

Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

Olivier S. Descamps⁽¹⁾, Fabian Demeure⁽²⁾, Ann Mertens⁽³⁾, Ann Verhaegen⁽⁴⁾, Michel Langlois⁽⁵⁾, Caroline Wallemacq⁽⁶⁾, Ernst Rietzschel⁽⁷⁾ au nom du *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club*

Some novelties in the 2021 recommendations for the management of dyslipidemia in cardiovascular prevention

In terms of treatment decision-making for dyslipidemia, the new 2021 European recommendations for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases provide some nuances compared to the previous 2019 recommendations. These nuances notably concern the use of a new primary prevention risk assessment based on more recent epidemiological data and some changes in risk classification: the SCORE2. Changes include the use of non-HDL cholesterol rather than total cholesterol to estimate the risk, as well as a risk expressed as morbi-mortality rather than mortality alone as previously. Changes in risk thresholds to categorize patients as being at "very high", "high", or "low-to-moderate" risk also better identify younger patients who may benefit from cardiovascular prevention early enough to avoid cardiovascular problems that may occur in their 50s or 60s. Conversely, in elderly patients, the cardiovascular risk classification has been revised upwards so as not to treat these more drug-sensitive patients aggressively. The recommendations are also timely to better define the use of new molecules that have been introduced in Belgium during the year 2022.

KEY WORDS

Cholesterol, cardiovascular prevention, cardiovascular disease, guidelines, statins

En matière de décision thérapeutique pour les dyslipidémies, les nouvelles recommandations européennes 2021 pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) apportent quelques nuances par rapport à celles antérieures de 2019. Ces nuances portent notamment sur l'utilisation d'une nouvelle évaluation du risque en prévention primaire basée sur des données épidémiologiques plus contemporaines et quelques changements dans le classement du risque: le SCORE2. Parmi les changements, l'utilisation du taux de « cholestérol non-HDL » plutôt que le taux de cholestérol total pour estimer le risque ainsi qu'un risque exprimé en morbi-mortalité plutôt que mortalité seule comme préalablement. Des changements de seuils de risque pour catégoriser les patients en risque « très élevé », « élevé » ou « faible à modéré » permettent aussi de mieux identifier les patients jeunes susceptibles de bénéficier d'une prévention cardiovasculaire assez tôt que pour éviter des problèmes cardiovasculaires susceptibles de se produire dans leur cinquantaine ou soixantaine. Inversement chez les patients âgés, le classement du risque cardiovasculaire a été revu à la hausse pour ne pas traiter de manière agressive ces patients plus sensibles aux médicaments. Les recommandations arrivent également à point pour mieux positionner l'utilisation des nouvelles molécules qui sont arrivées en Belgique au cours de cette année 2022.

What is already known about this topic?

Cardiovascular diseases are still the leading cause of death in our populations and their prevention is of concern to everyone. However, the individual medical approach consists in identifying the patients most at risk who will require our full attention and, eventually, the prescription of treatments, such as lipid-lowering drugs.

Que savons-nous à ce propos ?

Les maladies cardiovasculaires continuent de représenter la cause principale de mortalité dans nos populations et leur prévention concernent tout un chacun. Toutefois, l'approche médicale individuelle est d'identifier les patients les plus à risque qui nécessiteront toute notre attention et, éventuellement, la prescription de traitement, tels que les médicaments hypolipémiants.

What does this article bring up for us?

- Several important new nuances have been introduced in the updated 2021 European recommendations to facilitate cardiovascular prevention and better integrate it into our daily practice.
- After screening for conditions that categorize patients as (very) high risk (history of cardiovascular diseases, diabetes, renal insufficiency, familial hypercholesterolemia), the use of the new SCORE2 (or SCORE2OP for patients aged 70 years and older) provides a more accurate estimation of the cardiovascular risk of these patients in primary prevention than the older SCORE or SCORE-Belgium table.
- The new recommendations also bring more common sense to the application of drug therapy, especially in elderly patients, and emphasize the importance of earlier detection and prevention in younger patients at risk of developing cardiovascular problems in their 60s.
- The new lipid-lowering treatments marketed in Belgium also find a place in these updated recommendations.

Que nous apporte cet article ?

- Les nouvelles recommandations européennes de 2021 ont introduit plusieurs nouvelles nuances importantes pour faciliter la prévention cardiovasculaire et mieux l'intégrer dans notre pratique quotidienne.
- Après avoir passé au crible les conditions qui catégorisent d'emblée les patients en risque (très) élevé (maladies cardiovasculaires dans les antécédents, diabète, insuffisance rénale, hypercholestérolémie familiale), l'utilisation du nouveau SCORE2 (ou SCORE2OP pour les patients de 70 ans et plus) permet une estimation plus correcte du risque cardiovasculaire de ces patients en prévention primaire que l'ancienne table SCORE ou SCORE-Belgique.
- Les nouvelles recommandations apportent également plus de bon sens dans l'application de traitement médicamenteux notamment chez des patients âgés et mettent également l'accent sur l'importance de la détection et la prévention plus précoces chez les patients plus jeunes susceptibles de développer des problèmes cardiovasculaires dans la soixantaine.
- Les nouveaux traitements hypolipémiants mis sur le marché en Belgique trouvent également une place dans ces nouvelles recommandations.

INTRODUCTION

En 2021, de nouvelles recommandations ont été formulées sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) par un groupe de travail de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Ce document assez long (78 pages) est disponible (1) en version électronique ou sous format de poche (www.escardio.org/guidelines). Nous les avons résumées dans le tableau de la figure 1.

