

CIBLER LES DYSLIPIDÉMIES EN PRÉVENTION PRIMAIRE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

SCHEEN AJ (1), WALLEMACQ C (1)

RÉSUMÉ : La prévention des maladies cardiovasculaires reste un objectif prioritaire de santé publique. Cet article fait le point sur la prévention primaire, à savoir prévenir un premier événement chez des personnes considérées comme à risque. La première étape consiste à évaluer le niveau du risque (faible à modéré, élevé, très élevé), ce qui permet de fixer des objectifs thérapeutiques. C'est particulièrement le cas en ce qui concerne la prise en charge des dyslipidémies. Celles-ci sont considérées comme un facteur de risque coronarien majeur (en particulier l'augmentation du cholestérol LDL, ou encore mieux du non-HDL d'après les dernières recommandations). Ce facteur de risque est, en théorie, assez facilement modifiable avec les médicaments à notre disposition, mais reste insuffisamment contrôlé dans la pratique clinique. La seconde étape consiste à prescrire, en complément des mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique le plus adéquat, en général une statine correctement titrée et éventuellement combinée à de l'ézétimibe et/ou à de l'acide bempédoïque, pour atteindre les objectifs fixés. Il convient, enfin, de convaincre la personne à risque en lui expliquant le rapport bénéfices/risques du traitement proposé et de s'assurer qu'une bonne observance thérapeutique soit maintenue au long cours. En effet, comme la dyslipidémie est asymptomatique, la personne en prévention primaire a trop facilement tendance à négliger, voire abandonner, ce traitement, d'autant plus que les statines ont été largement (mais injustement) décriées par certains ces dernières années.

MOTS-CLÉS : Coronaropathie - Dyslipidémie athérogène - Hypercholestérolémie - Prévention cardiovasculaire primaire - Risque cardiovasculaire

TARGETING DYSLIPIDAEMIA IN PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

SUMMARY : Prevention of cardiovascular disease remains a key-objective from a health care point of view. The present article focuses on primary prevention, i.e. to prevent a first cardiovascular event among at-risk people. The first step is to evaluate the cardiovascular risk level (low to moderate, high, very high), which allows to fix target goals. It is especially the case regarding the management of dyslipidaemias. Lipid abnormalities are considered as a major coronary risk factor (especially, LDL or even better non-HDL cholesterol according to recent guidelines). Theoretically, it is quite easy to control this risk factor thanks to available lipid-lowering drugs, yet this goal remains insufficiently reached in clinical practice. The second step is to prescribe, in addition to life-style measures, the best pharmacological treatment. In most cases, it is a statin that should be well titrated, eventually combined with ezetimibe and/or bempedoic acid, to reach the set objectives. Finally, it is important to convince the at-risk individual by providing the valuable information regarding the benefits/risks ratio of the therapy and to verify a good drug compliance in the long run. Indeed, as dyslipidaemia is asymptomatic, people in primary prevention too easily tend to neglect (and eventually stop) the valuable therapy, also because statins have been widely (yet unfairly) criticized by some people in recent years.

KEYWORDS : Atherogenic dyslipidaemia - Cardiovascular primary prevention - Cardiovascular risk - Coronary artery disease - Hypercholesterolaemia

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent toujours une des causes principales de morbi-mortalité dans nos pays. Depuis une vingtaine d'années, on assiste à une diminution progressive grâce à une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), mais cette réduction a tendance à s'atténuer ces dernières années suite à un contrôle encore insuffisant de ces derniers (1). Ceux-ci sont très nombreux. On distingue classiquement les FRCV non modifiables (dont la génétique, l'ethnie, le sexe et l'âge) et les FRCV modifiables. Dans une optique de prévention, c'est évidemment ces derniers qu'il convient de cibler (2). Les principaux sont le tabagisme, l'hy-

pertension artérielle, le diabète sucré et les dyslipidémies. Plusieurs d'entre eux sont discutés dans d'autres articles de ce numéro thématique consacré à la médecine préventive. Le présent article sera dédié à la prise en charge des dyslipidémies pour la prévention primaire des maladies CV, en ciblant plus particulièrement les patients présentant un risque élevé et très élevé. La prévention secondaire est abordée dans un autre article par l'équipe de cardiologie (3). Pour optimiser son efficacité, la prise en charge doit cibler l'ensemble des FRCV. Cependant, il est reconnu que l'hypercholestérolémie représente un FRCV majeur, en particulier de coronaropathie. Par ailleurs, c'est sans doute le FRCV le plus facile à maîtriser au vu des médicaments remarquablement actifs dont dispose le corps médical actuellement (4). Cependant, une grande enquête multinationale européenne (DA VINCI) a montré que de nombreux patients en prévention primaire à haut ou très haut risque CV maintiennent des taux de cholestérol LDL («Low-Density Lipoprotein») ou LDL-C au-dessus des cibles recommandées en 2019

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(5). Ces résultats relativement décevants ont été confirmés dans une autre enquête (SANTORINI) sur plus de 9.000 personnes européennes. Elle a conclu que 80 % des patients à haut ou très haut risque n'atteignent pas les objectifs fixés en 2019 par l'ESC/EAS («European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society»). Les raisons principales sont une sous-estimation du risque CV par les praticiens et une sous-utilisation des combinaisons médicamenteuses par les patients (6).

