du dépistage et du suivi des personnes susceptibles

de bénéficier d'une protection cardio-vasculaire par les statines. Espérons que les nouveaux critères d'accès aux statines actuellement en discussion dans notre pays puissent, enfin, être en harmonie avec les recommandations internationales et en accord avec les nombreuses données récentes de la médecine factuelle.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
2. Scheen AJ, Rorive G, Kulbertus H.— Comment j'explore ... le risque coronarien individuel extrapolé à 10 ans. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 118-121.
3. Task Force Report.— Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*, 1998, **19**, 1434-1503.
4. Ducobu J, Scheen AJ.— Les recommandations du Belgian Lipid Club pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies : résumé pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 360-366.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. - Executive Summary of the 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). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
6. Scheen AJ.— Les statines : du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
7. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D.— Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol*, 1998, **81**, 582-587.
8. Heller FR.— Prevention of cardiovascular events by hypolipidemic therapy : evidence-based medicine criteria. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 299-301.
9. Kreisberg RA, Oberman A.— Lipids and atherosclerosis : lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 423-437.
10. Plutzky J, Ridker PM.— Statins for stroke : the second story ? *Circulation*, 2001, **103**, 348-350.
11. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
12. Smith SC, Blair SN, Bono RO, et al.— AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease : 2001 update. *Circulation*, 2001, **104**, 1577-1579.
13. Gotto AM, Grundy SM.— Lowering LDL cholesterol. Questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial data issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease. Ninth Council Meeting. *Circulation*, 1999, **99**, E1-E7.

14. Farmer JA.— Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep*, 2000, **2**, 208-217.
15. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
16. Scheen AJ.— De l'inapplicabilité de certaines recommandations thérapeutiques en pratique : l'exemple du remboursement des médicaments hypolipémiants en Belgique. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 260-264.
17. Anderson KM, Castelli WP, Levy DL.— Cholesterol and mortality : 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*, 1987, **257**, 2176-2180.
18. Stamler L, Wentworth D, Neaton JD.— Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous or graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT). *JAMA*, 1986, **256**, 2823-2828.
19. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A.— The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1998, Suppl M, M8-M14.
20. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.— The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1001-1009.
22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.— Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1349-1357.
23. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.— Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL Study : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 1711-1718.
24. Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, et al for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators.— Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **287**, 3215-3222.
25. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.— Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1301-1307.
26. Dows JR, Clearfield M, Weis S, et al.— Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, **279**, 1615-1622.
27. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
28. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, **288**, 2998-3007.
29. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators.— Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 1149-1158.
30. Grundy SM.— Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation*, 1998, **97**, 1436-1439.
31. Forrester JS, Bairey-Merz CN, Kaul S.— The aggressive low density lipoprotein lowering controversy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36**, 1419-1425.
32. Jacobson TA.— "The lower the better" in hypercholesterolemia therapy : a reliable clinical guideline ? *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 549-554.
33. Davidson MH.— Statin trials in progress : unanswered questions. *Curr Atheroscler Rep*, 2001, **3**, 9-13.
34. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. L'étude ALLHAT-LLT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 53-58.
35. Oliver MF, Pyörälä K, Shepherd J.— Evidence-based cardiology. Management of hyperlipidaemia. Why, when and how to treat. *Eur Heart J*, 1997, **18**, 371-375.
36. Buchwalder P-A, Vogt N, Dayer P.— A qui prescrire des statines ? *Med Hyg*, 1999, **57**, 785-792.
37. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique, problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
38. LaRosa JC.— Poor compliance : the hidden risk factor. *Curr Atheroscler Rep*, 2000, **2**, 1-4.
39. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipémiants : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.
40. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association.— Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice : summary. *BMJ*, 2000, **320**, 705-708.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.