

BILLET DU MOIS

Le changement, c'est enfin maintenant...

Certains médecins vont être contrits, d'autres déboussolés, d'autres encore vont voir un monde s'écrouler. Enfin, d'autres, dont je fais partie, vont juger que la logique triomphe enfin... Pourquoi ?

Parce qu'en novembre 2013, l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology* ont publié des recommandations pour la prise en charge de "l'hypercholestérolémie" où **les cibles de LDL ont disparu** et donc où **seule compte l'évaluation du risque cardiovasculaire (CV)**. Vous avez bien lu, il n'y a plus de valeur absolue de LDL à obtenir, finis les 0,70 g/L, les 1 g/L... aussi arbitraires que potentiellement dangereux en l'état actuel des connaissances. Plus encore, en matière de changement assumé, **un seul traitement doit être utilisé, les statines**, rien que les statines. Fini les fibrates, l'acide nicotinique, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, seuls comptent les traitements ayant démontré qu'ils apportent un bénéfice clinique. Quelle statine utiliser ? Dans le haut risque, celles qui permettent de diminuer le LDL d'au moins 50 % en valeur relative, dans le risque intermédiaire, celles qui permettent de diminuer le LDL de 30 à 50 % en valeur relative. Le LDL devient donc le marqueur de la dose de statine à utiliser.



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Pourquoi un tel changement ? Parce que la procédure d'élaboration des recommandations de pratique aux États-Unis a changé en 2011, afin de produire "*des recommandations de pratique clinique dans lesquelles nous pouvons croire*". Lorsque l'on connaît tous les biais sous-jacents à l'élaboration de recommandations de pratique, on peut juger le défi impossible. Toutefois, les Nord-Américains ont proposé plusieurs moyens pour s'approcher de cet objectif. Par exemple, en faisant en sorte que des recommandations répondent à des questions pertinentes de pratique clinique décidées préalablement. Par exemple, en faisant en sorte que les participants à des recommandations ne votent pas pour l'évaluation de certaines décisions si leurs conflits d'intérêts sont trop importants. Par exemple, en faisant en sorte que des méthodologistes indépendants participent à l'élaboration des recommandations et c'est peut-être là une des mesures majeures : les données sont analysées en fonction de leur validité, au-delà de raisonnements théoriques et abstraits, et surtout au-delà de la sélection partielle de données choisies en fonction de croyances préétablies, sélection qui conduit à ne pas prendre en compte la totalité des données disponibles lorsqu'elles invalident des croyances. Par exemple, en ne prenant en compte que des essais thérapeutiques et des méta-analyses de qualité, voire en refaisant les méta-analyses...

BILLET DU MOIS

Ce changement étant une rupture, une vraie, ces recommandations contiennent certaines phrases qui peuvent être cruelles vis-à-vis de paradigmes encore en cours, vis-à-vis d'une pensée dominante, vis-à-vis d'écoles et vis-à-vis de recommandations précédentes. Jugez-les donc...

Des phrases cruelles mais réalistes dans ce contexte

Ainsi, dans ces recommandations nord-américaines pour le traitement du cholestérol plasmatique (et non pas de l'hypercholestérolémie) **pour réduire le risque CV**, il est écrit, entre autres :

- *“Le panel d'expert a été incapable de trouver des preuves reposant sur des essais thérapeutiques contrôlés pour continuer à supporter l'obtention d'objectifs spécifiques de LDL et/ou de non HDL”* : n'est-il pas cruel de rappeler que toutes les recommandations précédentes indiquant une cible lipidique d'intervention ne reposaient donc sur aucun niveau de preuve satisfaisant alors même qu'elles ont parfois pu être gradées 1A ?
- *“Les autres traitements que les statines ne produisent pas une réduction acceptable du risque d'événements CV comparativement à leurs effets indésirables dans la prévention en routine du risque d'événements CV”* : n'est-il pas cruel de reconnaître que seules les statines justifient d'être utilisées et que les autres traitements des “dyslipidémies” ne garantissent pas un bénéfice qui soit supérieur à leur risque ?
- *“L'intensité appropriée du traitement par statine doit être utilisée pour réduire le risque d'événements CV chez ceux qui sont les plus à même d'en bénéficier”* : n'est-il pas cruel de reconnaître que ce qui compte c'est une dose de statine et non un objectif de LDL ?
- *“Des essais thérapeutiques comparant des stratégies alternatives (aux statines)*

