



Fréquence et prédicteurs de l'atteinte des cibles en cholestérol chez des patients avec maladie coronarienne stable en Belgique

Michel P. Hermans

Endocrinology & Nutrition, UCLouvain, Bruxelles

L'analyse de la cohorte belge de DYSIS II montre que, malgré un taux élevé d'utilisation de THL, l'atteinte de la valeur cible du LDL-C reste insuffisante parmi les patients avec CI en Belgique. Au plan pratique, il serait judicieux chez les patients hors-cible d'intensifier l'utilisation des THL en cours, en augmentant les doses de statines, en permutant vers des statines de haute intensité, et/ou en associant les statines à des THL non-statines, en particulier l'ézétimibe, idéalement en privilégiant les associations à doses fixes, pour augmenter l'acceptabilité, la simplification et l'observance du traitement de ces patients à très haut risque CV. Il apparaît également opportun d'actualiser régulièrement les données belges d'atteintes sur le terrain des (nouvelles) cibles lipidiques, tant en première ligne qu'en médecine spécialisée de niveau secondaire et tertiaire. L'étude DYSIS II et son contexte

Les patients considérés comme étant à très haut risque CV sont éligibles pour un traitement hypolipémiant (THL) ciblant un abaissement substantiel du LDL-C (1). La première étude internationale sur la dyslipidémie (DYSIS) a révélé que la moitié des patients belges prenant des statines avaient des taux de LDL-C supérieurs à l'objectif (2). Une avancée majeure dans ce contexte a été l'étude IMPROVE-IT, qui a montré que l'association simvastatine+ézétimibe était à même de réduire les taux du LDL-C en-dessous de la cible chez des patients avec syndrome coronarien aigu (SCA), avec une réduction cliniquement pertinente du risque d'événements CV ultérieurs (3). Les don-



Michel P. Hermans

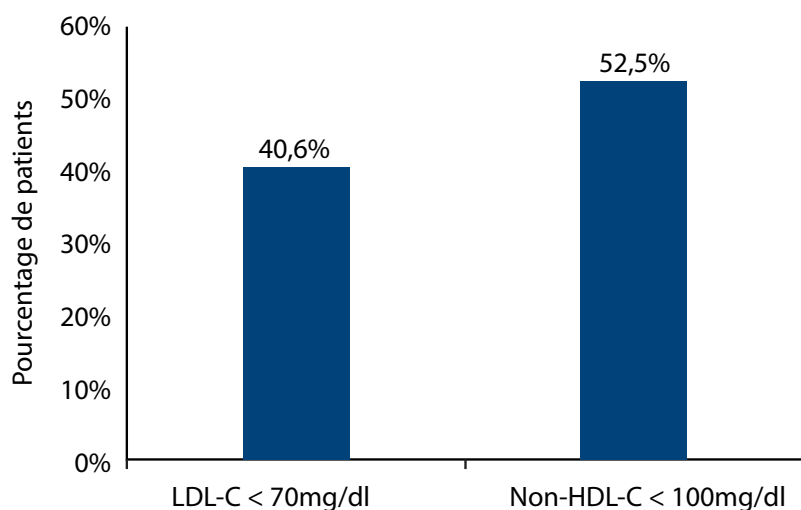
nées d'IMPROVE-IT ont confirmé l'intérêt de l'association statine+ézétimibe dans l'atteinte des objectifs lipidiques primaires, en particulier chez les patients diabétiques de type 2.

La deuxième étude internationale observationnelle sur la dyslipidémie (DYSIS II) est une étude multinationale des lipides et de l'atteinte des valeurs-cibles chez des patients avec cardiopathie ischémique (CI) et/ou ayant survécu à un SCA. **Ce travail a évalué les patients belges de DYSIS II, notamment les types et l'intensité**

du (des) traitement(s) hypolipémiant(s) (THL) utilisé(s), la fréquence, et les prédicteurs d'atteinte de la cible du LDL-C et du non-HDL-C (4).

Dans cette sous-analyse belge de DYSIS II, les patients, âgés ≥ 18 ans, devaient avoir une CI documentée et disposer d'un profil lipidique complet au dossier. Les patients prenaient un THL depuis ≥ 3 mois au moment du profil lipidique ou étaient non traités pour les lipides. Les classes suivantes de THL ont été évaluées: monothérapie par statine, monothérapie autre que statine, association statine+ézétimibe, et association statine+autres thérapies (fibrates, acides gras oméga-3, acide

Figure 1: Pourcentages de patients atteignant les cibles lipidiques.