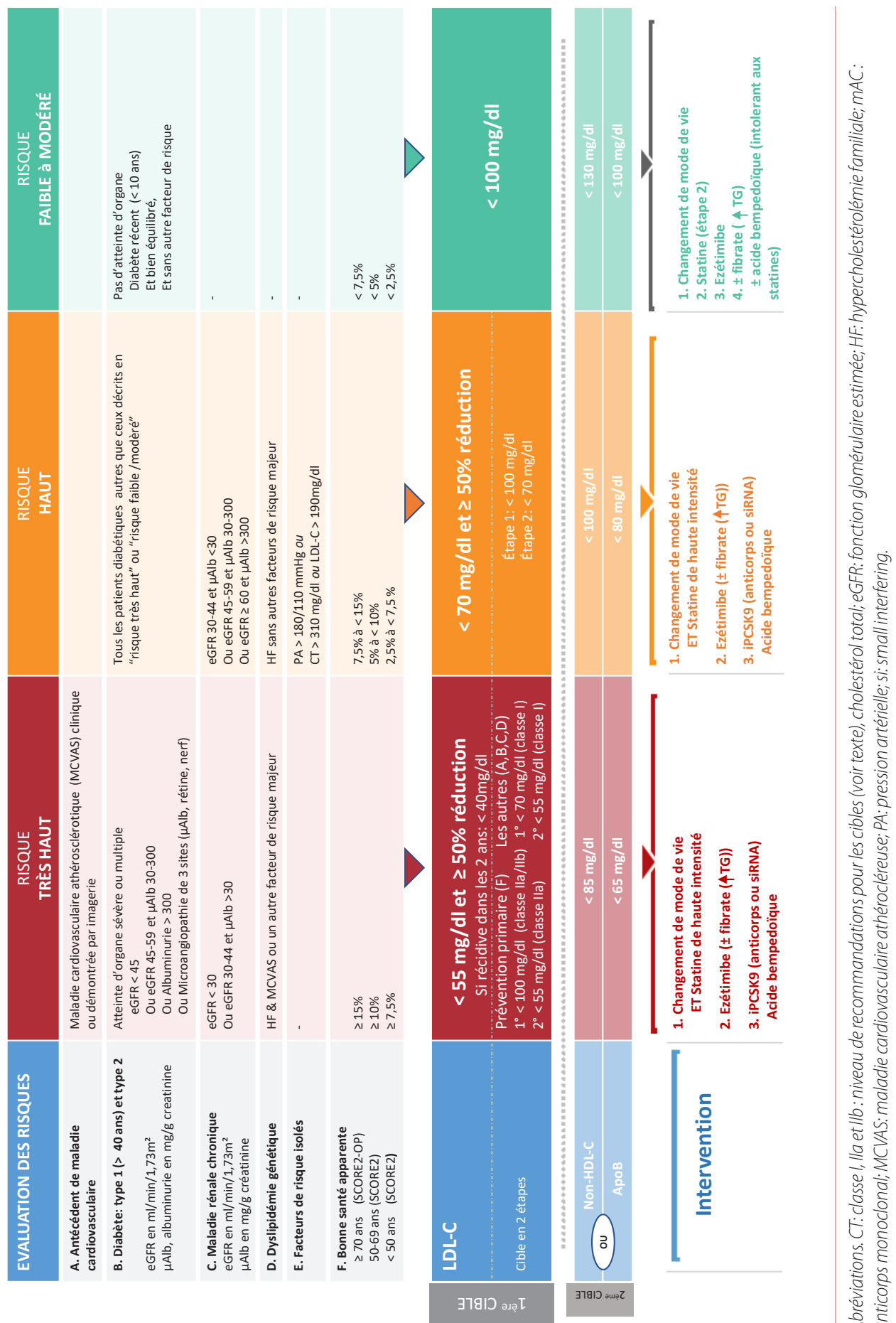
Comme dans les précédentes recommandations, le traitement des dyslipidémies pour la prévention des MCVA reste basé principalement sur une réduction des taux sanguins des lipoprotéines de basse densité (LDL) qui peut être estimée en mesurant le taux de cholestérol de ces LDL : le taux de cholestérol LDL (LDL-C). Le lien entre LDL et MCVA est en effet clairement considéré comme causal et les nombreuses études d'intervention randomisées et contrôlées ont démontré qu'une réduction de LDL-C s'accompagne d'une prévention des MCVA avec comme

règle de base que chaque réduction additionnelle de 40 mg/dL entraîne une réduction de $\pm 20\%$ des MCVA (2). Le niveau de réduction à atteindre (taux cible) est toutefois conditionné par la catégorisation du risque : plus élevé est le risque, plus importante doit être la réduction du LDL-C. D'où l'importance de bien estimer le risque de son patient, afin de lui permettre d'atteindre la réduction de LDL-C qui contribuera à réduire son risque cardiovasculaire de manière significative.

Bien que dans l'ensemble, les principes recommandés dans ce nouveau guide pour estimer ce risque restent dans les grandes lignes assez semblables à celles des précédentes recommandations (3) que nous avons résumées en 2020 (4), un certain nombre de points se sont toutefois ajoutés ou modifiés.

Avant d'aborder ces points, rappelons que les recommandations sont affectées d'un classement qui

FIGURE 1. Prise en charge du cholestérol LDL en prévention primaire



Abréviations. CT: classe I, IIa et IIb: niveau de recommandations pour les cibles (voir texte), cholestérol total; eGFR: fonction glomérulaire estimée; HF: hypercholestérolémie familiale; mAC: anticorps monoclonal; MCVAS: maladie cardiovasculaire athérocléreuse; PA: pression artérielle; si: small interfering.

Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

grade leur degré de certitude : celles de classe I sont basées sur des preuves et/ou un consensus sur lesquels tout le monde est d'accord de l'utilité/bénéfice; celles de classe II sont plus controversées et sont divisées en IIa où les preuves et/ou consensus sont en faveur de l'utilité/bénéfice alors qu'en classe IIb, il y a moins de preuves et/ou de consensus ; celles de classe III sont basées sur des preuves et/ou un consensus sur lesquels tout le monde est d'accord de l'absence d'utilité/bénéfice voir d'un effet délétère..