CALCUL DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Le calcul du risque CV se base sur la table SCORE que nous avons déjà commentée dans un article de la revue il y a 20 ans ! (7). La première version intégrait quelques paramètres simples : le genre, l'âge, le niveau de cholestérol total, la valeur de pression artérielle systolique, l'existence d'un tabagisme ou non. Depuis lors, les grands principes sont restés identiques, mais diverses adaptations importantes ont été apportées dans le SCORE2 publié en 2021. Les adaptations visent à mieux cerner le risque CV en prévention primaire (8). Premièrement, SCORE2 prend en compte le risque de présenter une complication CV majeure dans les 10 ans au lieu de la mortalité totale (comme dans le SCORE initial). Cette modification permet d'avoir une meilleure estimation de l'ensemble du risque CV et, donc, de la charge globale liée aux maladies CV, à la fois pour le patient et pour la société. Deuxièmement, le paramètre lipidique considéré n'est plus le cholestérol total, mais bien le cholestérol non-HDL («High-Density Lipoprotein») qui reprend l'ensemble du cholestérol présent dans les lipoprotéines athérogènes dont le LDL-C (voir plus loin). Troisièmement, le seuil d'événements pour déterminer le niveau de risque est maintenant différent en fonction de

l'âge (Tableau I). Cette adaptation sera discutée et justifiée plus loin dans les chapitres consacrés aux populations jeune ou âgée.

Rappelons que la table SCORE2 ne concerne pas les patients en prévention secondaire (tous considérés comme à très haut risque CV) (3). Elle n'est pas applicable, non plus, aux sujets avec une comorbidité comme un diabète (notamment de type 2 : DT2), une maladie rénale chronique (MRC) ou encore une hypercholestérolémie familiale (HF) : populations spéciales qui, bien que n'ayant jamais présenté d'événement CV (prévention primaire), sont considérées à haut ou très haut risque indépendamment du niveau de SCORE2, comme discuté plus loin dans l'article (2).

Pour décider des cibles lipidiques, les individus ont d'abord été classés en quatre sous-groupes en fonction de leur niveau de risque : faible (< 1 %), modéré (entre ≥ 1 % et < 5 %), élevé (entre ≥ 5 % et < 10 %) et très élevé (≥ 10 %) (9). Dans les dernières recommandations de l'ESC publiées en 2021, la classification a été réduite à trois catégories de risque : faible à modéré, élevé et très élevé, avec des seuils ajustés pour l'âge (Tableau I) (2).

TYPES DE DYSLIPIDÉMIES

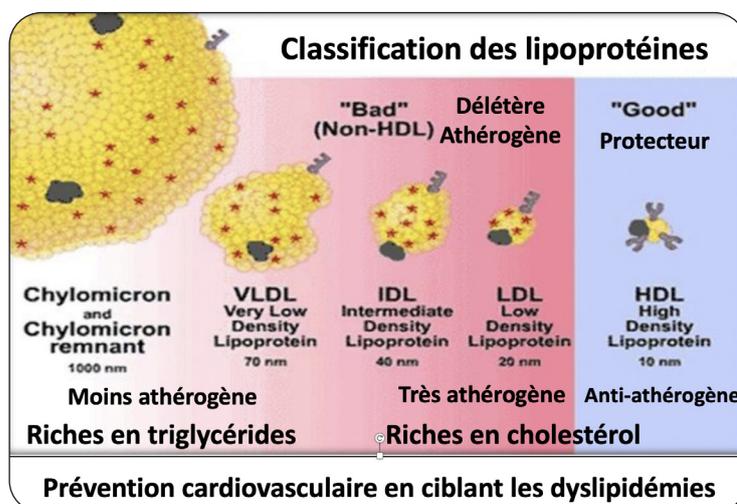
Les dyslipidémies comportent plusieurs phénotypes en fonction des lipoprotéines qui les composent (Figure 1). Les particules les plus athérogènes sont le LDL, le non-HDL et la lipoprotéine(a). Le cholestérol non-HDL englobe l'ensemble du cholestérol à l'exception du cholestérol HDL. La lipoprotéine(a) [Lp(a)] est constituée d'une particule LDL liée de manière covalente à une apolipoprotéine (a). Les LDL et la Lp(a) contiennent toutes les deux l'apolipoprotéine B (Apo-B), intervenant dans la pénétration du cholestérol dans la paroi artérielle.

Tableau I. Catégories de risque cardiovasculaire basées sur le SCORE2 et ajustées en fonction de l'âge chez des personnes apparemment saines. Adapté des références (2) et (8)

Catégories	Attitudes	< 50 ans	50-69 ans	≥ 70 ans	Objectif LDL-C
Risque CV faible à modéré	Traitement des FRCV non spécifiquement recommandé	< 2,5 %	< 5 %	< 7,5 %	< 70 mg/dL
Risque CV élevé	Traitement des FRCV devrait être considéré	2,5 à < 7,5 %	5 à < 10 %	7,5 à < 15 %	$\downarrow \geq 50$ % ET < 70 mg/dL
Risque CV très élevé	Traitement des FRCV généralement recommandé	$\geq 7,5$ %	≥ 10 %	≥ 15 %	$\downarrow \geq 50$ % ET < 55 mg/dL

CV : cardiovasculaire. FRCV : facteur de risque cardiovasculaire. LDL-C : cholestérol LDL (pour le non-HDL-C : ajouter 30 mg/dL pour les valeurs cibles)

Figure 1. Classification des lipoprotéines.