nicotinique, laropirant etc.). Les statines évaluées étaient la simvastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine. Pour les patients sous statines, des équivalents-dose ajustés à l'atorvastatine et à la simvastatine ont été calculés pour pouvoir comparer, après ajustement, l'intensité du THL en cours (5). L'utilisation d'un THL, le profil lipidique et l'atteinte de la valeur cible du LDL-C (< 70mg/dL) et du non-HDL-C (< 100mg/dL), sur base des directives ESC 2011 (1), ont été évalués de manière transversale, et la distribution des THL a été analysée. Une régression logistique multivariée a été effectuée pour identifier des variables prédictives d'atteinte ou de non-atteinte de la cible du LDL-C. Pour les patients au-dessus de la cible du LDL-C, la «distance par rapport à la cible» a été calculée. Les caractéristiques principales des 409 patients analysés étaient un âge moyen de 69,8 ans, une proportion d'hommes de 81,2%, une hypertension chez 68,5%, un antécédent de PTCA chez 60,9% et des antécédents familiaux de survenue précoce de maladie CV chez 50,5%. Une grande majorité de patients (n = 387; 94,6%) prenaient un THL.

Profils lipidiques et atteinte des objectifs lipidiques

Les valeurs moyennes des lipides étaient les suivantes: cholestérol total 155mg/dL, LDL-C 80mg/dL, HDL-C 48mg/dL, triglycérides 113mg/dL et non-HDL-C 99mg/dL. La valeur cible du LDL-C a été atteinte par seulement 40,6% des patients sous THL, tandis que la cible du Non-HDL-C n'a été rencontrée que par seulement 52,5% des patients sous THL (Figure 1). La «distance médiane jusqu'à la cible du LDL-C» parmi les patients sous THL et au-delà de la cible était de 18mg/dL. Parmi les patients prenant des statines dites de «haute intensité» (soit une dose équivalente ajustée à 40-80mg d'atorvastatine/j; n = 127), 35,4% atteignaient la cible du LDL-C. Parmi les prédicteurs d'atteinte de la cible étudiés (âge > 70 ans, sexe, hypertension, obésité, tour de taille augmenté, angor stable, décompensation cardiaque associée, maladie rénale chronique, diabète de type 2, tabagisme actif et sédentarité), seuls le sexe et le diabète de type 2 étaient associés à l'atteinte de la cible du LDL-C. La présence d'un diabète était un prédicteur positif d'atteinte de la cible du LDL-C

(OR 2,29; 95%IC: 1,33-3,93), alors que le sexe féminin était associé à une probabilité moindre d'atteinte de la cible du LDL-C (OR 0,48; 95%IC: 0,24-0,97).

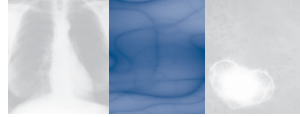
Utilisation des traitements hypolipémiants

Parmi les patients prenant un THL, une monothérapie par statine était le plus souvent utilisée (79,3%). Une association statine+ézétimibe était prise par 14,5% des patients. Parmi les utilisateurs de statine en monothérapie ou en combinaison, la simvastatine, la rosuvastatine, et l'atorvastatine étaient les molécules les plus couramment utilisées (41,6%, 29,6% et 24,6%, respectivement). La moyenne de la dose équivalente en atorvastatine était de 28mg/jour (équivalent à une dose moyenne ajustée en simvastatine de 56mg/jour).

Cette analyse de la cohorte belge de DYSIS a montré que moins de la moitié des patients avec CI et très majoritairement sous THL atteignait la valeur cible du LDL-C au moment de l'étude, préconisée à l'époque < 70mg/dL. La présence d'un diabète de type 2 était associée à une probabilité plus élevée d'atteinte de la cible, tandis que le sexe féminin était associé avec un taux d'atteinte moindre.

Commentaires

La fréquence relevée (94,6%) de patients prenant un THL est en accord avec les taux de traitement observés en Belgique pour des patients avec CI dans les enquêtes EUROASPIRE, avec 83,3% d'utilisation de statines à la sortie d'hôpital (EUROASPIRE III) et 89,3% (EUROASPIRE IV) (6, 7). En revanche, parmi les patients européens de l'étude EURIKA, sans CI mais à très haut risque CV en raison de leurs facteurs de risque, un THL n'était utilisé que par 49,5% d'entre eux (8).



MÉTABOLISME

Comme attendu, les patients traités par THL dans la cohorte belge de DYSIS II avaient un LDL-C plus bas que les patients non traités. Cependant, **la proportion des patients traités atteignant la cible du LDL-C n'était que de 40,6%**, soit un besoin important non satisfait en matière de résultats thérapeutiques. Ce taux d'atteinte est néanmoins plus élevé que celui observé dans la cohorte belge de la première étude DYSIS: 28,6% pour les patients à très haut risque CV et 28,8% chez les patients avec maladie CV avérée (2).