LES PATIENTS EN PREVENTION PRIMAIRE, LE SCORE2

La table d'estimation du risque cardiovasculaire, telle que la charte belge « SCORE » utilisée précédemment souffrait d'un certain nombre de défauts. Elle était basée sur des données épidémiologiques datant des années 1980 et n'estimait que le risque de mortalité cardiovasculaire. Or l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires a évolué avec notamment une moindre proportion de patients décédant lors d'un événement cardiovasculaire. Cette table avait également pour défaut de classer systématiquement les patients jeunes en classe de « bas risque » malgré parfois la présence de nombreux facteurs de risques, ce qui donnait l'impression qu'il ne fallait pas s'en inquiéter. À l'opposé, les patients âgés de plus de 65 ans présentaient tous un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, ce qui suggérait la nécessité de les traiter tous systématiquement par médicaments hypolipémiants.

Une nouvelle table d'évaluation du risque cardiovasculaire a été mise au point à partir de données épidémiologiques plus récentes (collectées dans de nombreux pays européens, ne comprenant malheureusement aucune donnée belge). Il existe aussi une version électronique (www.u-prevent.com). Cette évaluation que l'on appelle SCORE2, présente quelques nouvelles caractéristiques (5) (Figure 2). Pour la Belgique, la table SCORE2 recommandée correspond à celle des pays dits « à bas risque ». Bien qu'un essai de recalibration ait été tenté en tenant compte de nos données nationales, il apparaît que cette recalibration n'apporte que peu de reclassement, si bien qu'il a été décidé de recommander l'utilisation de la table SCORE2 des pays « à bas risque » (5).

Ci-dessous sont décrit quelques-uns des changements qu'apporte cette nouvelle charte SCORE2.

LE « NON-HDL CHOLESTÉROL » REMPLACE LE « CHOLESTÉROL TOTAL »

L'estimation du risque de MCVA par SCORE2 se fait à partir de la connaissance des facteurs de risque les plus importants que sont le sexe, l'âge, le tabagisme, la pression artérielle systolique, mais au lieu du taux de « cholestérol total », nous allons maintenant utiliser le taux de « cholestérol non-HDL » (Figure 2).

Le taux de « cholestérol non-HDL » se calcule facilement en soustrayant du taux de cholestérol total le taux de cholestérol HDL (Figure 3). Une fois que l'on a soustrait le taux circulant de cholestérol porté par les particules HDL (particules considérées comme neutres) du cholestérol total, le taux de cholestérol restant est celui porté par toutes les autres fractions lipoprotéiniques (liées à l'ApoB) : LDL et d'autres moins connues tels que VLDL, IDL, chylomicron remnants et lipoprotéine(a). Or toutes celles-ci sont justement des particules athérogènes. Ainsi le « cholestérol non-HDL » mesure l'intégralité du cholestérol athérogène circulant dans le sang.

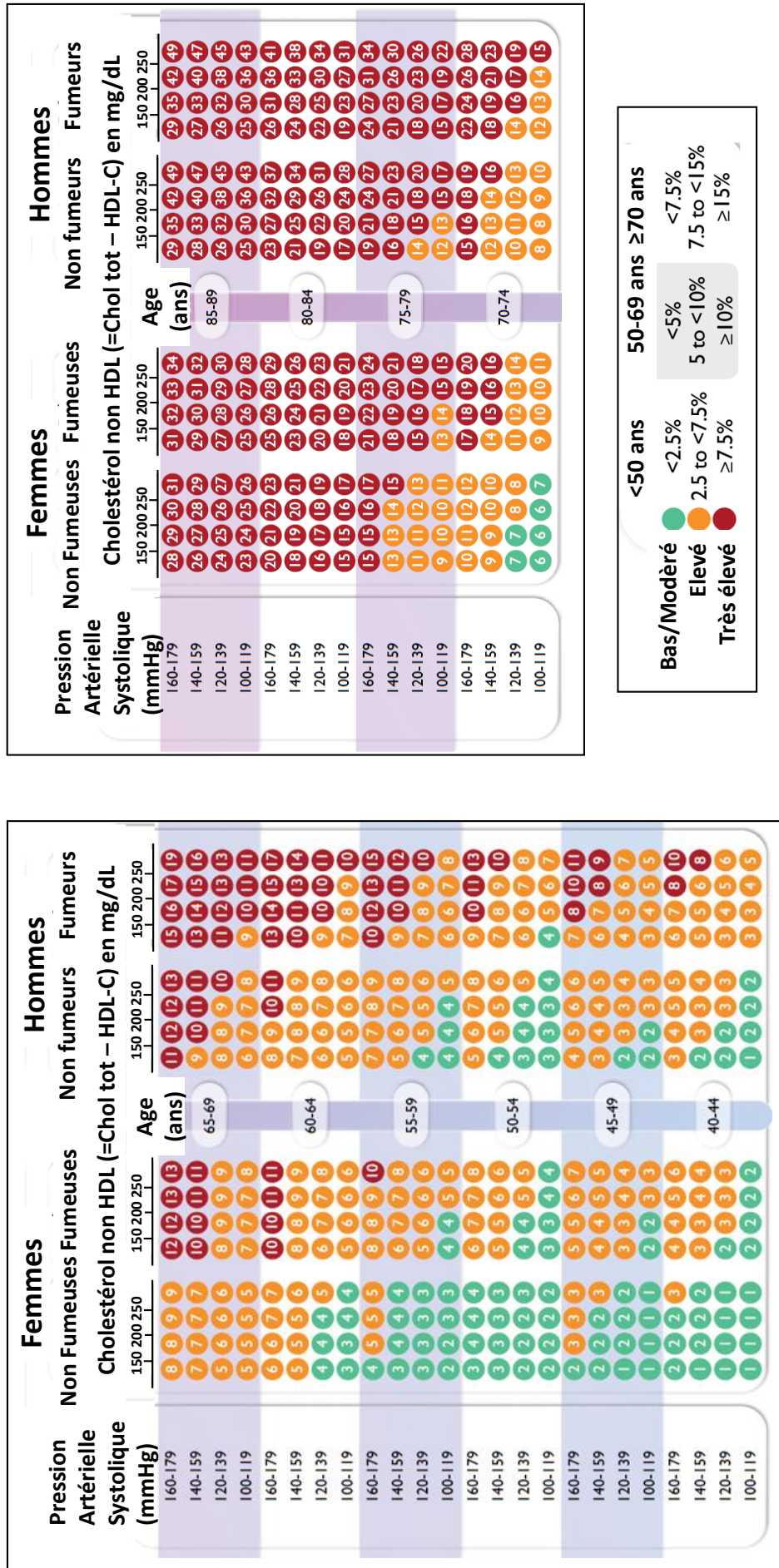
Il est maintenant bien établi que la fraction cholestérol HDL (HDL-C) représente une fraction plutôt neutre sur le plan causal des MCVA. De nombreuses études d'intervention (avec des médicaments tels que ceux de la classe des "statins" qui augmentaient parfois de 100% le taux de HDL-C), n'ont pas montré de bénéfices cardiovasculaires. De même, les études épidémiologiques génétiques ont également confirmé que le fait de porter des variants génétiques qui, depuis la naissance, augmentent le taux de cholestérol HDL, ne réduit pas le risque de développer durant sa vie une maladie cardiovasculaire. Des études récentes tendent même à montrer que des taux extrêmement élevés de HDL-C peuvent être associés à une plus grande mortalité.