N'est pas reprise sur cette figure la lipoprotéine(a) ou Lp(a), qui est également associée à un risque accru d'athérothrombose.

CHOLESTÉROL LDL

Le LDL-C est le facteur lipidique qui a été le plus étudié en tant que facteur de risque d'athérothrombose (en particulier dans les artères coronaires), comme montré dans différentes études épidémiologiques à travers le monde, puis dans de grands essais d'intervention. De nombreux essais thérapeutiques d'abord avec des statines, puis avec des inhibiteurs de la PCSK9 («Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9»), ont démontré qu'abaisser la concentration de LDL-C réduit le risque CV, que ce soit les infarctus du myocarde ou les accidents cérébro-vasculaires ischémiques. La démonstration est évidente en prévention secondaire, mais elle a également été apportée en prévention primaire dans des populations à haut ou très haut risque. Au vu de l'ensemble de ces résultats et de la mise en évidence d'un effet dose-réponse, le concept «the lower, the better» a émergé (10).

En prévention primaire, l'objectif à atteindre dépend du niveau de risque des personnes considérées : plus le niveau de risque est estimé élevé par le calcul du SCORE2 (ou dans certaines populations spéciales), plus l'objectif en termes de LDL-C est strict (Tableau II). Cependant, les enquêtes européennes déjà mentionnées dans l'introduction, DA VINCI (5) et SANTORINI (6), ont montré que ces objectifs étaient loin d'être atteints en pratique clinique chez la majorité des patients à haut ou très haut risque CV.

Pour atteindre ces objectifs, la première étape, après les mesures diététiques évitant les graisses saturées, est l'introduction d'une statine. Ces médicaments, en inhibant l'enzyme HMG-CoA réductase dans le foie, bloque la synthèse du cholestérol dans les hépatocytes, ce qui conduit à augmenter l'expression des récepteurs aux LDL à la surface membranaire et à potentialiser la captation du LDL-C par les hépatocytes. Les statines sont classées selon leur puissance : puissance modérée (pravastatine, simvastatine), puissance forte (atorvastatine, rosuvastatine). Si le niveau de LDL-C n'est pas trop éloigné de l'objectif fixé, une statine de puissance modérée peut être suffisante. Dans le cas contraire, il est préférable de recourir à une statine plus puissante. Dans les deux cas, il existe un effet dose-réponse : en moyenne, un doublement de la dose de la statine permet une réduction supplémentaire de 6 % de la concentration de LDL-C. Une titration progressive est donc recommandée si nécessaire, tant que l'objectif n'est pas atteint (10). En cas d'échec, l'ajout d'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale de cholestérol, peut s'avérer utile (recommandation de classe I, niveau B) (2, 9), comme cela a été discuté dans un article récent (11). S'il existe une intolérance aux statines, de l'acide bempédoïque peut être prescrit comme alternative, en raison de sa meilleure tolérance musculaire (12) et de la démonstration de la réduction significative de 30 % des événements CV rapportés récemment en prévention primaire dans l'essai CLEAR Outcomes (hasard ratio [HR] 0,70, intervalle de confiance [IC] 95 %

Tableau II. Cibles de LDL-C recommandées en fonction du niveau de risque cardiovasculaire en prévention primaire. Adapté des références (2) et (9)

Niveau de risque	Populations spéciales	Objectif pour le LDL-C
Très élevé	SCORE2 \geq 10 % (*)	$\downarrow \geq$ 50 % ET $<$ 55 mg/dL
	Diabète avec atteinte d'organe sévère (DFGe $<$ 45 mL/min/1,73 m ² ou entre 45 et 59 avec μ A, ou présence d'une protéinurie $>$ 300 mg/g) ou au moins trois atteintes microvasculaires (**)	
	MRC : DFGe $<$ 30 mL/min/1.73 m ² ou entre 30 et 45 avec μ A	
	HF + 1 FRCV	
Élevé	SCORE2 \geq 5 % - $<$ 10 % (*)	$\downarrow \geq$ 50 % ET $<$ 70 mg/dL
	Diabète depuis $>$ 10 ans, mal contrôlé ou avec un autre FRCV et sans atteinte d'organe sévère	
	MRC : DFGe 30-44 mL/min/1.73 m ² sans μ A ou entre 45 et 59 avec μ A ou \geq 60 avec macroalbuminurie	
	HF sans autre FRCV	
Faible à modéré	SCORE2 $<$ 5 % (*)	$<$ 100 mg/dL
	Diabète depuis moins de 10 ans, bien contrôlé sans atteinte d'organe et sans autre FRCV	

(*) Risque estimé de présenter un événement CV majeur dans les 10 ans pour des personnes entre 50 et 69 ans (pour les autres catégories d'âge, voir le tableau I)