Les recommandations nord-américaines de novembre 2013 pour “le traitement de la cholestérolémie afin de réduire le risque cardiovasculaire attribué à l'athérosclérose chez les adultes” proposent des stratégies validées comme pouvant réduire le risque cardiovasculaire et non des hypothèses et concepts formulés à partir de données incomplètes.

Les auteurs de ces recommandations indiquent qu'ils s'appuient sur des stratégies validées et ayant une pertinence clinique.

Probablement conscients de l'état d'esprit de leur texte, ils écrivent en préambule, presque pour s'excuser : *“Les membres du panel d'experts reconnaissent l'importante contribution apportée par des décennies d'études génétiques et biochimiques, d'études d'observation épidémiologique et écologique, d'études in vitro et chez l'animal qui ont permis d'associer les taux élevés de LDL cholestérol à un risque accru de maladie cardiovasculaire athéromatose. Ces études ont fourni le rationnel des essais thérapeutiques contrôlés, qui, en retour, ont démontré que la diminution des taux de cholestérol est associée à une réduction des événements athéromatose et, de ce fait, ont établi le rôle central des lipoprotéines dans la genèse de l'athérome et de ses complications, notamment en ce qui concerne le LDL.*

Toutes les stratégies pharmacologiques pour réduire le risque d'événements CV ont été passées en revue, notamment l'étude des cibles de cholestérol, l'évaluation du “le plus bas est le mieux” et les approches basées sur le niveau de risque. Malgré cela, 1 seule stratégie a été évaluée dans de multiples essais thérapeutiques contrôlés – l'utilisation de doses fixes de traitement réduisant le cholestérol afin de réduire le risque CV. Et, parce que la majorité des preuves provient des essais thérapeutiques faits avec les statines, le panel d'experts a centré son approche de façon appropriée sur les essais thérapeutiques faits avec les statines, pour proposer des recommandations reposant sur des preuves afin de réduire le risque CV. Nous reconnaissons que cela représente une rupture significative par rapport aux stratégies actuelles. Cela ne devrait pas être une surprise pour les cliniciens.”

sont nécessaires pour que de futures recommandations puissent les recommander avec un niveau de preuve garantissant une réduction optimale du risque d'événements CV, etc.” : n'est-il pas cruel de reconnaître que, tant que des essais thérapeutiques n'auront pas apporté la preuve d'un bénéfice clinique net, les autres traitements que les statines ne pourront être recommandés pour la prise en charge des “dyslipidémies” ou, en utilisant un langage plus approprié, pour réduire le risque CV ?

Que l'on comprenne bien ce nouveau mode de production de recommandations par un détail, parmi d'autres. Les médecins ont constaté que, progressivement, dans certaines recommandations et/ou publications et/ou communications est apparue la notion de “cholestérol non-HDL”. Ainsi, dans certaines recommandations il est indi-

qué qu'il faut atteindre une valeur donnée de cholestérol non-HDL qui pourrait même être plus pertinente que celle d'une cible de LDL, etc. Quelle est la valeur de cette proposition en pratique, c'est-à-dire en termes d'objectif validé comme utile pour le bénéfice clinique d'une prise en charge ? Les recommandations de novembre 2013 y répondent simplement : *“Nous n'avons identifié aucun essai thérapeutique chez des adultes avec une maladie cardiovasculaire rapportant la moyenne ou la médiane des valeurs de cholestérol non-HDL sous traitement”*. Exit le non-HDL, il est ramené à un élément de langage, une hypothèse, sans aucune preuve que son utilisation ait une pertinence clinique.

