

Lignes directrices sur la dyslipidémie : Consensus canadien vs PEER – ce que les cliniciens doivent savoir

JEAN GRÉGOIRE, MD, FRCPC, FCCS, FACC, FACP

Conflits d'intérêts

- Consultant: Amgen, HLS Therapeutics, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi,
- Honoraires de conférencier: Abbvie, Amgen, HLS Therapeutics, Mantra, Novartis, Sanofi,
- Co-président des lignes directrices Canadiennes sur la dyslipidémie de 2012 et 2016. Membre du comité primaire canadien des lignes directrices 2021 sur la dyslipidémie et membre sortant du comité des recommandations d'Hypertension Canada.

Objectifs

- Reconnaître les différences et les similitudes entre les recommandations;
- Comprendre la méthodologie des deux lignes directrices;
- Identifier la prise en charge appropriée des patients en prévention primaire et secondaire.

Prise en charge du risque et des maladies cardiovasculaires



Quatre facteurs de risque CV modifiables les plus courants ont été ciblés et sont responsables de la plupart des événements cardiovasculaires:

- Dyslipidémie
- Hypertension
- Diabète/syndrome métabolique
- Tabagisme



Les interventions non pharmacologiques liées au mode de vie sont de plus en plus utilisées



Des médicaments efficaces, sécuritaires et bien tolérés ont été mis sur le marché pour traiter ces facteurs de risque.

Facteurs de risque modifiables associés à l'infarctus du myocarde

Facteur de risque	Rapport des cotes/Risque attribuable à la population
Tabagisme	2,87 / 35,7%
Ratio ApoB/ApoA1 élevé	3,85 / 49,2%
Historique d'hypertension	1,91 / 17,9%
Diabète	2,37 / 9,9%
Obésité abdominale	1,12 / 20,1%
Facteurs psychologiques	2,67 / 32,5%
Consommation quotidienne de fruits et de légumes	0,7 / 13,7%
Consommation régulière d'alcool	0,91 / 6,7%
Activité physique régulière	0,86 / 12,2%

Des chiffres à savoir

Comportements de style de vie à faible risque combinés

- Poids corporel sain
- Alimentation saine
- Exercice régulier
- Arrêt tabagique
- Consommation modérée d'alcool
- Durée du sommeil optimale



Des événements et de la mortalité cardiovasculaire de **75%**

Mise en contexte

Il existe deux lignes directrices au Canada fournissant des orientations pour la gestion de la dyslipidémie:

- Les lignes directrices simplifiées sur les lipides du Patients Experience Evidence Research (PEER), destinées aux praticiens de soins primaires¹
- Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (CCS), destinées à tous les praticiens²
- Ces lignes directrices sont basées sur des méthodologies différentes avec des priorités et des préférences distinctes.

Lignes directrices PEER

Les lignes directrices simplifiées sur les lipides du Patients Experience Evidence Research (PEER) mises à jour en 2023 sont destinées aux praticiens de soins primaires, **excluant** les cas pédiatriques, les femmes enceintes ou allaitantes et les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Basées sur une revue systématique, ces directives tiennent compte **des besoins et préférences des médecins de famille et des patients, ainsi que des contraintes de temps en pratique familiale.** Elles ont été élaborées sans conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique, mais sans expertise spécifique en dyslipidémie, souvent nécessaire pour les cas non routiniers.

Lignes directrices de la CSS

Le processus des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (CSS) repose sur des questions en lien avec la population, à l'intervention, au comparateur et au résultats (PICO) afin d'élaborer des recommandations et d'éclairer la pratique clinique sur la base d'une revue détaillée de la littérature.

Le comité des lignes directrices implique divers experts en médecine, en soins infirmiers ainsi qu'en pharmacologie. Il intègre également des experts en lipides, en endocrinologie, en cardiologie, en médecine interne, en médecine familiale, en nutrition, en risque cardio-métabolique et en santé cardiovasculaire de la femme. Il inclut également la révision par la Société canadienne de médecine interne, le Collège des médecins de famille du Canada et l'Association des pharmaciens du Canada.

Discordances principales

Les plus grandes discordances observées entre les lignes directrices concernent l'interprétation du profil lipidique, l'impact des triglycérides élevés, l'utilité de mesurer l'apo-B, la lp(a) et le cholestérol non-HDL, le rôle des médicaments autres que les statines et l'importance d'assurer l'adhésion et d'éviter le sous-traitement.

Dépistage et test

PEER – Recommandations fermes

Nous recommandons de ne pas utiliser Lp(a) ou l'Apo B pour déterminer le risque cardiovasculaire d'un patient.

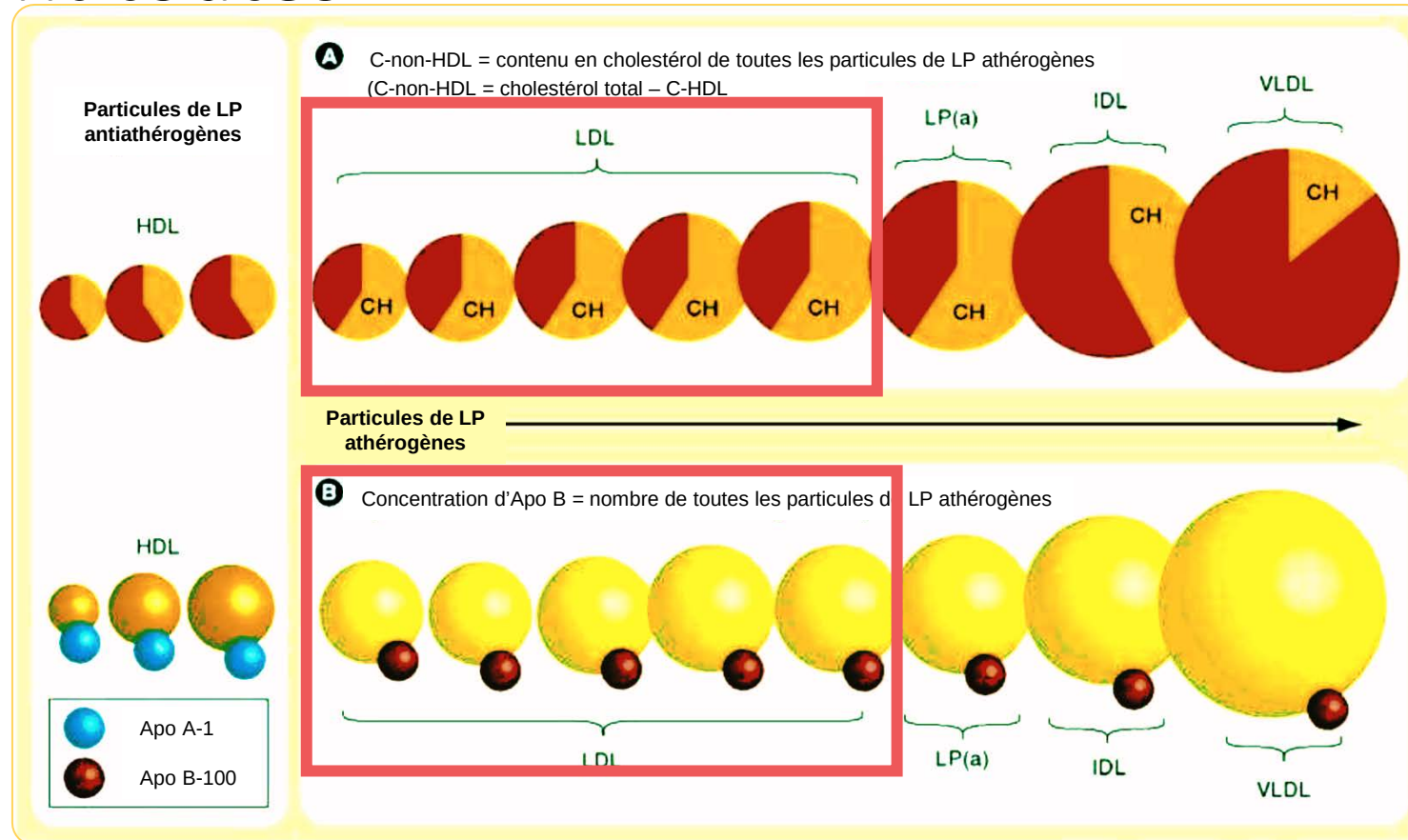
SCC - Commentaires

Cette recommandation ne tient pas compte du fait qu'une élévation même modeste des triglycérides réduit la teneur du cholestérol en LDL et ne reflète donc pas précisément le risque athérogène associé.

Cette situation peut être évitée en considérant le C-non-HDL, et de manière optimale, la mesure de l'Apo B, meilleurs indicateurs de traitement, en particulier si les triglycérides restent élevés ($\geq 1,5$ mmol/L) malgré la prise de statines.

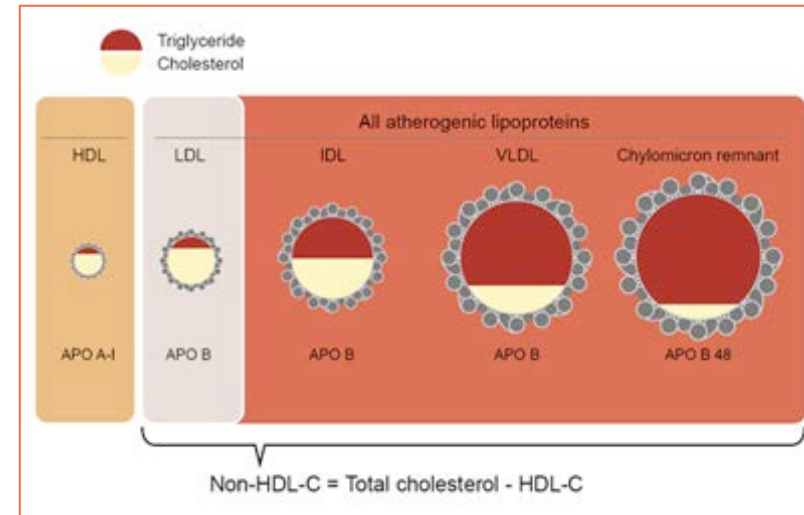
Le dosage de Lp(a) est recommandé une seule fois dans un bilan lipidique initial pour déterminer le moment et l'intensité de la prise en charge. Un taux élevé de Lp(a) amplifie le risque d'athérosclérose coronarienne associé à un taux élevé de LDL, et ce taux est en grande partie déterminé par la génétique. Bien que l'hypercholestérolémie familiale et un taux élevé de Lp(a) soient distincts et indépendants, ils peuvent survenir chez le même patient.