(**) Rétinopathie, microalbuminurie, neuropathie

NB : Diabète = diabète de type 2 ou diabète de type 1 chez patient âgé de plus de 40 ans; HF : hypercholestérolémie familiale (hétérozygote); FRCV : facteur de risque cardiovasculaire; LDL-C : cholestérol LDL (pour le non HDL-C : ajouter 30 mg/dL pour les valeurs cibles); μ A : microalbuminurie; MRC : maladie rénale chronique; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

0,55-0,89; $P = 0,002$) (13). Si l'objectif en LDL-C n'est pas atteint avec une statine plus ézétimibe, l'ajout de l'acide bempédoïque peut également être envisagé chez les personnes à haut/très haut risque (12). En prévention primaire, il n'y a pas d'indication de prescrire un inhibiteur de la PCSK9, sauf en cas d'HF démontrée si la combinaison d'une statine puissante à dose maximale tolérée et d'ézétimibe ne parvient pas à abaisser suffisamment la concentration de LDL-C (voir plus loin).

Une analyse Cochrane, datant de 2013 et comportant 18 essais pour un total de 56.934 participants en prévention primaire, a conclu qu'un traitement par statines réduit significativement la mortalité toutes causes (odds ratio ou OR 0,86, IC 95 % 0,79-0,94), les événements CV fatals et non fatals (risque ratio ou RR 0,75, IC 95 % 0,70-0,81), que ce soit les événements coronariens (RR 0,73, IC 95 % 0,67-0,80) ou cérébro-vasculaires (RR 0,78, IC 95 % 0,68-0,89), ainsi que le recours à des procédures de revascularisation (RR 0,62, IC 95 % 0,54-0,72) (14). Ces résultats ont été confirmés dans une revue systématique de 2022 reprenant 22 essais contrôlés *versus* placebo ($n = 90.624$) (15). Par

ailleurs, ce dernier travail a démontré la bonne sécurité d'emploi des statines, non seulement dans ces essais contrôlés, mais aussi dans trois grandes études observationnelles en prévention primaire ($n = 417.523$) (15). Le risque de présenter un diabète *de novo* sous statine reste très limité (statines à haute dose chez des personnes présentant des facteurs de risque comme une obésité ou déjà une dysglycémie modérée) et ce risque ne doit pas occulter le bénéfice CV des statines (16), en particulier chez les personnes avec un syndrome métabolique (17, 18).

CHOLESTÉROL NON-HDL

Depuis quelques années déjà, les experts accordent une place de plus en plus importante au cholestérol non-HDL («High-Density Lipoprotein»). Le non-HDL-C (paramètre facilement calculable en soustrayant la concentration de HDL-C à celle de la concentration de cholestérol total) rassemble toutes les particules athérogéniques, comprenant le LDL-C mais aussi les lipoprotéines contenant l'ApoB, incluant les VLDL («Very-Low Density Lipoprotein») riches en triglycérides et leurs «remnants» mais comportant aussi du cholestérol (19). Il existe

une excellente corrélation entre le taux de non-HDL-C et celui des apo-B (apoprotéines athérogènes). Le SCORE2 (8) et les dernières recommandations (2) prônent le calcul du non-HDL-C plutôt que la mesure (ou le calcul avec la formule de Friedewald) du LDL-C (20). Les valeurs cibles de non-HDL-C sont 30 mg/dl au-dessus des valeurs recommandées pour le LDL-C (21). Il a été proposé que le taux de non-HDL-C est plus performant que le taux de LDL-C pour caractériser le risque de maladie CV athéromateuse (22), mais ce paramètre éprouve des difficultés à être adopté par les praticiens habitués à utiliser le LDL-C comme cela avait été recommandé pendant de nombreuses années.

DYSLIPIDÉMIE ATHÉROGÈNE

La dyslipidémie athérogène a été popularisée dans les années 2000 au moment de la mise en exergue du syndrome métabolique. En effet, une concentration élevée de triglycérides, combinée à une concentration abaissée de HDL-C, fait partie intégrante de ce syndrome et contribue à accroître le risque CV, comme discuté dans un article récent de la revue (18). Le calcul du non-HDL-C, présenté dans le paragraphe précédent, intègre finalement cette dyslipidémie athérogène (tout en intégrant également la composante LDL-C).

Les statines ont peu d'effet sur les concentrations de triglycérides, mais elles sont efficaces pour réduire le non-HDL-C, paramètre mis à l'avant-plan dans SCORE2 (8) et dans les dernières recommandations de l'ESC (2), essentiellement par leur action spécifique marquée sur le LDL-C (23). La classe pharmacologique classiquement utilisée pour corriger l'hypertriglycémie est la classe des fibrates, en particulier le fénofibrate (24). Cependant, les essais cliniques réalisés (FIELD, ACCORD-LIPID) avec le fénofibrate n'ont pas été à même de montrer une réduction significative du critère d'évaluation CV primaire. Cet échec s'explique peut-être par une sélection imparfaite des sujets inclus dans ces études qui avaient recruté des patients avec un DT2, mais ne présentant pas nécessairement une hypertriglycémie avec HDL abaissé (23). L'échec pourrait aussi s'expliquer par le fait que, certes, les triglycérides (et les VLDL) baissent, mais que le LDL-C augmente (comme montré avec le pémafibrate) (25) et que, finalement, l'apo-B et le non-HDL-C ne diminuent pas (alors que ce sont les marqueurs les plus mis en avant pour expliquer le risque CV, comme cela vient d'être discuté). Au vu de l'absence de preuves apportées par la médecine factuelle, les fibrates ne sont pas recommandés en première

ligne pour la prévention primaire des maladies CV. Néanmoins, chez les patients qui sont à la cible en LDL-C, mais qui ont des triglycérides > 200 mg/dL, l'ajout d'un fibrate à une statine peut être envisagé (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence B) (2).