Que l'on comprenne bien aussi, ce que veulent dire les phrases répétées à de multiples reprises et sous différentes

formes dans ces recommandations et que nous n'hésitons pas aussi à répéter :

- il n'y a plus de cible de LDL cholestérol, et d'ailleurs on comprend explicitement qu'il n'aurait jamais dû y en avoir précédemment ;

- on ne parle plus de “lipides” ou de “dyslipidémie” mais de réduction du risque d'événements CV majeurs, **l'objectif est clinique et non pas physiopathologique** ;

- seules les statines ont un bénéfice clinique reconnu et sont à utiliser ;

- ce qui se discute c'est la dose de statine à utiliser, non pas pour atteindre une cible de LDL, mais pour obtenir une **réduction relative** du LDL, soit de 30 à 50 % chez les patients à risque intermédiaire, soit d'au moins 50 % chez les patients à plus haut risque dont ceux de prévention secondaire. Si le LDL fait ici son apparition, on comprend que ce n'est pas en tant que cible, mais comme le marqueur de la dose de statine à utiliser ;

- les autres traitements des “dyslipidémies”, en association ou en alternative aux statines, n'apportent pas de bénéfice clinique garanti, ce qui ne permet pas de les recommander, etc.

Le changement, le vrai

Enfin, enfin, enfin...

Enfin, des recommandations qui ne vont pas au-delà de ce qu'enseignent les essais thérapeutiques contrôlés et qui quittent un cadre de pratique de plus en plus absurde, celui des cibles de LDL, cibles purement arbitraires, sinon fantaisistes puisque selon les recommandations elles variaient pour une même population de 1 g/L à 0,7 g/L en passant par 0,8 g/L.

Si ces cibles sont absurdes, parce que rien ne les valide, en l'état actuel des données acquises de la science elles peuvent apparaître comme une attitude dangereuse. En effet, prenons un exemple où l'objectif de LDL est d'1 g/L.

Chez les patients n'atteignant pas cet objectif sous forte dose de statines, vouloir se conformer aux recommandations pour atteindre une telle cible suppose d'associer un autre traitement diminuant le LDL. Or, lorsque de telles recommandations avaient été produites, aucun bénéfice n'avait jamais été démontré concernant l'association d'un autre hypolipémiant à une statine. Cette recommandation ne reposait donc sur aucun niveau de preuve autre que celui d'un bénéfice supposé *a priori*. Et depuis, plusieurs études ont montré qu'associer un autre traitement à une statine n'apporte soit aucun bénéfice (études ACCORD et AIM HIGH), soit comporte un risque (étude ILLUMINATE où le LDL a diminué de 25 %, la mortalité totale a augmenté significativement de 58 %, le risque d'événements CV de 25 % et étude HPS 2 où il n'y a eu aucun bénéfice et une augmentation significative de très nombreux événements indésirables alors que le LDL avait diminué de 16 %). Vouloir atteindre une cible est donc inutile, voire dangereux.

Plus encore, supposons qu'un diabétique de type 2 ait eu un infarctus et que son LDL soit spontanément à 0,80 g/L. Suivre la recommandation du 1 g/L, voire d'un 0,80 g/L, conduit à ne pas lui proposer de statine. Or les méta-analyses ont montré qu'une diminution de moitié de cette valeur de LDL réduit de façon significative le risque d'événements CV majeurs de 22 %. Ne pas proposer de statine à ce patient dans le souhait de suivre une recommandation constitue donc une perte de chance.

Il était donc temps que les recommandations changent.

Et c'est tout un monde qui s'écroule...

Si les principes de la prise en charge deviennent aussi simples que l'évaluation d'un niveau de risque, puis prendre deux

décisions : 1) prescrire ou pas une statine et 2) en cas de prescription, choisir entre une forte dose ou une dose moyenne, c'est un pan entier de la lipidologie qui s'écroule puisque les valeurs des paramètres lipidiques ne sont plus des cibles. Mais c'est aussi un pan entier de la pharmacopée qui s'écroule, puisque seules les statines comptent, les autres traitements n'ayant pas un niveau de preuve leur garantissant un rapport bénéfice-risque tel qu'ils peuvent être recommandés.