Le C-LDL mesure seulement une partie des particules athérogènes, tandis que le non-HDL ou l'Apo B les mesurent toutes



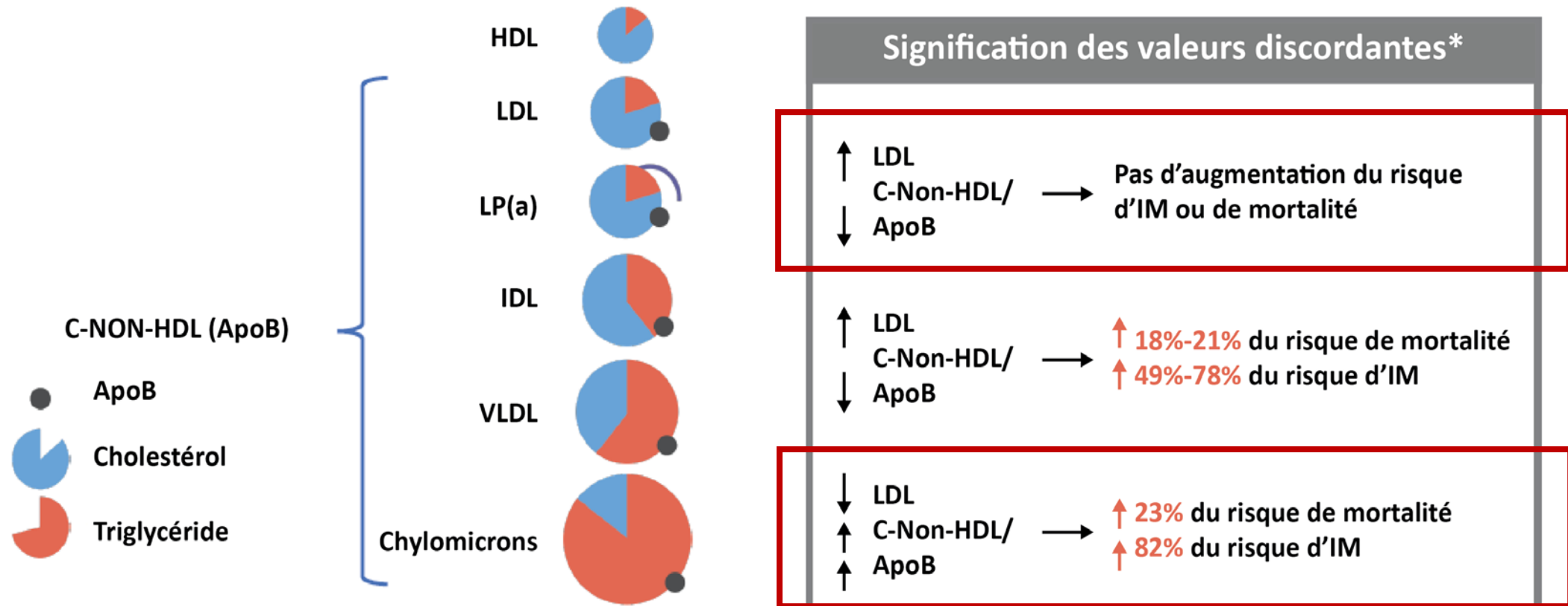
Non-HDL-C

$$\text{Non-HDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C}$$



- Supérieur au LDL-C pour prédire le risque CV dans plusieurs études prospectives;
- Équivalent ou meilleur que l'apo B dans certaines méta-analyses;
- Disponible immédiatement à partir du profil lipidique standard;
- Prend en considération les TG-riches en cholestérol en plus des particules qui contiennent des apo B-100;
- Pas de coûts supplémentaires.

Particules athérogènes au-delà du C-LDL : ApoB et C-non-HDL vs. C-LDL (Copenhagen General Population Study)



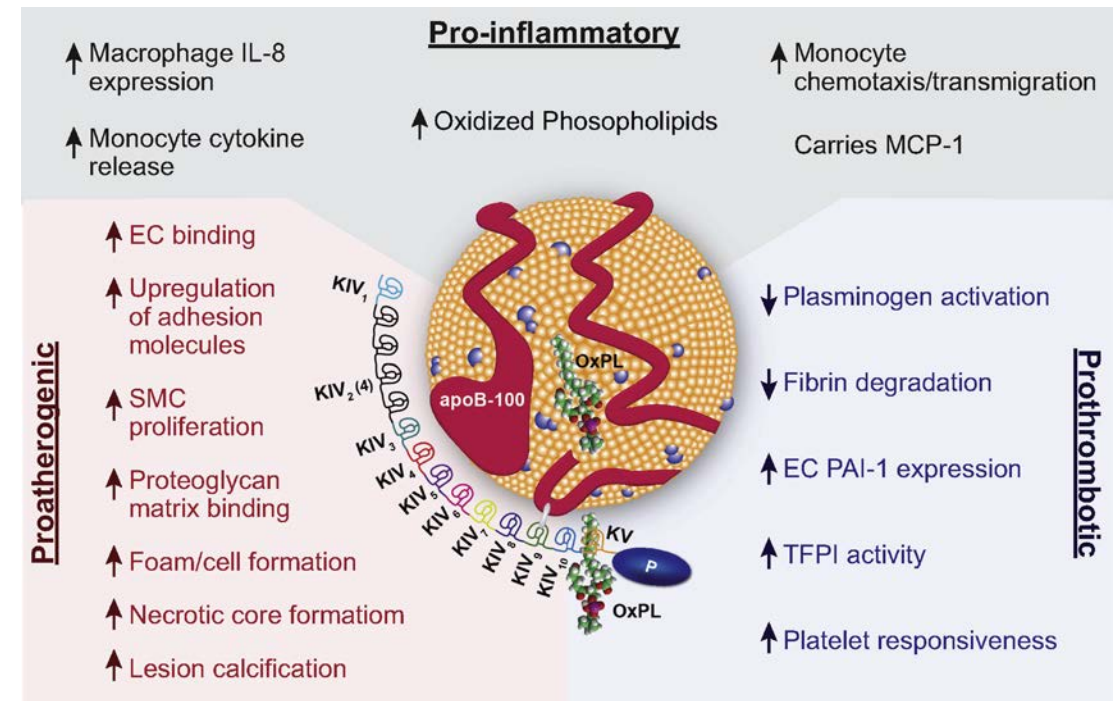
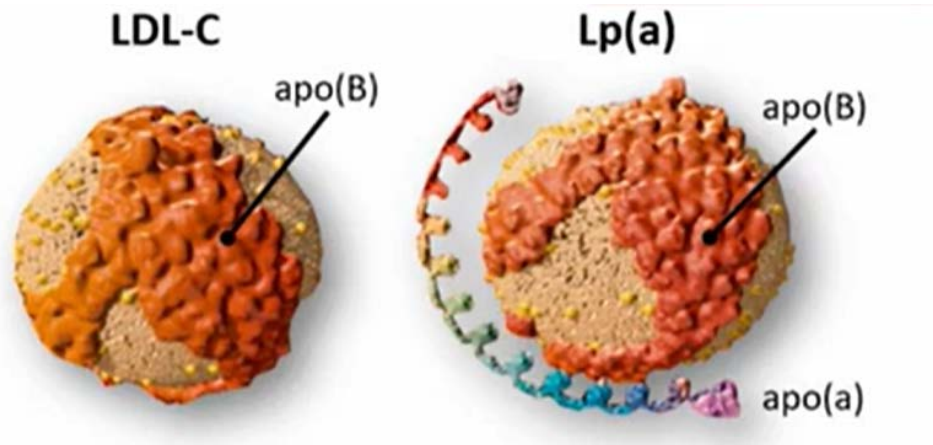
* La concordance et la discordance ont été définies par les valeurs médianes de chaque trait lipidique.

Recommandations de la SCC 2021 sur le C-non-HDL et l'ApoB

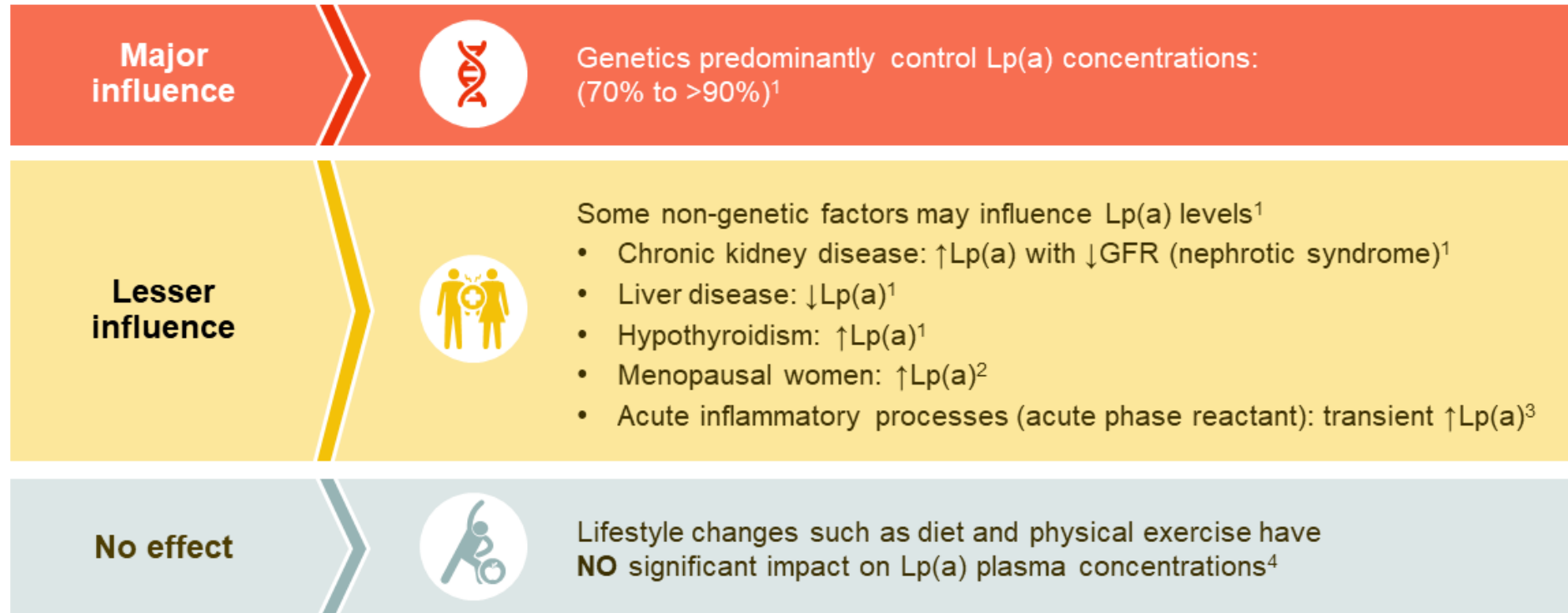
Il est recommandé d'utiliser le taux de C-non-HDL ou de l'apoB, au lieu du taux de C-LDL comme paramètre lipidique privilégié pour le dépistage chez tout patient dont le taux de TG est $\geq 1,5$ mmol/L.