LIPOPROTÉINE (A)

La lipoprotéine (a) [Lp(a)] est considérée comme un FRCV indépendant de maladies CV et est essentiellement déterminée par la prédisposition génétique. Elle a été longtemps négligée en raison de l'absence de médicaments capables de réduire ses taux de façon marquée (26). Il est conseillé de la mesurer au moins une fois dans la vie pour identifier les patients à très haut risque. C'est le cas chez ceux avec une concentration de Lp(a) > 180 mg/dL puisque ceux-ci pourraient avoir un risque CV équivalent à celui des patients avec une HF hétérozygote. Il est conseillé de doser la Lp(a) chez les individus avec une histoire familiale de maladie CV précoce. Ce dosage est également intéressant pour éventuellement reclasser les patients avec un risque CV intermédiaire entre modéré et haut, ce qui pourrait les faire basculer dans le sous-groupe des patients à haut risque (recommandation IIa, niveau C) (9). On ne dispose pas encore de médicaments capables de réduire spécifiquement la concentration de Lp(a), mais plusieurs molécules sont en développement (petits ARN interférents [ARNsi] et oligonucléotides antisense anti-Lp(a) actuellement dans des essais de phase III).

POPULATIONS SPÉCIALES

PATIENTS AVEC HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (HF) HÉTÉROZYGOTE

Dans une enquête chez 3.202 individus, dont 77,6 % en prévention primaire, recrutés dans un registre français d'HF hétérozygote (REFER-CHOL) (27), l'incidence d'événements CV a été de 19 pour 1.000 patients.années en prévention primaire (*versus* 43 en prévention secondaire). En prévention primaire, 41 % n'étaient pas traités avec un hypocholestérolémiant (*versus* 20 % en prévention secondaire) et 15 % seulement étaient traités avec une statine de haute intensité (*versus* 45 % en prévention secondaire). Les auteurs concluent que l'incidence des événements CV reste élevée dans cette population en raison d'une prise en charge largement imparfaite, notamment en prévention primaire où le risque de HF est généralement sous-estimé (27).

Selon les dernières recommandations, en prévention primaire chez des personnes avec une HF hétérozygote, l'objectif est de diminuer la concentration de LDL-C d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de base et d'atteindre une concentration < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) chez les individus à haut risque et < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) chez les individus à très haut risque (recommandation de classe IIa, niveau C) (Tableau II) (2). S'il n'est pas possible d'atteindre cet objectif avec une combinaison d'une statine puissante titrée à la dose maximale tolérée et de l'ézétimibe, un traitement par un inhibiteur de la PCSK9 injectable peut être ajouté (remboursé en Belgique uniquement si le LDL-C reste > 100 mg/dL ou 2,5 mmol/L).

PERSONNES AVEC DIABÈTE

Le diabète, en particulier le DT2, est considéré comme un FRCV majeur (28-30). En 2023, un SCORE2 spécialement conçu pour les patients avec un DT2 a été proposé, le SCORE2-Diabetes (31). En plus des facteurs de risque classiques, il intègre des variables directement liées au diabète proprement dit : âge au moment du diagnostic du diabète, taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] (mais hélas pas la microalbuminurie, pourtant considérée comme un marqueur de risque bien démontré). Il reste cependant à voir si ce score, plus complexe, va réussir à s'implanter dans la pratique clinique.

Dans les recommandations de 2021, les patients avec DT2 sont classés en trois catégories de risque (Tableau II) : faible à modéré : diabète depuis moins de 10 ans, bien contrôlé sans atteinte d'organe et sans autre FRCV; élevé : patients ne remplissant pas les critères du risque modéré et sans atteinte d'organe sévère; très élevé : patients avec atteinte d'organe sévère (DFGe < 45 ml/min/1,73 m² ou entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² avec microalbuminurie, ou présence d'une protéinurie > 300 mg/g créatinine) ou encore au moins trois atteintes microvasculaires : microalbuminurie plus rétinopathie plus neuropathie (2).

Plusieurs études ont démontré que les statines, en prévention primaire, réduisent les événements CV majeurs dans la population avec un DT2. Ainsi, dans une revue systématique et méta-analyse de 2022, reprenant à la fois des essais contrôlés et des études observationnelles de cohortes, les statines sont associées à une réduction significative de 20 % du risque d'événements CV majeurs dans la population diabétique en prévention primaire (RR = 0,80, IC 95 % 0,69-0,94, P = 0,006),

que cela concerne les événements coronariens (-22 %) ou cérébrovasculaires (- 17 %) (32). Ces réductions relatives sont comparables à celles rapportées dans la population générale (10). Cependant, comme le risque de base est plus élevé chez les patients DT2, la réduction du risque absolu est plus importante dans cette population (ce qui conduit à un nombre plus bas de patients à traiter [NNT] pour éviter un événement CV).