En faisant un tel choix, ces recommandations rendent compte de la valeur relative sinon inutile de milliers de publications et communications qui, de fait, n'avaient pas de retombées pour la médecine praticienne, médecine qui doit permettre de prendre des mesures efficaces à réduire le risque cardiovasculaire en reposant sur des preuves et non des hypothèses. Prenons un exemple de publication dont on peut douter de la pertinence : combien d'entre elles ont été faites pour montrer que l'atteinte des objectifs n'était pas idéale dans la pratique ? Et ce, alors que l'objectif lipidique n'avait lui-même pas de pertinence établie. Plus encore, les objectifs lipidiques ne servent-ils pas d'indicateur de qualité des soins pouvant conduire à rémunération dans certains systèmes de soin ? Quelle pertinence et quels errements... Ces recommandations pointent en effet du doigt le fait que l'indicateur choisi n'était pas valide, et que seule aurait dû être prise en compte la prescription ou non d'une statine.

Comme on le voit, ces recommandations risquent de ne pas être “comprises” car elles remettent en cause nombres d'idées reçues et de pratiques établies, parfois institutionnalisées. Nul doute qu'elles seront donc combattues et cela pour au moins deux raisons.

>>> La première est qu'elles remettent trop de choses en cause et notamment des pans entiers de raisonnements et de pratiques. Et la remise en cause est

BILLET DU MOIS

toujours difficile, elle ouvre la porte aux stratégies de résolution des dissonances cognitives. Une de ces stratégies consiste à dénigrer l'origine d'une remise en cause, et nul doute que l'on entende prochainement des remarques du type *"quand on regarde le panel d'experts, il n'y a pas beaucoup de lipidologues, laissons la science aux vrais experts..."*, voire du type *"c'est fait par des Américains pour des Américains"*, comme lorsqu'ont été publiés les résultats d'études sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause ou le résultat de l'étude ACCORD.

>>> La deuxième proviendra de ceux qui, en matière de santé, ne raisonnent qu'à partir d'un seul axe qui est un *a priori*: tout ce qui est dit et fait dans le domaine de la santé est le fruit d'un complot de l'industrie pharmaceutique. Ce sont donc des adversaires *a priori* des statines, et ils vont encore juger qu'une part trop belle est faite aux statines avec "encore" un élargissement potentiel de leurs prescriptions.

Mais les tenants de cette thèse vont devoir résoudre un paradoxe dans leur raisonnement: si des recommandations proposent d'utiliser largement les statines parce que cela servirait les intérêts de l'industrie pharmaceutique, il leur faudra expliquer pourquoi les autres traitements des paramètres lipidiques ne sont plus proposés, alors que certains ne sont pas encore disponibles sous forme de génériques et assurent des marges importantes. Et il faudra aussi expliquer pourquoi les statines sont promues alors que la plupart sont disponibles sous forme de génériques? Des esprits n'analysant les faits qu'en fonction de présupposés particuliers jugeront alors: mais bien sûr, c'est parce que les statines sont disponibles sous forme de génériques qu'elles sont maintenant proposées; ces recommandations ne sont pas faites dans l'intérêt de l'industrie mais de celui des systèmes de soins. Il leur restera à avancer d'autres explications aux para-

doxes de leur raisonnements: pourquoi alors que les fibrates sont aussi disponibles sous forme de génériques et sont moins chers, ils ne sont, eux, pas promus par ces recommandations? Pourquoi ce type de recommandation devrait tendre à augmenter les prescriptions d'un traitement, les statines?

Le courage du changement

Les membres du texte de recommandations sur la réduction du risque cardiovasculaires par un traitement du cholestérol ont fait un choix: soit continuer à utiliser des raisonnements révolus et non soutenus par des preuves, soit entrer dans la prise en compte de ce que les essais thérapeutiques nous ont enseigné.

Et ce choix, comme certains l'attendait, a enfin été fait, avec un certain courage et est assumé. Enfin...

Pourquoi un tel changement, si évident de fait?