La lipoprotéine(a)

- Déterminé principalement par la génétique (> 90 %), codé par le gène LPA. La concentration plasmatique de Lp(a) n'est pas influencée par l'âge, le sexe, l'état de jeûne et les facteurs liés au mode de vie, mais est hautement héritable (> 90 %).
- Hautement athérogène, pro-inflammatoire, pro-thrombotique, facteur de risque indépendant



Les concentrations de LP(a) sont principalement contrôlées par la génétique



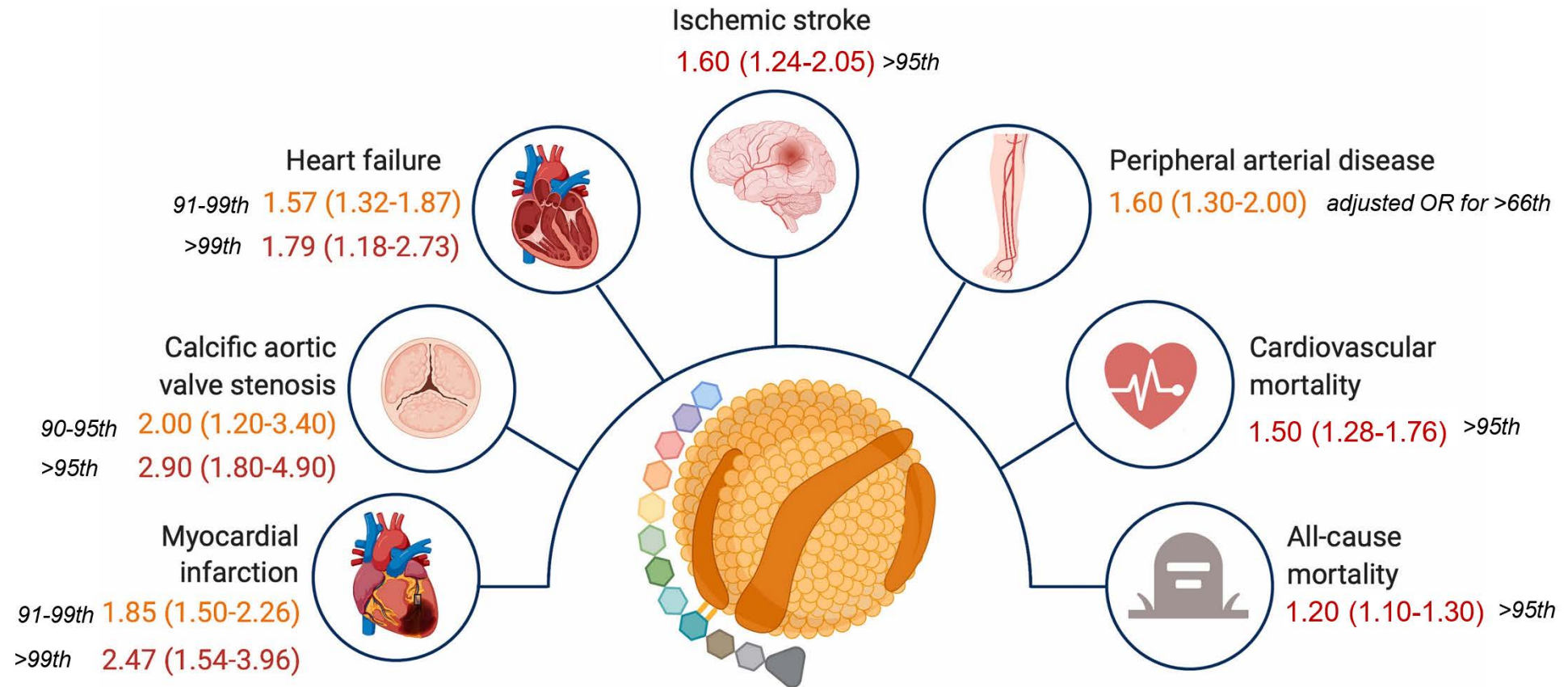
GFR, glomerular filtration rate; Lp(a), lipoprotein(a).

1. Cegla J, et al. *Atherosclerosis*. 2019;291:62-70. 2. Newman CB, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3613-3682.

3. Pirro M, et al. *Pharmacol Res*. 2017;119:178-187. 4. Wilson DP, et al. *J Clin Lipidology*. 2019;63:374-392.

Taux de Lp(a) et risque de MCV, de MCV et de mortalité chez les participants aux études de Copenhague

Ratios de risque ajustés pour des taux de Lp(a) élevés et extrêmement élevés (percentiles)



Recommandations de la SCC 2021 sur le dosage de la Lp(a)

Il est recommandé de doser la Lp(a) une fois au cours de la vie d'une personne dans le cadre du dépistage initial des lipides.

Chez tous les patients traités en prévention primaire dont le taux de Lp(a) est ≥ 50 mg/dL (ou ≥ 100 nmol/L), il est recommandé de fournir des conseils sur les modifications des comportements liés à la santé et de prendre en charge les autres facteurs de risque de MCVA, plus précocement et de façon plus intensive.

PEER – Recommandations conditionnelles

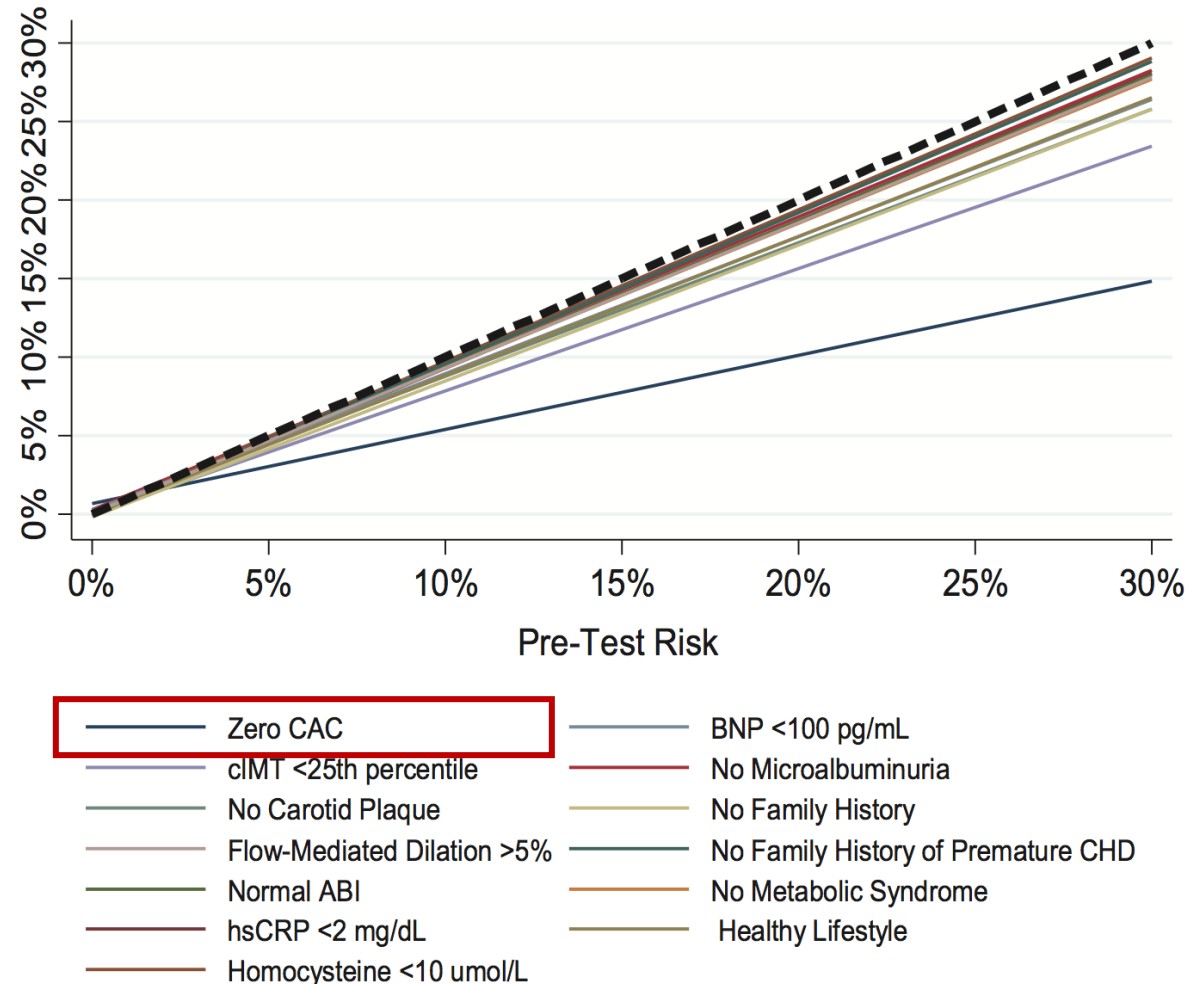
Nous suggérons de ne pas ajouter le score calcique coronaire à l'évaluation du risque cardiovasculaire.