Il était donc logique d'utiliser plutôt cette variable « cholestérol non-HDL », intégrant le cholestérol de toutes les particules causales dans le processus d'athérosclérose plutôt que le taux de cholestérol total qui contient par définition la fraction neutre des particules HDL. De plus, ceci nous épargne la nécessité de devoir utiliser des multiples basés sur le taux de cholestérol HDL pour corriger le risque obtenu à partir du cholestérol total, comme c'était nécessaire précédemment.

RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL, FATAL OU NON FATAL POUR LES DIX PROCHAINES ANNÉES

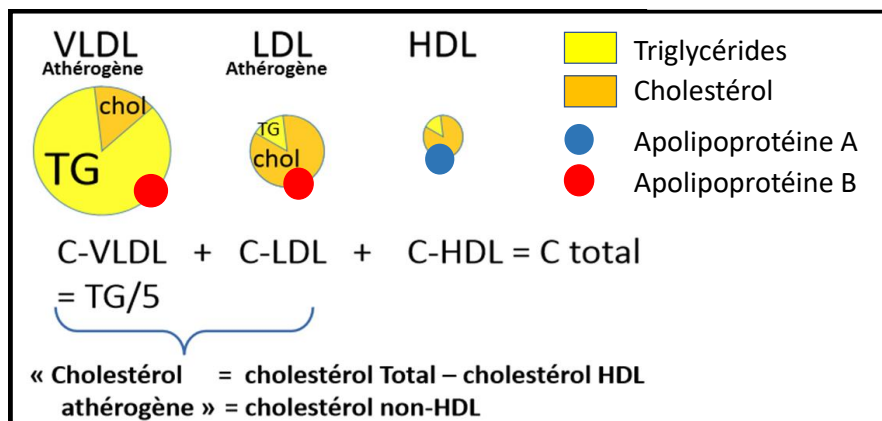
Le nouveau SCORE2 ne reflète plus seulement un pourcentage de risque limité aux événements cardiovasculaires fatals mais évalue maintenant le risque cardiovasculaire global, c'est à dire de faire un événement cardiovasculaire fatal ou non fatal dans les dix prochaines années.

FIGURE 2. Table SCORE 2 et SCORE2-OP pour la Belgique



Ces SCORES estiment le risque à 10 ans d'un premier événement cardiovasculaire (fatal et non-fatal). Ils s'appliquent aux personnes en bonne santé apparente sans athérosclérose établie, ni diabète, ni insuffisance rénale chronique, ni hypercholestérolémie familiale. Le SCORE2 s'applique pour les patients âgés entre 40 et 69 ans, tandis que le SCORE2-OP pour les patients de plus de 70 ans.

FIGURE 3. Notion de cholestérol non-HDL (non-HDL-C)



Ceci inclut donc, par exemple, le risque de souffrir d'un syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde) ou d'un accident vasculaire cérébral, de bénéficier d'une procédure de revascularisation coronarienne ou carotidienne ainsi que de décéder d'une des complications des maladies cardiovasculaires (mort subite, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque, etc.).

TROIS CATÉGORIES DE RISQUES À CLASSER SELON LE % DE RISQUE SCORE2 ET L'ÂGE

Deux autres changements importants dans la nouvelle évaluation du risque cardiovasculaire sont la classification du risque en 3 catégories plutôt que 4 et la définition de seuils de risque différents selon l'âge du patient (Figure 2).

Les catégories de risques sont actuellement « risque très élevé », « risque élevé » et « risque faible à modéré ». On réunit ainsi le risque « bas » et « modéré » dans une seule classe, en ce sens que l'attitude thérapeutique sera la même pour tous les patients de cette classe (voir plus loin).

Les seuils de risque pour catégoriser les patients sont maintenant dépendant de l'âge. Précédemment, tous les patients étaient classés en risques bas, modéré, élevé ou très élevé selon que le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans basé sur la charte SCORE belge montrait un pourcentage inférieur à 2% (risque bas), entre 2% et 5% (risque modéré), entre 5% et 10% (risque élevé) ou supérieur à 10% (risque très élevé) (Figure 2).