Dans les recommandations 2023 de l'American Diabetes Association (28), une statine d'intensité modérée est recommandée chez les patients avec DT2 âgés de 40 à 75 ans en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques (recommandation de niveau A). Chez les patients plus jeunes (entre 20 et 39 ans), ce traitement peut également être envisagé (niveau C). Chez ceux âgés de plus de 75 ans, cette attitude peut également être considérée, mais après discussion avec le patient des avantages et des inconvénients (niveau C). À noter que si le patient diabétique âgé est déjà sous statine, cette dernière peut être poursuivie (niveau B). Enfin, chez les patients âgés de 40 à 75 ans mais à risque CV plus élevé en raison de la présence d'autres FRCV, il est recommandé d'utiliser une statine de puissance élevée pour abaisser le LDL-C d'au moins 50 % et atteindre un LDL-C < 70 mg/dL (niveau B), et, si ce n'est pas suffisant, d'ajouter de l'ézétimibe (niveau C) (28). S'il existe diverses recommandations pour la prise en charge des patients avec DT2 publiées par différentes sociétés scientifiques, globalement, les stratégies proposées sont comparables (33).

Les données disponibles concernant les patients avec un diabète de type 1 (DT1) sont beaucoup moins solides. Néanmoins, la Task Force ESC/EAS 2019 a inclus les patients avec un DT1 datant depuis plus de 20 ans dans le groupe à très haut risque tandis que ceux de moins de 35 ans avec un DT1 depuis moins de 10 ans et sans autre FRCV ont été intégrés dans le groupe à risque modéré (Tableau II) (9). Dans les dernières recommandations de 2021, les patients avec DT1 âgés de plus de 40 ans sont classés dans trois catégories de risque (modéré, élevé et très élevé), en prenant les mêmes critères que ceux pour les patients avec DT2 qui viennent d'être explicités (2). Cette proposition découle d'un risque CV significativement accru chez les patients DT1 de plus de 40 ans et donc, présentant généralement un DT1 de longue durée. D'autres modèles, comme le «LIFE-T1D model», ont été proposés récemment dans la population avec DT1 pour estimer plus précisément le risque CV à 10 ans et le risque de mortalité (34).

PERSONNES AVEC MALADIE RÉNALE CHRONIQUE (MRC)

La MRC est associée à une augmentation du risque CV (35). Elle est définie par la combinaison de deux paramètres, d'une part une diminution du DFGe, d'autre part la présence d'une microalbuminurie/protéinurie selon les critères de KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes») (35). Dans les recommandations de la Task Force ESC/EAS 2019, seule la diminution du DFGe est prise en compte pour définir le niveau du risque CV. Ainsi, sont considérés comme à haut risque les sujets avec un DFGe entre 30 et 59 mL/min/1,73 m² et à très haut risque ceux avec un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² (9). Mais la MRC ne se définit pas seulement par une réduction du DFGe, mais également par la présence d'une microalbuminurie qui accroît déjà le risque CV et, *a fortiori* encore davantage, s'il existe une macroalbuminurie (protéinurie). Ces patients, même si le DFGe reste conservé (sans doute provisoirement), doivent probablement être inclus dans le groupe à haut risque, voire à très haut risque, ce qui doit conduire à un renforcement des objectifs en termes de concentration de LDL-C ou de non-HDL-C, comme mentionné précédemment (36).

C'est ainsi que dans les recommandations de 2021 (2), le risque des patients avec MRC, sans diabète ni maladie CV, est évalué en fonction du DFGe et de la présence d'une albuminurie. Les patients sont considérés à haut risque si le DFGe est entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² sans microalbuminurie ou entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² avec microalbuminurie ou ≥ 60 mL/min/1,73 m² avec macroalbuminurie. Ils sont à très haut risque si le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m² ou entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² avec microalbuminurie (Tableau II) (2).

Une méta-analyse de la «Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration» a confirmé l'effet protecteur des statines chez les patients avec MRC. Elle suggère, cependant, une tendance à une moindre réduction du risque relatif de survenue d'événements CV majeurs avec la diminution du DFGe, avec peu d'effets démontrés chez les patients dialysés (37).

PERSONNES DE SEXE FÉMININ

Dans l'analyse Cochrane précitée (14), la protection offerte par les statines a été comparable chez les femmes et les hommes. Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse de 27 essais cliniques comportant un total de 174.000 participants. Elle a conclu qu'à niveau de risque CV équivalent, la protection prodiguée par les statines est comparable dans les deux

sexes (38). Les mêmes objectifs doivent donc être adoptés en fonction des différents niveaux de risque mentionnés préalablement. Il est reconnu que la population féminine est généralement moins bien traitée en ce qui concerne les FRCV, si bien qu'une plus grande attention doit être réservée à la prévention primaire des maladies CV chez les femmes, en particulier après la ménopause (39).