SCC - Commentaires

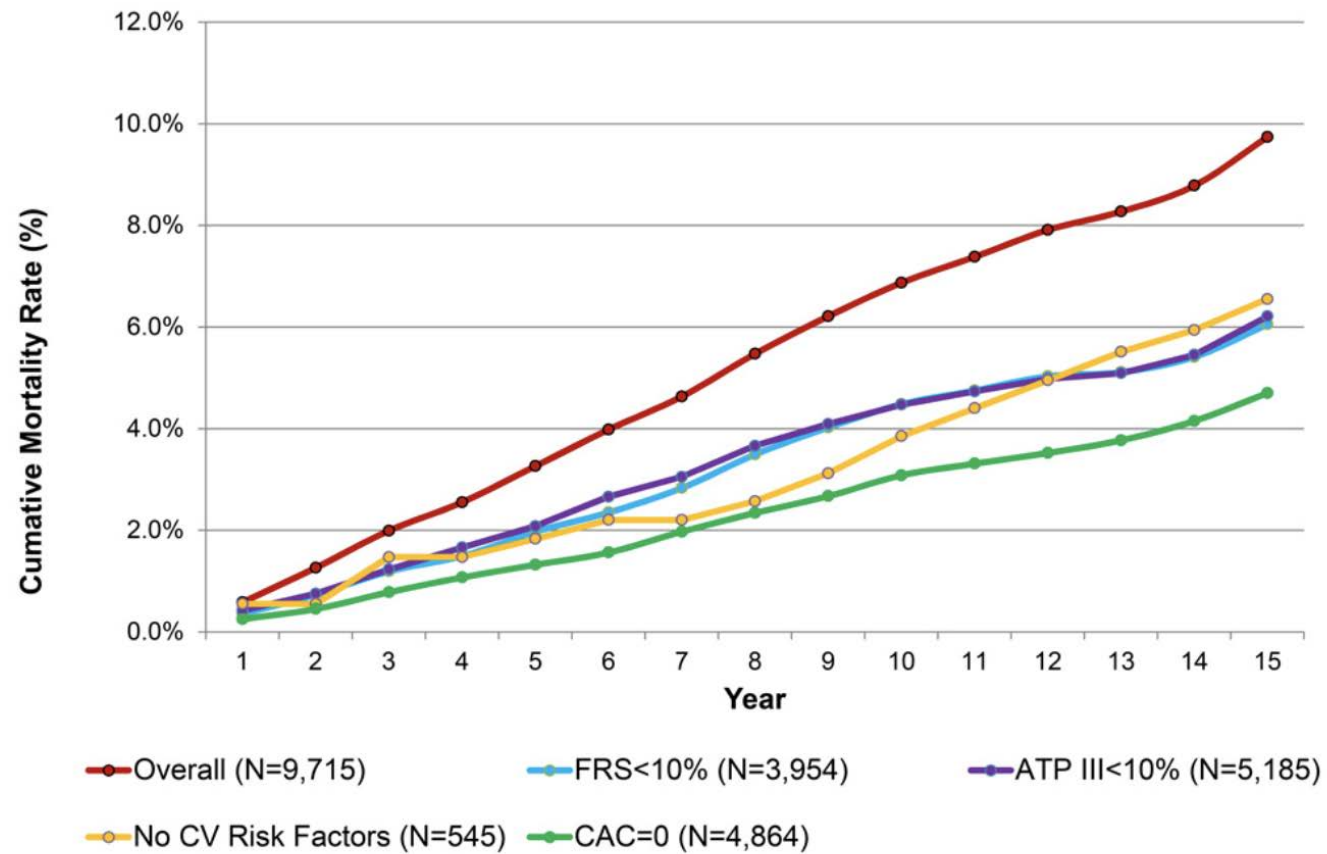
La SCC n'approuve pas le score calcique coronaire comme méthode générale de dépistage, mais la considère utile pour les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement par statine et qui sont réticents à l'accepter. Il peut également être utile pour les patients présentant des symptômes qui ne contre-indiquent pas l'utilisation de statines, mais qui contribuent à l'intolérance aux statines ou des problèmes d'adhésion au traitement.

Des données récentes suggèrent que le score calcique coronaire utilisé pour le dépistage général des patients ayant un risque modéré dans le contexte canadien est rentable sur un horizon de cinq ans si le coût du test varie entre 80 et 160 dollars. En conséquence, l'aval que donne la SCC à l'utilisation sélective du score calcique coronaire est une recommandation très prudente, mais bien étayée. Dans certaines juridictions, il peut être nécessaire de faire appel à un spécialiste pour réaliser les tests.

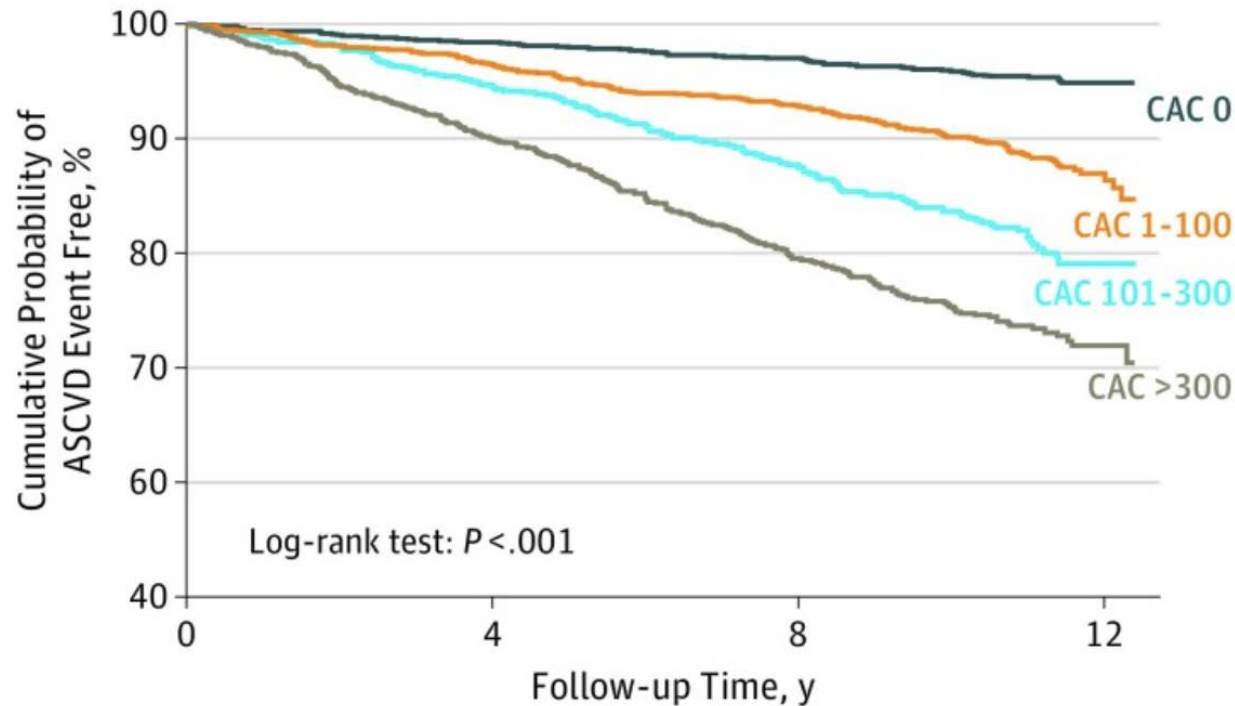
SCC =0 : meilleur marqueur prédictif négatif de reclassification du risque cardiovasculaire (étude MESA)



SCC =0 et mortalité à 15 ans



Probabilité de MCVAS sans événement par catégories de SCC



	RR d'événements CV
CAC 0-100	2.09
CAC 100-1000	3.86
CAC ≥ 1000	6.95

No. at risk				
CAC 0	1470	1379	1228	148
CAC 1-100	1471	1306	1056	145
CAC 101-300	1472	693	525	61
CAC >300	1077	888	618	84

Coût, sécurité et accessibilité

- Examen relativement peu coûteux (150-200\$)
- L'irradiation en lien avec un score calcique reste très limitée ($\sim 1\text{mSv}$)¹
- Accès au scan dans un contexte de ressources limitées et « en compétition » avec d'autres indications cliniques pertinentes (neurologie, oncologie, etc.)
 - Reste un examen très rapide à faire (<5-10minutes)

Recommandations de la SCC 2021 sur le dépistage des calcifications coronariennes

Le dépistage de la CAC par tomodensitométrie peut être envisagé pour les adultes asymptomatiques de 40 ans ou plus exposés à un risque modéré (SRF de 10 à 19.9 %) chez lesquels la décision d'instaurer un traitement pharmacologique est incertaine.

Le dépistage de la CAC par tomodensitométrie **NE DOIT PAS** être entrepris pour :

1. les personnes à haut risque;
2. les patients traités par une statine; ou
3. la plupart des adultes asymptomatiques à faible risque.

Le dépistage de la CAC peut être envisagé pour un sous-groupe d'individus à faible risque de moins de 40 ans ayant des antécédents familiaux de MCVA prématurée (hommes de moins de 55 ans, femmes de 65 ans ou moins), en plus de la détermination des causes génétiques de la MCVA comme un taux élevé de Lp(a) ou une HF.

Interventions

PEER – Recommandations fermes

En prévention primaire, nous recommandons de ne pas utiliser de médicaments hypolipidémiants sans statine en monothérapie ou en association avec des statines.

SCC - Commentaires

Diffère de celle de la SCC qui recommande l'ézétimibe comme traitement d'appoint à une statine en prévention primaire (aucune étude). L'ézétimibe devrait réduire le risque cardiovasculaire à long terme, notamment démontré dans l'essai IMPROVE-IT quoique dans un contexte de prévention secondaire.

Au même titre, les inhibiteurs de PCSK9, bien que principalement testés pour l'hypercholestérolémie familiale, sont également utilisés par de nombreux prescripteurs lorsque la statine ne suffit pas à diminuer le C-LDL.

Règle générale, des agents hypolipidémiants sans statine peuvent être nécessaires dans les cas de prévention primaire non routinière en présence de taux de triglycérides élevés ou d'une baisse insuffisante du C-LDL avec une statine à la dose maximale tolérée.

PEER – Recommandations fermes

En prévention secondaire, nous recommandons aux cliniciens de discuter des risques et des avantages et d'encourager l'instauration d'un traitement par statines de haute intensité avec les patients

SCC - Commentaires

Similaire aux lignes directrices de la SCC, mais avec la mise en garde que « intensité élevée » réfère à l'efficacité thérapeutique et non seulement à la dose de statine en milligrammes, tel qu'indiqué dans d'autres lignes directrices internationales. La dose maximale ou la statine la mieux tolérée est recommandée pour atteindre un seuil de C-LDL < 1,8 mmol/L. En outre, il est bien connu que les personnes dont le taux de C-LDL est le plus bas obtiennent les meilleurs résultats.

PEER – Recommandations fermes

En prévention secondaire, si une réduction supplémentaire du risque cardiovasculaire est souhaitée au-delà d'un traitement par statine à dose maximale, nous recommandons de discuter avec le patient de l'ajout de l'ézétimibe ou des inhibiteurs de la PCSK9.