Les nouvelles recommandations proposent de garder ces seuils chez les patients d'âge moyen (50 à 69 ans) : risque « très élevé » à partir de 10%, risque « élevé » entre 5% et 10% et risque « faible à modéré » en dessous de 5%. Par contre, chez les patients âgés (≥ 70 ans), qui étaient auparavant presque tous considérés à risque élevé ou très élevé, les seuils de risques ont été rehaussés : $\geq 15\%$,

7,5 à $<15\%$ et $<7,5\%$ respectivement. À l'opposé, chez les patients plus jeunes (<50 ans), qui étaient auparavant presque tous considérés comme à faible risque, le seuil a été abaissé : $\geq 7,5\%$, 2,5 à $<7,5\%$ et $<2,5\%$ (Figures 1 et 2). Cela permet ainsi d'identifier et de prendre en charge plus intensivement les patients âgés qui se démarquent de manière importante par rapport aux autres du même âge et plus précocement les jeunes patients porteurs de facteurs de risque modifiables qui augmentent fortement leur risque à long terme.

SCORE2-OP POUR LES PERSONNES PLUS ÂGÉES

La charte SCORE-belge limitait son usage aux personnes de moins de 68 ans, ce qui laissait peu de possibilités pour calculer le risque cardiovasculaire chez des personnes plus âgées. Sur base des récentes données épidémiologiques européennes, une charte pour personnes âgées a été mise au point : SCORE2-OP (« SCORE 2 for Old Person ») (Figure 2). Il est possible maintenant d'estimer le risque cardiovasculaire d'une personne à partir de 70 ans et jusqu'à 90 ans.

LE RISQUE ÉVALUÉ PAR LE SCORE2 OU PAR L'ANCIENNE CHARTE SONT-ILS COMPARABLES ?

Etant donné que cette nouvelle classification fait intervenir de nombreux nouveaux éléments (nouvelles données épidémiologiques, classification du risque en fonction de l'âge, utilisation de nouvelles variables comme le cholestérol non-HDL), il y aura sans doute chez de nombreux patients une différence de classification du risque avec le nouveau SCORE2 comparé à la précédente charte belge.

Pour estimer l'importance de cette reclassification, nous avons comparé les estimations de risque cardiovasculaire

selon l'ancienne charte et la nouvelle dans différentes cohortes de patients.

Dans une première étude chez des patients en consultation de cardiologie (6), il s'avère que plus de la moitié des patients changent de catégories de risque entre la table SCORE-Belgique et le table SCORE2, majoritairement passant d'une catégorie de risque faible à modéré à risque élevé. Dans une autre étude (7) portant sur 2720 femmes et 3053 hommes présentant une circonférence abdominale élevée (≥ 80 cm chez les femmes, ≥ 94 cm chez les hommes ; un des indices de la présence d'un syndrome métabolique), 27% des 2177 femmes et 48% des 1747 hommes ayant un risque modéré selon l'ancienne table SCORE-Belgique devenait à risque élevé selon SCORE2.

il apparaît donc important de réévaluer le risque cardiovasculaire chez nos patients en se basant sur la nouvelle charte SCORE2 afin de corriger la prise en charge thérapeutique.

NUANCER LE RISQUE SCORE2 AVEC D'AUTRES FACTEURS

Dans les directives ESC de 2021, il est également recommandé de tenir compte d'autres facteurs qui ne sont pas inclus dans le modèle (le tableau 1 montre de tels

facteurs), mais qui peuvent nuancer l'évaluation du risque cardiovasculaire global. D'autres paramètres lipidiques tels que les triglycérides (TG) et la Lipoprotéine(a) [Lp(a)] influencent aussi ce risque global. Il est également recommandé de rechercher la présence d'athérosclérose subclinique chez les personnes se situant à la frontière de catégories de risque à l'aide d'un score calcique coronaire et/ou d'une échographie carotidienne à la recherche de plaque athérosclérotique ; ce résultat peut entraîner un reclassement du risque vers une catégorie de risque plus faible, plus élevée ou le maintien dans la catégorie de risque selon les résultats et donc avec des conséquences sur la prévention.

Aucun autre examen paraclinique n'est recommandé compte-tenu de leur faible valeur additionnelle sur la prédiction du risque ou lié aux données conflictuelles dans la littérature, comprenant et de manière non exhaustive, l'échocardiographie, l'électrocardiogramme d'effort, le complexe intima-média, le scanner coronaire (hors score calcique coronaire), l'index bras-cheville ou la rigidité artérielle (Tableau 1).

TABLEAU 1. Facteurs de risque supplémentaires à tenir compte pour nuancer le risque cardiovasculaire calculé sur base de SCORE2 ou SCORE2-OP

Facteurs de risque supplémentaires	Multiplicateurs que l'on peut utiliser pour nuancer le risque estimé par SCORE2(-OP)
Stress psycho-social	X1.2 à x2
Ethnicité : Asie du Sud	X1.3 pour indien et bangladais et x1.7 pakistanais
Autres pays d'Asie	X1.1
Caraïbe noirs	X0.85
Africains noirs et chinois	X0.7
Précarité sociale	X1.76
BPCO	X2 à x3
Polyarthrite rhumatoïde	X1.5
Maladies inflammatoires intestinales (IBD)	X1.2
Psoriasis ou spondylarthrite ankylosante	(majoré mais sans facteur applicable)
VIH	Dépendant de la charge virale (jusqu'à x2)
Migraines (surtout avec aura)	X2 pour AVC et x1.5 pour maladie coronaire
Syndrome d'apnées du sommeil	(majoré mais sans facteur applicable)
Maladie mentale	(majoré mais sans facteur applicable)
Stéato-hépatite non alcoolique	Multipl. facteurs de risque à rechercher

Certains de ces facteurs de risques sont associés à un multiplicateur, par lequel on peut multiplier le score estimé.

QUI SONT LES PATIENTS À RISQUE CARDIOVASCULAIRE ÉLEVÉ OU TRÈS ÉLEVÉ ?