PERSONNES JEUNES

Le traitement de l'HF hétérozygote chez les jeunes a montré être associé à une réduction des événements CV. Cependant, en dehors de cette population particulière, on ne dispose pas d'études spécifiques dans la population pédiatrique (40). Comme la table SCORE initialement proposée faisait la part (trop) belle à l'âge (7), tous les individus < 50 ans étaient considérés comme à faible risque, en dehors des populations spéciales mentionnées plus loin. Dans SCORE2 (8), le seuil d'événements pour déterminer le niveau de risque est différent en fonction de l'âge avec un abaissement du seuil pour le haut risque à 2,5 % (au lieu de ≥ 5 % - < 10 %), avant l'âge de 50 ans de façon à éviter de sous-traiter les patients jeunes (mais ajustement sans doute encore imparfait chez ces jeunes personnes en raison d'un calcul du risque CV limité à 10 ans) (Tableau I). À noter qu'un algorithme alternatif a été proposé pour la population pédiatrique (41). Il prend en compte, comme facteurs de risque supplémentaires, un antécédent familial de coronaropathie précoce chez les apparentés du premier degré, un indice de masse corporelle élevé, le manque d'activité physique, une glycémie à jeun limite supérieure.

PERSONNES ÂGÉES

La proportion de patients âgés augmente dans nos sociétés si bien que plus de 80 % des individus qui décèdent d'une maladie CV sont âgés de plus de 65 ans, avec une progression particulièrement importante chez les patients âgés de plus de 85 ans (9). Il apparaît que l'utilisation de la première table SCORE était très imparfaite pour estimer le risque CV chez la personne âgée (7). Pour éviter cet écueil, SCORE2 a augmenté le seuil du haut risque de 5 % à 7,5 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans de façon à éviter de surtraiter médicalement les patients âgés (Tableau I) (8). Une table SCORE2-OP («SCORE2-Older Persons») a été proposée récemment pour estimer au mieux le risque CV chez les individus âgés de plus de 70 ans. Cette nouvelle version a été validée dans quatre régions géographiques (42).

Les études observationnelles ont montré que l'augmentation de la cholestérolémie est associée à un accroissement des événements coronariens quel que soit l'âge. Cependant, comme le risque coronarien absolu est plus élevé chez les sujets âgés, l'augmentation du risque absolu en relation avec une élévation de la cholestérolémie progresse avec l'âge. Pourtant, la prescription des statines diminue en fonction de l'âge dans la pratique clinique (9). Dans la méta-analyse de 28 essais cliniques réalisée par la CTT Collaboration chez 186.854 participants, 8 % (n = 14.483) avaient plus de 75 ans. Dans ce sous-groupe, les statines ont été associées à une réduction relative de 21 % des événements CV majeurs (risque relatif 0,79, IC 95 % 0,77-0,81) pour une diminution de 1,0 mmol/L du LDL-C, confirmant l'efficacité des statines dans cette population (43). Force est de reconnaître, cependant, que les données publiées en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 75 ans sont relativement limitées (9, 15). Il est généralement considéré que chez les patients déjà traités par statine, ce traitement peut être poursuivi au-delà de 75 ans après une analyse individuelle concertée du rapport bénéfices/risques (2, 9).

DÉCISION PARTAGÉE ET OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

Les statines ont fait l'objet de critiques diverses au cours de la dernière décennie, certains jetant le doute sur leur réelle efficacité et/ou mettant en avant leur mauvaise tolérance. Le risque de survenue d'un DT2 a déjà été mentionné, mais ne doit en rien occulter l'important bénéfice CV démontré avec cette classe pharmacologique (16). Des myalgies peuvent, certes, être observées sous statines (avec un effet dose-dépendant) mais, dans bien des cas, la relation causale ne peut être formellement démontrée, comme nous l'avons discuté précédemment (44). Chez les personnes à haut ou très haut risque, la balance bénéfices/risques est incontestablement favorable. C'est le cas au même titre que ce qui a été bien montré en prévention secondaire (3) et ce, même si le «rendement»(NNT pour éviter un événement CV majeur) de la thérapeutique hypocholestérolémiante est moins élevé en prévention primaire qu'en prévention secondaire. Il est important que le praticien explique les raisons de la prescription de la thérapie hypocholestérolémiante de façon à ce que le patient soit convaincu de son utilité et y adhère au long cours dans le cadre d'une décision partagée.

Comme la dyslipidémie ne donne, en principe, aucun symptôme, le patient en prévention primaire peut avoir tendance à négliger la prise quotidienne de la médication hypolipémiante, voire à interrompre le traitement prescrit. Si le LDL-C (ou le non-HDL-C) n'est pas bien contrôlé, ou *a fortiori* n'est plus bien maîtrisé alors qu'il l'avait été au début du traitement, la première hypothèse à envisager est un arrêt intempestif de la médication (45). Cette éventualité doit être évaluée régulièrement et, si nécessaire, rediscutée avec le patient.