SCC - Commentaires

Cette recommandation est compatible avec les lignes directrices de la SCC. En plus d'envisager l'ézétimibe ou les inhibiteurs de PCSK9, les lignes directrices de la SCC approuvent également l'utilisation de l'écosapent éthyle en complément d'une statine chez les patients atteints d'athérosclérose coronarienne et présentant un taux élevé de triglycérides.

Considérations concernant les patients de plus de 75 ans

PEER – Recommandations conditionnelles

Nous déconseillons l'instauration systématique d'un traitement par statine en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 75 ans. Toutefois, il peut être raisonnable de discuter des avantages et des risques d'un traitement par statine en prévention primaire chez certains patients âgés de plus de 75 ans dont l'état de santé général est bon.

SCC - Commentaires

Ces lignes directrices sont similaires à celles de la SCC pour ce qui est d'encourager la prise de décision personnalisée et individualisée entre le médecin et le patient d'un âge avancé lorsque des risques et des priorités de santé concurrents, ainsi que la polypharmacie peuvent coexister. Les essais PROSPER ont montré une efficacité chez des sujets jusqu'à 82 ans. Des essais en cours sur des sujets d'âge avancé fourniront davantage de données sur ce groupe d'âge important.

PEER – Recommandations fermes

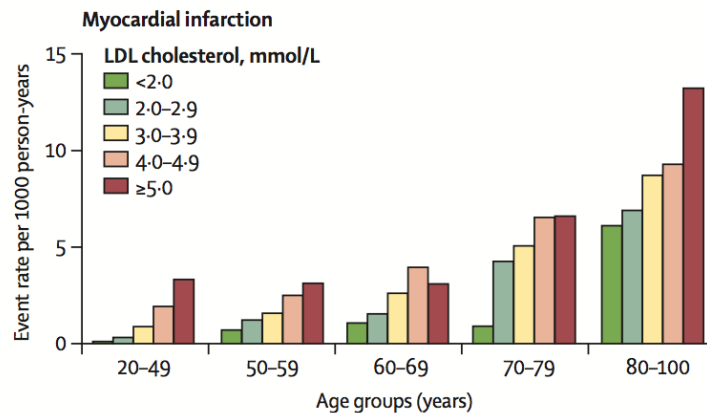
Pour la prévention primaire chez les patients âgés de plus de 75 ans, nous recommandons de ne pas effectuer de tests lipidiques et de ne pas évaluer le risque à l'aide d'un calculateur de risque de maladie cardiovasculaire.

SCC - Commentaires

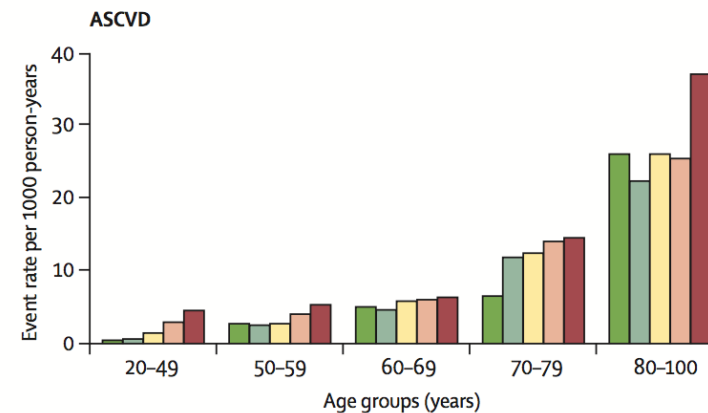
Similaire aux lignes directrices de la SCC qui ne recommandent pas l'utilisation du score de risque de Framingham chez les patients de plus de 75 ans, car il n'a pas été validé dans ce groupe d'âge avancé. Cependant, les lignes directrices ne se prononcent pas sur l'omission du bilan lipidique et de l'évaluation du risque dans ce groupe d'âge. De nombreuses personnes de plus de 75 ans s'intéressent à leurs facteurs de risque cardiovasculaire, y compris leur bilan lipidique. Par conséquent, les demandes d'évaluation ne devraient pas être refusées ou devraient être examinées par un spécialiste.

Taux élevé de LDL-C et risque accru d'IM et de MCAS chez les personnes âgées de 70 à 100 ans : une cohorte contemporaine de prévention primaire - Copenhagen General Population Study

Event rate per 1000 person-years for myocardial infarction and ASCVD according to baseline levels of LDL cholesterol and age in the Copenhagen General Population Study

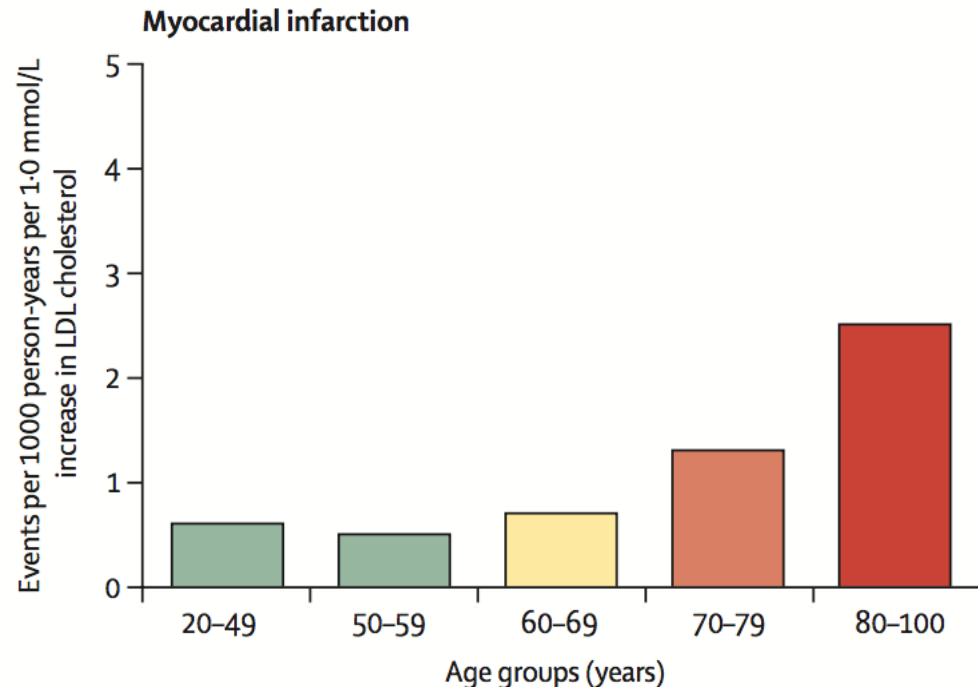


Event rate per 1000 person-years					
Age, years	LDL cholesterol, mmol/L				
	<2.0	2.0-2.9	3.0-3.9	4.0-4.9	≥5.0
80-100	6.1	6.9	8.7	9.3	13.2
70-79	1.0	4.2	5.1	6.5	6.6
60-69	1.1	1.6	2.6	3.9	3.1
50-59	0.7	1.2	1.6	2.5	3.1
20-49	0.1	0.3	0.9	1.9	3.3

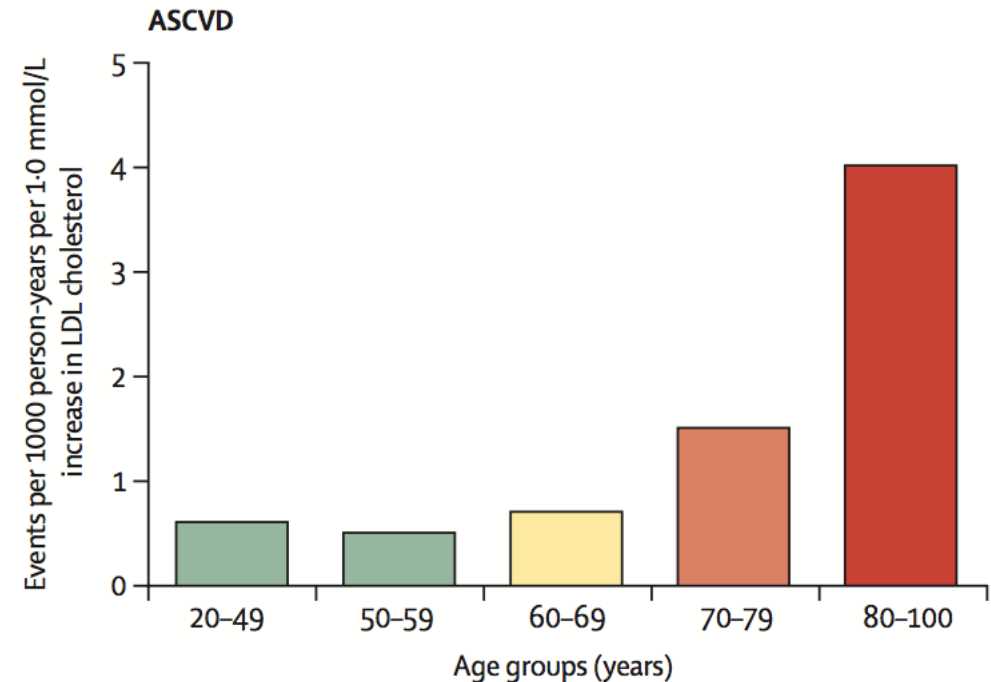


Event rate per 1000 person-years					
Age, years	LDL cholesterol, mmol/L				
	<2.0	2.0-2.9	3.0-3.9	4.0-4.9	≥5.0
80-100	26.1	22.4	26.1	25.5	37.1
70-79	6.6	11.9	12.5	14.1	14.6
60-69	5.1	4.7	5.9	6.1	6.4
50-59	2.8	2.6	2.8	4.1	5.4
20-49	0.5	0.7	1.5	3.0	4.6

Taux d'IM et de MCVAS pour chaque augmentation de 1,0 mmol/L du taux de LDL-C, par groupe d'âge, dans l'étude Copenhagen General Population Study



NNT à 5 ans pour sauver 1 infarctus du myocarde entre 80-100 ans = 80



NNT à 5 ans pour sauver 1 MCVAS entre 80-100 ans = 42

PEER - Recommandations fermes

Chez les patients âgés de plus de 75 ans ayant subi un événement cardiovasculaire, nous recommandons aux cliniciens de discuter des avantages et des risques avec les patients et d'encourager l'instauration d'un traitement par statine.

SCC - Commentaires

Similaire aux lignes directrices de la SCC qui recommandent l'utilisation de statines et d'agents sans statine.

PEER - Recommandations fermes

Chez les patients qui prennent et tolèrent déjà une statine, nous recommandons de ne pas arrêter la statine ou d'en réduire la dose simplement parce que les patients ont dépassé les 75 ans.