Outre les patients qui présentent un risque SCORE2 élevé ou très élevé, il y a bien sûr les patients identifiables par leur histoire clinique souffrant d'une maladie particulière (Figure 1). Voyons ci-dessous quelques remarques sur certaines de ces catégories

HISTOIRE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES OU IMAGERIE INQUIÉTANTE

L'existence d'une MCVA établie (cliniquement ou sans équivoque en imagerie) doit catégoriser le patient comme « très haut risque » cardiovasculaire en l'absence d'une prise en charge des facteurs de risque. Une MCVA clinique est considérée en cas d'infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, revascularisation artérielle (coronaire ou périphérique), AVC/AIT, anévrisme aortique et maladie artérielle périphérique. En l'absence d'une maladie symptomatique, la présence d'une sténose significative ($\geq 50\%$) en coronarographie, scanner coronaire ou échodoppler carotidien est également à considérer comme une MCVA et classe donc le patient comme « très haut risque ».

Pour ces patients, une approche en 2 étapes est proposée (Figure 1). Lors de la première étape, outre l'arrêt du tabac et la nécessité de cibler une pression artérielle systolique < 160 mmHg (identique à la prévention primaire), une cible de LDL < 70 mg/dL et une baisse de 50% par rapport au LDL avant traitement sont fortement recommandées (Classe I). Ensuite, le passage à l'étape 2 est mandaté ou doit être évaluée (Classe I) l'intensification du traitement pour atteindre la cible de LDL < 55 mg/dL comme déjà décrit en 2019 et ce en évaluant la fragilité/les comorbidités et en discutant des préférences du patient.

L'utilisation d'outils pour évaluer le risque résiduel est proposé comme le score de risque SMART (*Secondary Manifestations of Arterial Disease*) ou le modèle de risque EUROASPIRE (disponible sur le site de l'ESC). Si le risque résiduel reste élevé, l'utilisation de nouvelles thérapies dont le bénéfice est moins prouvé peut être proposé, comme la bithérapie anti-agrégant, l'icosapenthyll ethyl (VASCEPA® Amarin – non commercialisé actuellement en Belgique) ou la colchicine.

DIABÈTE

La classification antérieure qui intégrait la présence ou non d'atteinte d'organe cible et de nombreux chiffres à propos de l'âge d'apparition du diabète, de la durée du diabète et du nombre de facteurs concomitants de risque, avait été critiquée parce le support épidémiologique faisait

parfois défaut mais aussi, parce que sa mémorisation était compliquée.

L'estimation du risque cardiovasculaire s'est maintenant considérablement simplifiée (Figure 1). Il suffit de penser à 3 catégories avec les deux extrêmes suivants. D'une part les patients diabétiques qui présentent des lésions d'organes (y compris cardiovasculaires, ainsi que d'autres qui sont bien définies) (Figure 1), sont tous classés dans le risque très élevé. A l'autre extrême, les patients diabétiques bien contrôlés, jeunes, qui ne présentent ni lésion d'organe ni aucun facteur concomitant de risque sont à risque faible à modéré. Entre les deux, sont considérés comme ayant un risque cardiovasculaire élevé, tous les autres patients n'ayant pas d'aussi importantes lésions d'organes que les premiers, mais ayant l'un ou l'autre des trois facteurs de risque considérés comme majeurs dans le diabète : tabagisme, hypertension, adiposité (Figure 1).

LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES ET AUTRES FACTEURS SÉVÈRES ET ISOLÉS DE RISQUE

ici, peu de changements pour ces patients. Rappelons d'abord que le diagnostic d'une hypercholestérolémie familiale se fait sur base d'une table appelée DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) score (8). Les patients diagnostiqués pour une hypercholestérolémie familiale sont considérés à risque élevé (Figure 1). Le risque s'élève toutefois à la catégorie supérieure de « risque très élevé » s'ils présentent en plus un facteur de risque majeur tel que diabète, hypertension, tabagisme ou obésité ou s'ils ont déjà souffert d'une maladie cardiovasculaire.

On considère également que le risque est élevé lorsque l'on est en présence chez un patient d'un facteur de risque isolé mais fortement élevé comme une pression artérielle $> 180/110$ mmHg, un taux de cholestérol total > 310 mg/dL ou de LDL-C > 190 mg/dL (Même lorsqu'une hypercholestérolémie familiale ne peut être démontré par le DLCN). Des patients qui présentent une dyslipidémie très sévère associant des taux très élevés de cholestérol et de triglycérides peuvent également faire partie de cette catégorie.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN DEUX ÉTAPES ET NUANCES EN PRÉVENTION PRIMAIRE !

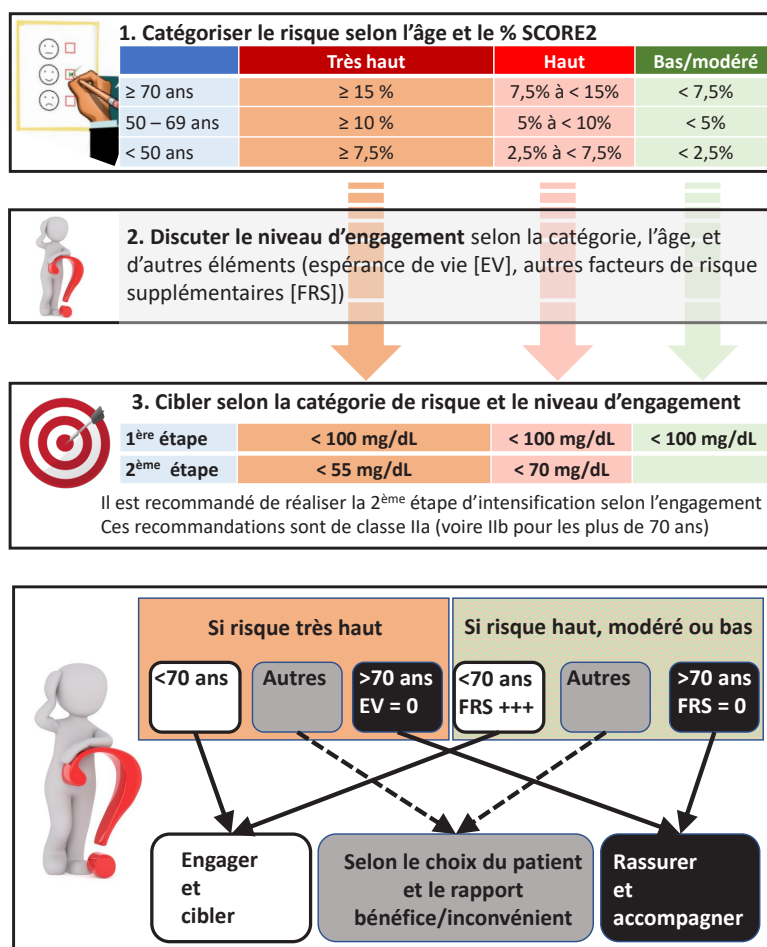
Une fois que le risque cardiovasculaire est établi et que le patient a été classé en risque élevé ou très élevé, on essaiera d'atteindre les cibles thérapeutiques comme celles présentées sur la figure 1. Les nouvelles recommandations ont aussi établi quelques nuances dans l'opportunité d'atteindre ces cibles. Ainsi, elles ont établi une ligne de conduite qui se déroule en deux étapes.