Une partie des raisons de ce choix a été présentée dans les lignes précédentes, mais les médecins peuvent ne pas comprendre un élément particulier: pendant des années, deux types de figures ont été présentées et largement commentées pour soutenir le bien-fondé de la diminution du LDL. Un premier type montre la relation entre diminution du LDL et réduction du risque CV: plus la réduction absolue du LDL est importante, plus la réduction relative du risque CV l'est. Un deuxième type est celui montrant la relation entre une valeur absolue de LDL et l'incidence des événements CV: plus le LDL est bas, plus l'incidence des événements CV l'est aussi.

Y a-t-il eu un revirement? Non, car il y a d'autres façons de commenter ces figures que celles qui ont jusqu'ici été proposées. La première est que toutes les droites de

régression exposées n'ont été construites qu'à partir d'études faites avec des statines. Et donc, toute extrapolation de cette relation en faveur d'un bénéfice d'autres traitements que les statines est... une extrapolation et non la preuve *a priori* d'obtenir un bénéfice clinique. La deuxième est de comprendre que la diminution du LDL est proportionnelle à la dose de statine utilisée et qu'il est ainsi possible de conclure que l'importance de la diminution du LDL est le marqueur de l'augmentation de la dose de statine; par conséquent, plus la dose de statine utilisée est importante, plus la réduction du risque est importante. La troisième qui met en relation une valeur de LDL obtenue et une incidence d'événements CV n'est que la traduction du fait que le LDL est un marqueur de risque, comme l'est le HDL, y compris sous statine. Donc plus le LDL est bas, sous statine ou sans statine, plus le risque est bas... Mais, cette démonstration en matière thérapeutique n'est aujourd'hui valide qu'avec les statines.

Enfin, et surtout, quelle est la façon dont doit être interprété un essai thérapeutique ayant évalué une statine? Voyons-le au prisme de quelques exemples.

>>> Prenons un essai thérapeutique contrôlé simple: l'étude CARDS. Cet essai a évalué contre placebo, l'effet sur le risque d'événements CV majeurs, d'un traitement par de l'atorvastatine à 10 mg par jour chez des diabétiques de type 2. Cet essai thérapeutique contrôlé a montré que ce traitement réduit le risque d'infarctus du myocarde et aussi d'accident vasculaire cérébral. A-t-il pour autant indiqué que chez les diabétiques il faut proposer une statine au-delà d'une valeur de LDL afin de l'abaisser en-deçà d'une autre valeur? Dans l'absolu, cet essai montre qu'un traitement particulier est bénéfique chez ce type de patients et que le bénéfice est garanti par l'utilisation de ce traitement. Il ne permet pas d'établir une valeur de

LDL servant de seuil et/ou de cible d'intervention pour réduire le risque CV des diabétiques. Ce type de conclusion est une extrapolation des résultats de cet essai, pas une donnée établie.

>>> Prenons un autre essai thérapeutique contrôlé tout aussi simple : l'étude HPS. Cet essai, conduit chez 20 536 patients, a évalué l'effet d'une statine à posologie fixe, la simvastatine à 40 mg/j, contre placebo chez des patients à risque CV, quelle que soit la valeur du cholestérol total dès lors que celui-ci était supérieur à 1,35 g/L. Il a montré une diminution du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de la mortalité totale, indépendante de la valeur initiale du LDL. Cet essai a donc montré que chez des patients à risque CV, un traitement par une statine, que le LDL soit bas ou élevé, diminue le risque d'événements CV. Les statines sont donc des réducteurs de risque, indépendamment de la valeur de base du LDL. Cet essai n'a en aucune façon démontré qu'il existe un seuil et une cible d'intervention en termes de valeur absolue du LDL. Il a démontré qu'une diminution relative de 35 à 40 % du LDL avec une posologie fixe de statine réduit le risque d'événements CV majeurs de 24 % et la mortalité totale de 12 %.