SCC - Commentaires

Cette recommandation ne figure pas dans les lignes directrices de la SCC. Ce conseil de pratique pourrait être intégré lors de la mise à jour des lignes directrices de la SCC.

PEER - Recommandations fermes

Nous recommandons de ne pas modifier la prescription de statines pour des raisons cognitives.

SCC - Commentaires

Cette recommandation ne figure pas spécifiquement dans les lignes directrices de la SCC. Ce conseil de pratique pourrait être intégré lors de la mise à jour des lignes directrices de la SCC.

Suivi médical

PEER - Recommandations fermes

Nous recommandons de ne pas répéter les tests lipidiques et les objectifs de cholestérol après qu'un patient ait commencé un traitement hypolipidémiant.

SCC - Commentaires

Cette recommandation n'est pas compatible avec les directives de la SCC qui intègrent l'utilisation de seuils issus d'essais cliniques randomisés pour déterminer si un traitement est adéquat ou nécessite une intensification. La répétition des mesures facilitera l'évaluation de l'adhésion, un élément essentiel de la réduction du risque cardiovasculaire à long terme. Étant donné que la décision d'amorcer un traitement repose sur un profil lipidique lorsque le patient n'est pas à jeun, conformément aux à la ligne directrice du groupe PEER, sans tenir compte du C-non-HDL ou de l'Apo B, la variabilité des triglycérides favorise également des tests répétés.

Corrélation entre la réduction proportionnelle des événements et la réduction absolue du taux de C-LDL à un an

Par réduction de 1 mmol/L du taux de C-LDL

Méta-analyse
prospective

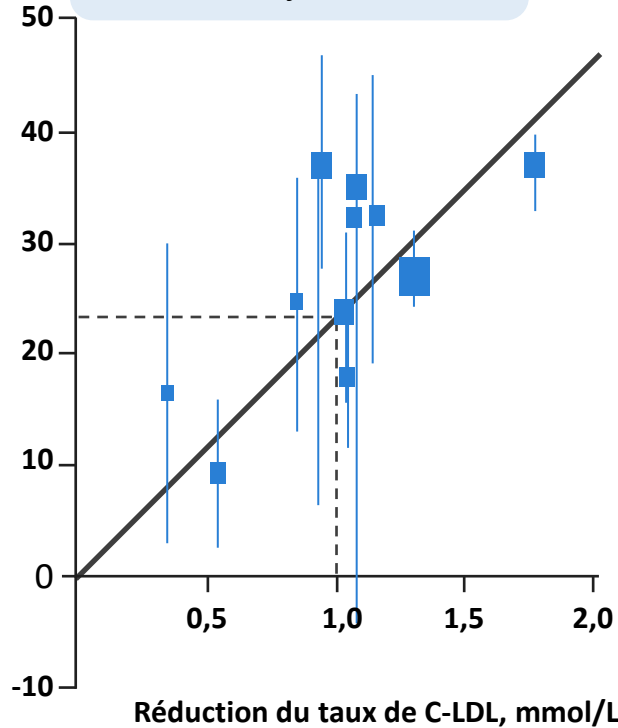


90 056

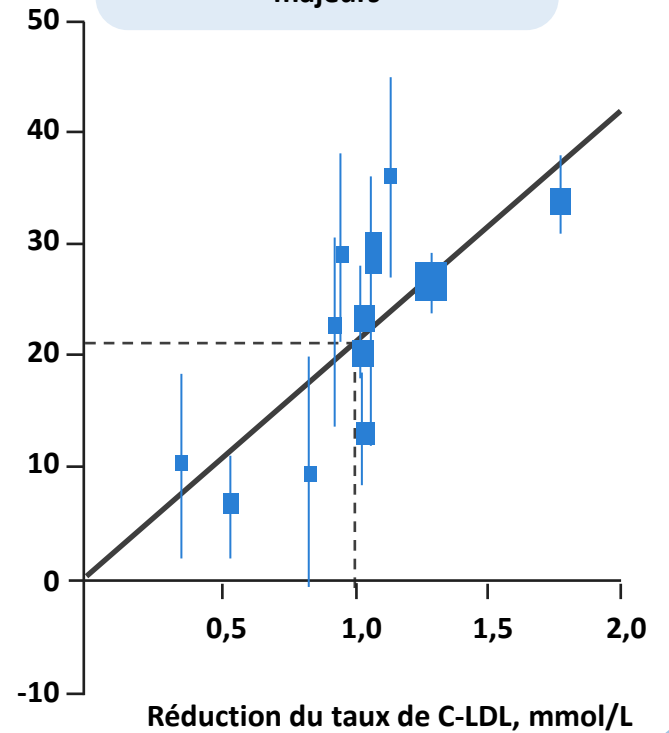


14 essais sur
des statines

Réduction proportionnelle du taux d'événements
(% ± erreur type)

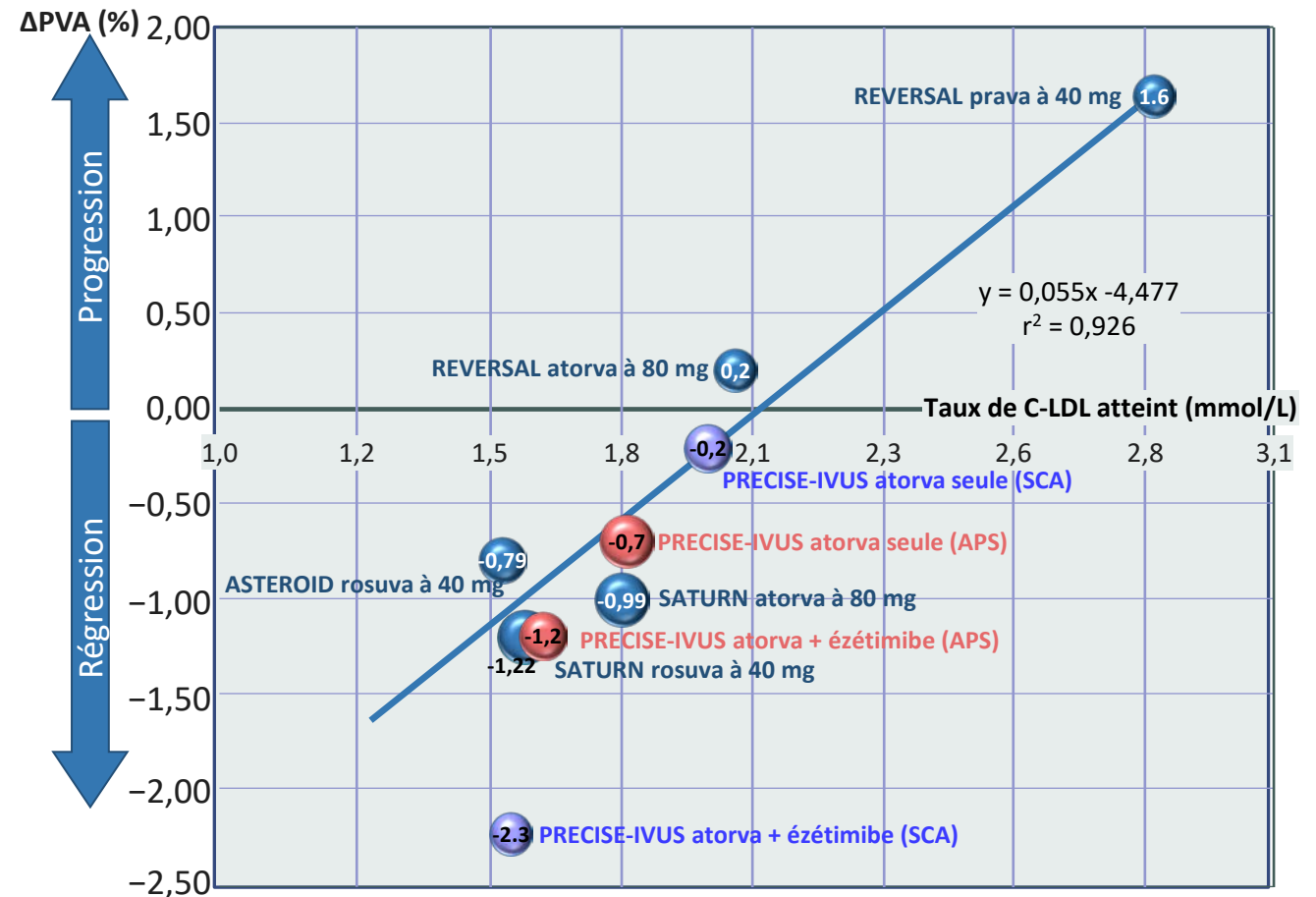


Réduction proportionnelle du taux d'événements
(% ± erreur type)



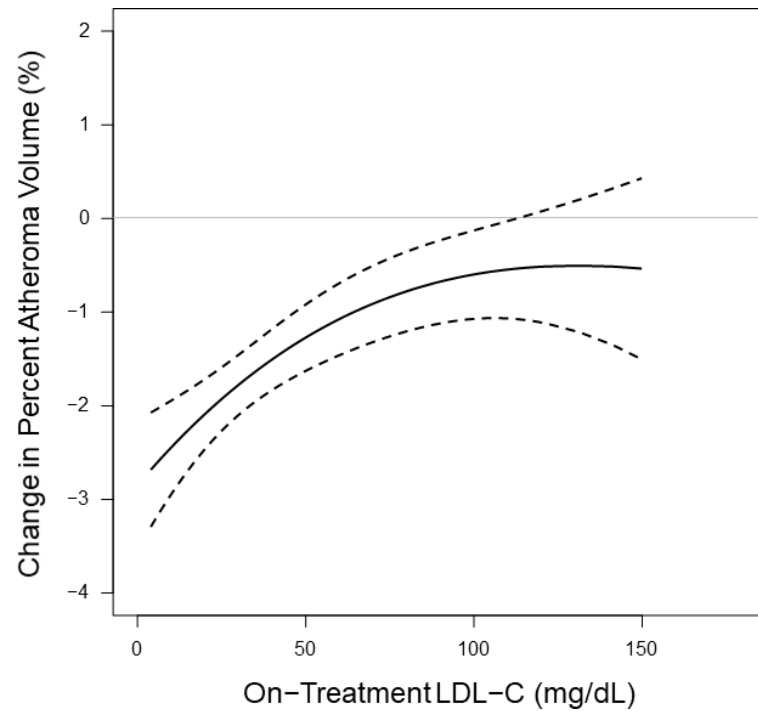
Corrélation entre le taux de C-LDL et le pourcentage du volume d'athéromes mesurés au moyen de l'échographie intravasculaire