En prévention primaire, la première étape, moins stricte et exigeante, consiste au moins à atteindre la cible de LDL-C < 100 mg/dL quelle que soit la catégorie de risque (Figure 1). Cette recommandation est de classe IIa pour les patients âgés de moins de 70 ans mais n'est que de classe IIb pour ceux de 70 ans et plus. Ceci doit être suivi d'une deuxième étape, selon le profil du patient (fragilité, comorbidités, bénéfices attendus et selon les préférences du patient) avec les cibles publiées en 2019 et basées sur les données scientifiques les plus récentes (< 55 mg/dL chez les patients à risque très élevé et < 70 mg/dL chez les patients à risque élevé). En prévention primaire chez les patients apparemment en bonne santé, la 2^{ème} étape sera proposée plus particulièrement pour les patients plus jeunes (âge < 70 ans), qui présentent un risque très élevé ou un risque moindre mais avec d'autres facteurs de risque supplémentaires qui accentuent encore le risque estimé par les paramètres simples de SCORE2 (Figure 4). Cette recommandation est de classe IIa. À l'inverse, il n'est pas recommandé de traiter de manière aussi stricte les patients de plus de 70 ans qui présentent une comorbidité importante avec une espérance de vie raccourcie ou les patients de moins de 70 ans qui ne présentent absolument aucun facteur de risque supplémentaire. Il existe bien

sûr des zones grises où la discussion est de mise avec le patient. Dans tous les cas, ce passage à la 2^e étape devra prendre aussi en compte le choix du patient et l'estimation du rapport entre le bénéfice de donner un traitement médicamenteux et les inconvénients que cela pourrait entraîner pour le patient (y compris le coût à la société quand il s'agit de molécules coûteuses, par exemple) (Figure 4).

Dans les autres situations cliniques que la prévention primaire, incluant les patients qui souffrent de maladies cardiovasculaires, atteint d'un diabète, d'une hypercholestérolémie familiale ou d'une insuffisance rénale sévère, ces deux étapes existent également mais sont toutes deux avec une recommandation forte (classe I) car, comme dans les précédents guidelines 2019, il est recommandé d'atteindre la cible thérapeutique la plus basse possible dans un délai relativement court. Chez les patients diabétiques ou les patients hypertriglycéridémiques, une cible complémentaire (ou alternative si le taux de cholestérol LDL n'est pas calculable) reste le taux de cholestérol non-HDL (Figure 1) comme le proposaient déjà les recommandations antérieures (4) (Figure 1).

FIGURE 4. PRISE EN CHARGE DU CHOLESTÉROL LDL EN PRÉVENTION PRIMAIRE



DE QUEL TRAITEMENT DISPOSONS-NOUS ACTUELLEMENT EN BELGIQUE

La première ligne de traitement pour réduire le cholestérol LDL est toujours la prescription d'une statine (Figure 1). On y ajoutera, si les cibles ne sont pas atteintes, en 2^{ème} ligne l'ézétimibe. Il existe maintenant des combinaisons fixes qui réunissent en un seul comprimé les 2 molécules (ézétimibe en association avec la simvastatine, l'atorvastatine ou la rosuvastatine) et facilitent l'adhérence (9,10).

Les anticorps anti PCSK9 (evolucumab ou REPATHA[®] d'Amgen et alirocumab ou PRALUENT[®] de Sanofi) ont depuis leur mise sur le marché en 2015, fait la preuve de leur bénéfice cardiovasculaire à travers des études cliniques (11). C'est ainsi que le remboursement qui était d'abord limité aux patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale va bientôt s'étendre également (pour le REPATHA[®] depuis le 1^{er} février), en prévention secondaire, aux autres patients souffrant de maladies cardiovasculaires.

Depuis février 2022, nous disposons également de l'acide bempédoïque (NILEMDO[®] de Daiichi Sankyo ou NUSTENDI[®] en association avec l'ézétimibe), un inhibiteur de la synthèse du cholestérol qui agit dans la même chaîne métabolique que les statines et permet d'obtenir une réduction du cholestérol de $\pm 25\%$ en l'absence de statine et $\pm 17\%$ en présence de statine (12). La combinaison de ce traitement avec l'ézétimibe permet d'obtenir ensemble une réduction de $\pm 36\%$. Ces médicaments sont actuellement remboursés en prévention primaire et secondaire dans les conditions de risque élevé ou très élevé lorsque les cibles de LDL-C des recommandations 2019 ne sont pas atteintes sous traitement maximal toléré par statines et ézétimibe.

Une autre molécule commercialisée en mai 2022 est l'inclisiran (LEQVIO[®] de Novartis Pharma). Il s'agit d'un ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PCSK9 au niveau hépatique (13). Cet ARN interférant réduit le taux de LDL-C avec une amplitude proche de celle des anticorps anti-PCSK9. Il est aussi délivré sous forme d'injection sous-cutanée, mais s'administre seulement en une injection tous les 6 mois (par un professionnel de la santé). Ce traitement n'est remboursé qu'en cas d'hypercholestérolémie familiale prouvée par DLCN score ou chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire avérée, dans la mesure où le taux de cholestérol LDL reste supérieur à 100 mg /dL malgré un traitement maximal (ou maximal toléré) par statine et ézétimibe.