CONCLUSION

La prévention primaire des maladies CV reste un objectif majeur de santé publique au vu de la toujours forte prévalence de ces maladies dans nos populations et du contrôle encore largement imparfait des FRCV dits modifiables, notamment les dyslipidémies et, en particulier, l'hypercholestérolémie LDL et non-HDL. Cet échec est d'autant plus regrettable que ce FRCV est, en théorie, le plus facilement contrôlable à la condition de prescrire les bons médicaments, à la bonne dose, tout en veillant à une bonne adhésion au traitement au long cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Woodruff RC, Tong X, Khan SS, et al. Trends in cardiovascular disease mortality rates and excess deaths, 2010-2022. *Am J Prev Med* 2023; **Nov 14**:S0749-3797(23)00465-8.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227-337.
3. Moonen M, Petitjean H, Lancellotti P. Prévention secondaire des maladies cardiovasculaires : cibler l'ensemble des facteurs de risque. *Rev Med Liege* 2024;**79**:379-84.
4. Wallemacq C, Paquot N. Une décennie d'avancées dans la prise en charge des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2020;**75**: 386-91.
5. Brandts J, Bray S, Villa G, et al. Optimal implementation of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines in patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease across Europe: a simulation based on the DA VINCI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;**31**:100665.
6. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;**29**:100624.
7. Scheen AJ. Comment j'explore ... le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans: de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liege* 2004;**59**:460-6.
8. SCORE Working Group ESC. Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439-54.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modifi-

- cation to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670-81.
 11. Scheen AJ, Wallemacq C, Lancellotti P. Comment je traite... Une hypercholestérolémie en première intention : statine seule ou combinaison ézétimibe-statine d'emblée ? *Rev Med Liege* 2024;**79**:202-207.
 12. Scheen AJ, Paquot N, Wallemacq C. L'acide bempédoïque (Nilemdo®, Nustendi®), nouveau médicament hypocholestérolémiant. *Rev Med Liege* 2022;**77**:124-31.
 13. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, et al. Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA* 2023;**330**:131-40.
 14. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**1**:CD004816.
 15. Chou R, Cantor A, Dana T, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022;**328**:754-71.
 16. Wallemacq C. Effet diabétogène des statines : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1454-7.
 17. Scheen AJ. Does the metabolic syndrome help to select patients requiring high statin dose? *Lancet* 2006;**368**:893-4.
 18. Scheen AJ, Luyckx FH, Esser N, et al. Ne pas négliger le syndrome métabolique. *Rev Med Liege* 2024;**79**:191-4.
 19. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;**32**:1345-61.
 20. Raja V, Aguiar C, Alsayed N, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis* 2023;**383**:117312.
 21. Luo Y, Peng D. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk: focus on non-high-density lipoprotein cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2023;**28**:10742484231189597.
 22. Wadstrom BN, Wulff AB, Pedersen KM, et al. Do triglyceride-rich lipoproteins equal low-density lipoproteins in risk of ASCVD ? *Curr Atheroscler Rep* 2023;**25**:795-803.
 23. Scheen AJ, Wallemacq C, De Flines J, et al. Prise en charge d'une hypertriglycéridémie. *Rev Med Liege* 2019;**74**:167-72.
 24. Ducobu J, Scheen AJ, Legat P, et al. Place des fibrates dans le traitement de patients avec une dyslipidémie athérogène. *Rev Med Liege* 2009;**64**:512-8.
 25. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;**387**:1923-34.
 26. Pirillo A, Casula M, Catapano AL. European guidelines for the treatment of dyslipidaemias: New concepts and future challenges. *Pharmacol Res* 2023;**196**:106936.
 27. Ferrières J, Farnier M, Bruckert E, et al. Burden of cardiovascular disease in a large contemporary cohort of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Plus* 2002;**50**:17-24.
 28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;**46**:S158-S90.
 29. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;**145**:e722-e59.
 30. Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 E.S.C Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;**44**:4043-140.
 31. SCORE2-Diabetes Working Group E.S.C. Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;**44**:2544-56.
 32. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Statin use and the risk of CVD events, stroke, and all-cause mortality in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;**32**:2470-82.
 33. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, et al. Guidelines for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1849-57.
 34. Helmink MAG, Hageman SHJ, Eliasson B, et al. Lifetime and 10-year cardiovascular risk prediction in individuals with type 1 diabetes: The LIFE-T1D model. *Diabetes Obes Metab* 2024; Mar 8. doi: 10.1111/dom.15531.
 35. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;**80**:572-86.
 36. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R, et al. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Clin Kidney J* 2023;**16**:403-7.
 37. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:829-39.
 38. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397-405.
 39. Gray MP, Vogel B, Mehran R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in women. *Climacteric* 2024;**27**:104-12.
 40. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e603-e34.
 41. Kim GK, Yee JK, Bansal N. Algorithms for treating dyslipidemia in youth. *Curr Atheroscler Rep* 2023;**25**:495-507.
 42. Score OP working group, E. S. C. Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455-67.
 43. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;**393**:407-15.
 44. Scheen AJ. Un dilemme fréquent en médecine : association fortuite ou relation causale ? *Rev Med Liege* 2023;**78**:173-8.
 45. Radermecker RP, Scheen AJ. Comment optimiser le traitement hypolipémiant : ne pas oublier la problématique du défaut d'observance. *Rev Med Liege* 2010;**65**:311-7.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be