Réduction du taux de C-LDL vs volume d'athéromes déterminé par échographie intravasculaire



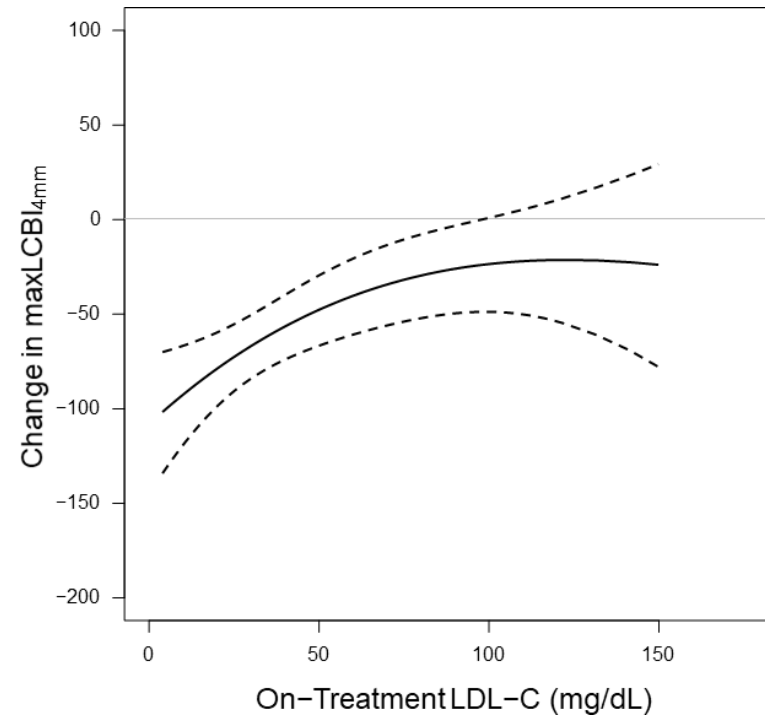
Relation entre le C-LDL et les critères d'évaluation

PAV*



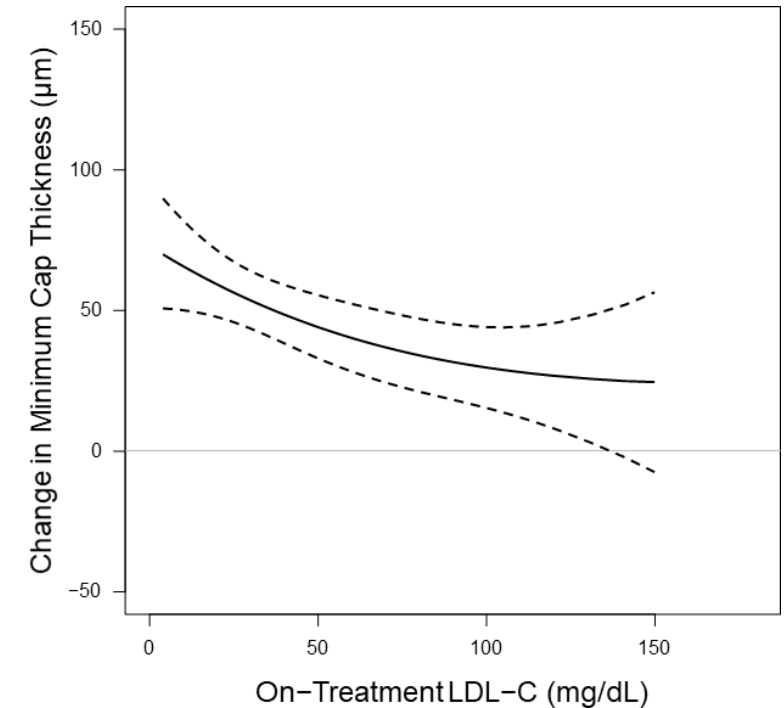
*Change in **percent atheroma volume**
by IVUS

maxLCBI_{4mm}#



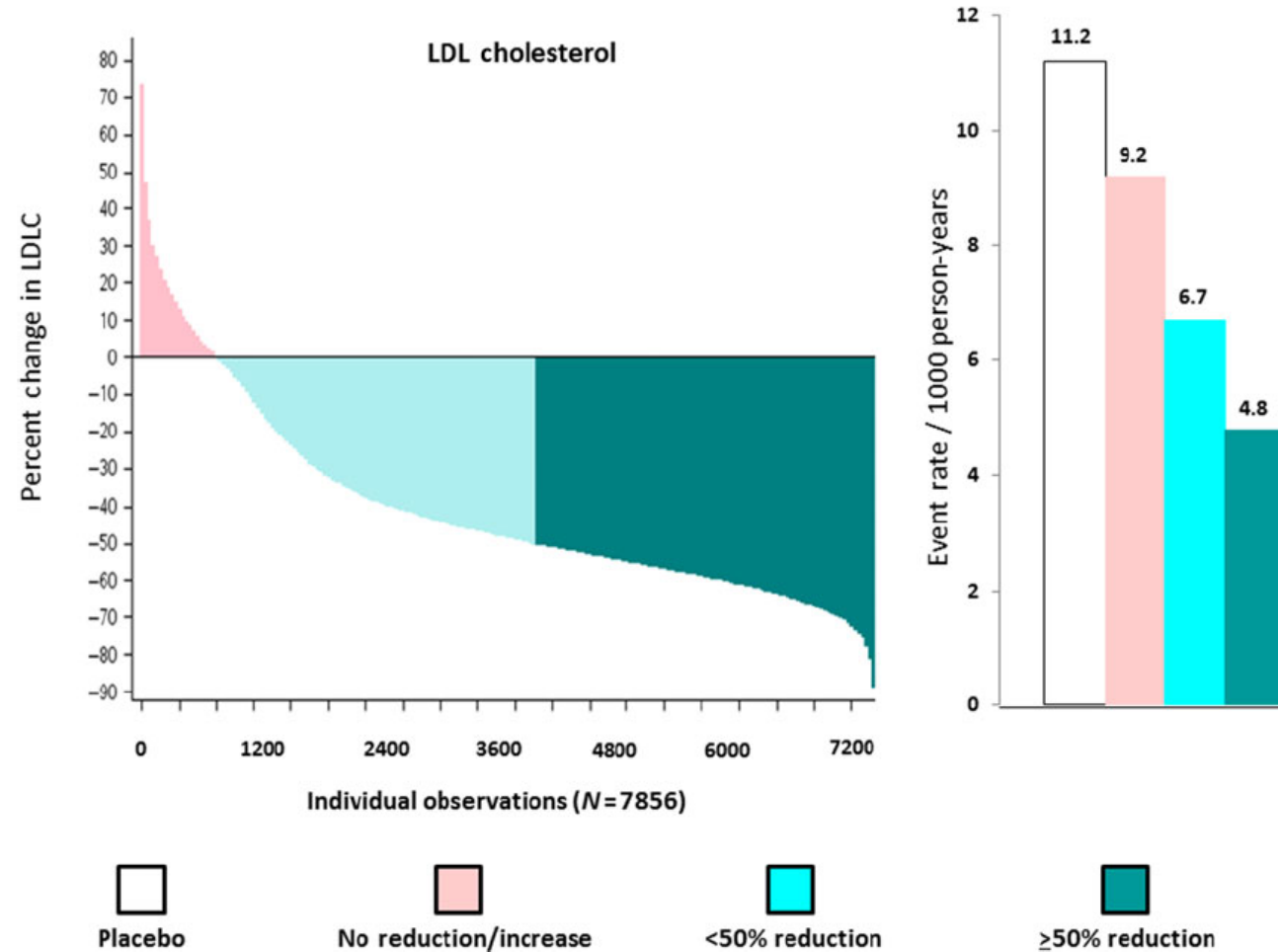
#Change in **maximal lipid-core burden index**
by NIRS

FCT_{min}&

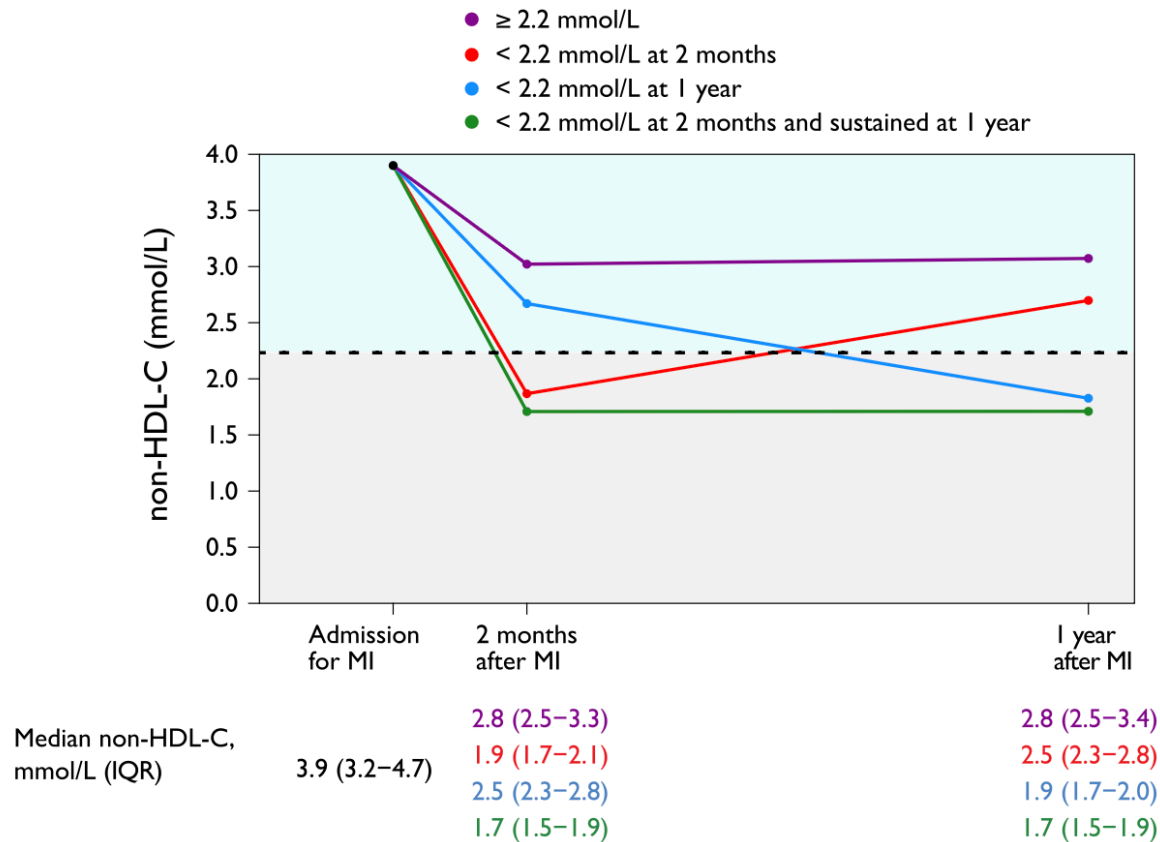


&Change in **minimal fibrous cap thickness**
by OCT

Graphique en cascade de la baisse du LDL-C en réponse à rosuvastatin 20 mg po id – Étude Jupiter