>>> Prenons encore un essai, l'étude TNT. Cet essai a comparé chez des patients ayant une maladie coronaire stable un traitement par de l'atorvastatine à 10 mg/j à celui d'un traitement par de l'atorvastatine à 80 mg/j. Cet essai a montré que sous 80 mg/j, l'incidence des événements CV est significativement moindre que celle observée sous 10 mg/j. Là encore, deux analyses sont possibles : plus le LDL est bas, plus l'incidence des événements CV est réduite ou, plus la dose de statine est élevée, plus l'incidence des événements CV est réduite.

Comme plusieurs essais thérapeutiques conduits avec d'autres traitements que les statines n'ont pas permis de réduire le risque d'événements CV malgré une diminution du LDL, il est logique de

ne retenir comme conclusion actuellement valide que la suivante : plus la dose de statine est élevée, plus le risque d'événements CV diminue. Pourquoi donc extrapoler les résultats de ces essais uniquement à l'effet sur le LDL et postuler que cette observation sera reproduite avec d'autres traitements diminuant le LDL ?

On voit aussi les risques de proposer une telle analyse des études : si l'on n'a pas encore la certitude que c'est la diminution du LDL qui est le garant du bénéfice, aucun traitement diminuant le LDL ne peut se prévaloir *a priori* d'un bénéfice clinique potentiel, et donc tout traitement agissant sur les paramètres lipidiques doit apporter la preuve qu'il a aussi un effet sur le risque CV. Plus encore, tout aliment ou supplément alimentaire agissant sur le cholestérol ne peut se prévaloir de cette action pour laisser penser qu'il a un effet bénéfique sur le risque d'événement CV. Il doit au préalable le démontrer.

En pratique et dans cette nouvelle approche, que faire du LDL ?

Encore une retombée paradoxale de ces recommandations mais qui était déjà inscrite dans les résultats d'une étude comme HPS en... 2002 : si le LDL n'est plus un objectif du traitement, voire n'est plus nécessaire à l'indication du traitement par statine, faut-il faire encore des bilans lipidiques ? Plusieurs réponses sont possibles tout en étant complémentaires.

>>> En premier lieu, le LDL reste un marqueur du risque cardiovasculaire. C'est ce qu'ont montré les études d'observation épidémiologique. Ainsi, en dehors des situations de prévention secondaire et chez les patients à haut risque cardiovasculaire où l'indication de la statine repose sur le statut clinique du patient et non sur la valeur du LDL,

le LDL sert de marqueur dans l'évaluation du risque dans de nombreux autres cas. Il peut donc être un élément allant contribuer ou non à la prescription d'une statine. En ce sens, il n'est pas complètement "sorti du jeu" contrairement à ce qu'un regard rapide sur ces recommandations pourrait laisser entrevoir.

>>> En deuxième lieu, le LDL, en l'état actuel des connaissances, doit être reconnu non comme l'élément par lequel passe le bénéfice des statines mais comme l'indicateur de la dose de statine à utiliser. C'est ainsi que les recommandations proposent de diminuer le LDL soit de 50 %, c'est-à-dire d'utiliser une forte dose chez les patients à risque élevé, soit de le réduire de 30 à 50 %, c'est-à-dire utiliser une dose intermédiaire chez les patients à risque intermédiaire. Le LDL est le marqueur de la dose à utiliser.

>>> Enfin, une fois le traitement institué, le bilan lipidique conserve au moins deux utilités : apprécier le niveau de risque d'un patient sous statine, puisque le LDL reste un marqueur de risque, et évaluer l'observance au traitement par statine. Ainsi, un patient qui a un LDL à 2,20 g/l à l'état de base et qui reçoit une statine à forte dose, aura un LDL sous traitement à 1,10 g/l. Si à un des bilans de suivi, le LDL est à 1,80 g/l, quelques questions posées au patient permettront de savoir qu'il n'a pas pris sa statine dans les jours ou semaines précédant le bilan.

Ces recommandations en suggèrent une autre : quand un changement est nécessaire, sachons le proposer et l'assumer avec ses conséquences.

Conflits d'intérêts de l'auteur en rapport avec cet article : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : AstraZeneca, BMS, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France.