Ces nouveaux traitements ont une place en troisième ligne chez les patients qui ne peuvent pas atteindre les cibles de cholestérol LDL (Figure 1). Ainsi donc les patients souffrant de maladie cardiovasculaire dont le taux de cholestérol LDL est supérieur à 100 mg/dL malgré le traitement classique

(statine + ezetimibe aux doses optimales tolérées) peuvent bénéficier à la fois des remboursements du NILEMDO[®] (ou du NUSTENDI[®] s'ils sont déjà sous ézétimibe) et d'un des inhibiteurs du PCSK9 (REPATHA[®] ou LEQVIO[®]). Pour assurer la meilleure stratégie pour atteindre la cible de moins de 55 mg/dL chez ces patients, tout en composant avec les conditions de remboursement de ces médicaments, le mieux est d'introduire d'abord le formulaire de remboursement d'un des inhibiteurs du PCSK9, et ensuite quelques mois plus tard, si le taux de cholestérol LDL reste au dessus de 55 mg/dL, celui du NILEMDO[®] (ou NUSTENDI[®]). Il sera alors possible avec cette polythérapie d'atteindre la cible souhaitée.

CONCLUSIONS

Étant donné l'importance de l'incidence des maladies cardiovasculaires dans la population, tout le monde est éligible à une prévention des maladies cardiovasculaires. Toutefois, dans la pratique, l'approche médicale individuelle dépendra du risque global de MCVA et du taux de base (non traité) de LDL-C. Les personnes souffrant déjà de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'insuffisance rénale, d'hypercholestérolémie familiale sont catégorisées en risque élevé ou très élevé. Pour les autres, il est recommandé d'estimer le risque cardiovasculaire global (morbi-mortalité) grâce au modèle SCORE2 (ou SCORE2 OP pour les patients de 70 ans et plus). Ces nouveaux outils permettent de mieux estimer le risque cardiovasculaire de ces patients en prévention primaire. Les nouvelles recommandations apportent également de nouvelles nuances et peut-être plus de bon sens dans l'application de traitement médicamenteux notamment chez des patients âgés. Elles mettent l'accent sur l'importance de la détection et la prévention plus précoces de patients plus jeunes susceptibles de développer des problèmes cardiovasculaires dans la soixantaine.

REMERCIEMENTS

A Madame Katrien Sneyers de la firme Sanofi qui a collaboré de manière très efficace avec Olivier Descamps pour harmoniser le contenu et le graphisme de la figure maîtresse et originale de cet article (Figure 1) afin qu'elle s'accorde au plus juste avec les nouvelles recommandations.

RÉFÉRENCES

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM *et al.*; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Cholesterol Treatment Trialists, 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 trial. *Lancet.*2010; 376:1670-1681.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88. 7.
4. Descamps OS, De Sutter J, Mertens A, Wallemacq C, Langlois M, Verhaegen A, Rietzschel . Que retenir des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose (2019) sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires ? *Louvain Med.* 2020;139:396-404.
5. De Backer G, Demeure F, Descamps OS, De Bacquer D. Score2 : la nouvelle table pour évaluer le risque de maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2022;141:386-391.
6. Bentakhou E, Demeure F. Correlation between the Belgian SCORE table and the new SCORE2 table. *Acta Cardiologica.* 2022; 77:sup1, 1-20, DOI: 10.1080/00015385.2022.2064122
7. Douhard S, Snel M, Vissers E, Van Gaal L, Brohet C, Scheen A, *et al.* How the new ESC cardiovascular risk chart, SCORE2, identifies additional high risk patients in a population free of cardiovascular disease with large waist circumference. *Acta Clinica Belgica.* 2022;77(sup2):1-74, DOI: 10.1080/17843286.2022.2149807.
8. Descamps OS, Demeure F, Wallemacq C, Mertens A, Verhaegen A, De Sutter J, *et al.* Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille. *Louvain Med.* 2021; 140:451-459.
9. Descamps OS. ATOZET, Nouvelle Combinaison fixe d'atovastatine et d'ezetimibe. *Louvain Med.* 2016; 135 (1): 1-11
10. Wallemacq C, Scheen AJ. Combinaison fixe ezetimibe-rosuvastatin. *Rev Med Liege.* 2020 Apr;75(4):260-264.
11. Descamps OS. Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardio-vasculaire. *Louvain Med.* 2018; 137 (9): 497-505.
12. Descamps OS, Demeure F, Mertens A, Verhaegen A, Balligand J-L, Langlois M, *et al.* Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé. *Louvain Med.* 2022;141:153-161.
13. Scheen AJ, Wallemacq C, Lancellotti P. Inclisiran (Leqvio®), un puissant agent hypocholestérolémiant inhibant le PCSK9 via une thérapie innovante à base d'ARN interférent. *Rev Med Liege.* 2022 Dec;77(12):745-751. PMID: 36484754

AFFILIATIONS

1. Département de médecine interne, pôle hospitalier Jolimont, Réseau HELORA, B-7100 Haine Saint-Paul
2. Service de Cardiologie, CHU UCL Namur site Godinne, B-5530 Yvoir
3. Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), KU Leuven, B-3000 Leuven
4. Department of endocrinology, diabetology and metabolism, Antwerp University Hospital, B- 2650 Edegem
5. Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, B-8000 Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine
6. Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, B-4000 Liège
7. Department of Cardiology, University Hospital Gent and Gent University, B-9000 Gent

CORRESPONDANCE

DR. O.S. DESCAMPS
Pôle hospitalier Jolimont, Réseau HELORA
Département de médecine interne
Rue Ferrer 159
B-7100 Haine Saint-Paul