Réduction intensive, précoce et soutenue du cholestérol après un infarctus du myocarde et prognostic: the SWEDEHEART registry



	No. of patients	Event rate (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	P for trend
MACE				
≥ 2.2 mmol/L	22,005	3.2 (3.1–3.3)	1.00	<0.001
< 2.2 mmol/L at 2 months	5379	2.9 (2.7–3.1)	0.86 (0.80–0.93)	
< 2.2 mmol/L at 1 year	7050	2.6 (2.4–2.8)	0.86 (0.79–0.93)	
< 2.2 mmol/L at 2 months and sustained at 1 year	12,084	2.6 (2.4–2.7)	0.80 (0.74–0.86)	
All-cause mortality				
≥ 2.2 mmol/L	22,005	1.6 (1.6–1.7)	1.00	0.002
< 2.2 mmol/L at 2 months	5379	1.5 (1.4–1.6)	0.86 (0.78–0.96)	
< 2.2 mmol/L at 1 year	7050	1.4 (1.3–1.5)	0.92 (0.83–1.03)	
< 2.2 mmol/L at 2 months and sustained at 1 year	12,084	1.4 (1.3–1.6)	0.85 (0.78–0.94)	
Myocardial infarction				
≥ 2.2 mmol/L	22,005	1.3 (1.3–1.4)	1.00	<0.001
< 2.2 mmol/L at 2 months	5379	1.2 (1.0–1.3)	0.86 (0.76–0.97)	
< 2.2 mmol/L at 1 year	7050	1.0 (0.9–1.1)	0.80 (0.71–0.91)	
< 2.2 mmol/L at 2 months and sustained at 1 year	12,084	1.0 (0.9–1.0)	0.76 (0.68–0.85)	

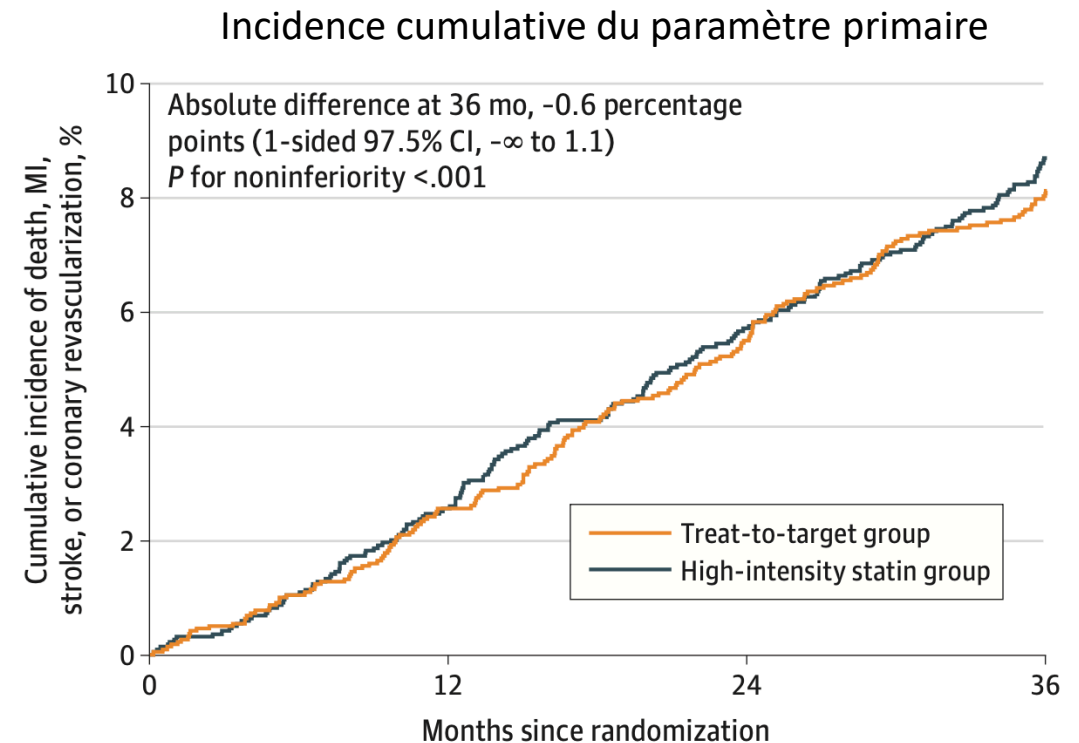
0.60

0.80

1.00

Cible thérapeutique ou statines à haute intensité chez les patients atteints d'une maladie coronarienne— Étude Lodestar

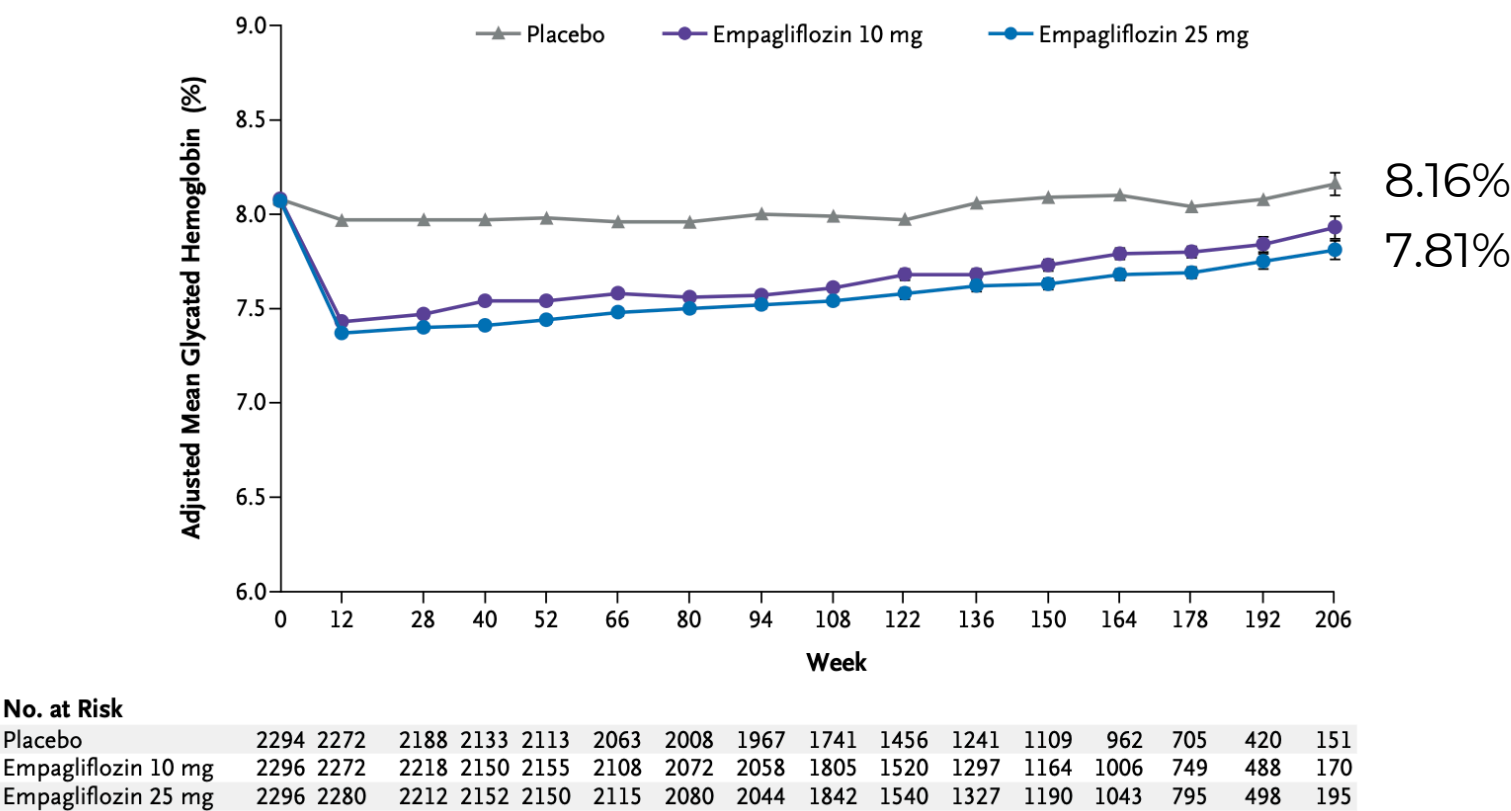
- Étude de non-infériorité;
- 4400 patients en prévention secondaire;
- Randomisation entre LDL-C cible (1.3-1.8 mmol/L vs statines à fortes doses (rosuvastatin 20 mg ou atorvastatin 40 mg);
- Paramètre primaire un composite de mortalité CV, AVC, infarctus ou revascularisation;
- <60% atteinte d'un LDL-C <1.8 mmol/L.



2200	2123	2054	1989
2200	2127	2056	1985

HbA₁C et suivi du diabète

Evolution de l'HbA₁C dans l'étude Empa-Reg Outcome



Bilan lipidique de contrôle (avantages)

- S'assurer de l'atteinte des cibles thérapeutiques;
- Identifier les « non-répondeurs » qui bénéficieront d'une modification et/ou de l'optimisation du traitement;
- Identifier les patients non-observant au traitement;
- Encourager l'observance thérapeutique et la persistance du traitement.

Conclusion

- La prise en charge des troubles lipidiques est complexe et requiert une approche systématique;
- Les recommandations du PEER et de la SCC ont de nombreuses similitudes et des différences importantes;
- Globalement, une baisse intensive du C-LDL est associée à des bénéfices cliniques significatifs;
- Un bilan lipidique de contrôle est essentiel sous traitement hypolipémiant en raison de la grande variabilité de la baisse du C-LDL lors de l'exposition à une statine.