À côté des problématiques d'observance et de persistance au THL, en sus des problématiques de «statinophobie» et de révisionisme sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation de cette classe, ce taux d'atteinte insuffisant de la cible est en partie lié à un dosage sous-optimal des statines. Ainsi, la dose moyenne ajustée en simvastatine de l'étude DYSIS était calculée entre 20 et 40mg/jour, alors que dans l'étude actuelle, la dose moyenne ajustée en simvastatine était de 56mg/jour. **Outre la prescription relativement faible de statines de haute intensité et à dosage suffisant dans cette catégorie de patients à très haut risque CV, le recours trop peu fréquent aux traitements combinés, en particulier l'association statine+ézétimibe, peut expliquer le faible taux d'atteinte de la cible du LDL-C.** La comparaison des cohortes belges dans DYSIS et DYSIS II montre que le taux d'utilisation des thérapies non-statines est passé de 11,6% à 20,7%, mais est restée minoritaire. Il existe donc un grand potentiel d'amélioration d'atteinte des cibles, d'autant plus que dans l'étude DYSIS, la non-utilisation d'ézétimibe était clairement associée à la non-atteinte de la cible du LDL-C (OR 16,9; 95%IC 6,25-50) (2, 4).

L'atteinte de la cible du LDL-C était moins fréquente chez les femmes. Ceci rejoint une

méta-analyse montrant que les femmes étaient moins adhérentes et persistantes à la prise de statines que les hommes (7% de risque accru d'interruption du traitement et/ou de non-renouvellement des ordonnances) (9). Le diabète de type 2 était la seule caractéristique associée à une probabilité plus élevée d'atteindre la cible C-LDL. Ceci est en accord avec des études multinationales comme DYSIS-Europe/Canada, *Lipid Treatment Assessment Project 2*, et EUROASPIRE IV (10-12). Un autre facteur pouvant contribuer à cette meilleure atteinte de la cible du LDL-C dans le diabète de type 2 est un taux de LDL-C pré-traitement inférieur aux non-diabétiques, par la présence de lipoprotéines LDL plus petites et plus denses, associées à l'insulinorésistance, au syndrome métabolique et à la dyslipidémie athérogène (13).

En conclusion

L'analyse de la cohorte belge de DYSIS II a montré que, malgré un taux élevé d'utilisation de THL, l'atteinte de la valeur cible du LDL-C reste insuffisante parmi les patients avec CI en Belgique. Ainsi, les patients traités étaient, au moment de l'étude, en moyenne de 18mg/dL au-dessus de la valeur cible du LDL-C (< 70mg/dL) et majoritairement au-dessus de la cible. Ces chiffres seraient vraisemblablement majorés si l'étude était actualisée à la lumière de l'abaissement récent de la cible du LDL-C à < 55mg/dL dans les directives ESC/EAS 2019 (14, 15). Au plan pratique, il serait judicieux chez les patients hors-cible d'intensifier l'utilisation des THL en cours, en augmentant les doses de statines, en permutant vers des statines de haute intensité, et/ou en associant les statines à des THL non-statines, en particulier l'ézétimibe, idéalement en privilégiant les associations à doses fixes, pour augmenter l'acceptabilité, la simplification et l'observance du traitement de ces

patients à très haut risque CV. Il est également opportun d'actualiser régulièrement les données belges d'atteintes sur le terrain des (nouvelles) cibles lipidiques, tant en première ligne qu'en médecine spécialisée de niveau secondaire et tertiaire.

Références

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
2. Devroey D, Radermecker RP, Van der Schueren BJ, et al. Prevalence of persistent lipid abnormalities in statin-treated patients: Belgian results of the Dyslipidaemia International Study (DYSIS). *Int J Clin Pract*. 2014;68:180-7.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
4. Hermans MP, Gevaert S, Descamps O, Missault L, Gillot B, De Keyser D, Lautsch D, Brudi P, Ambegaonkar B, Vyas A, Horack M, Gitt A. Frequency and predictors of cholesterol target attainment in patients with stable coronary heart disease in Belgium: results from the Dyslipidemia International Study II (DYSIS II CHD). *Acta Clinica Belgica* 2019;74:399-404.
5. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139-51.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
7. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50.
8. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, et al. Low rates of both lipid-lowering therapy use and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in individuals at high-risk for cardiovascular disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10:e0115270.
9. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1410-21.
10. Gitt AK, Drexler H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:221-30.
11. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.
12. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14:133.
13. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Lipid and cardiometabolic features of T2DM patients achieving stricter LDL-C and non-HDL-C targets in accordance with ESC/EAS 2019 guidelines. *Acta Cardiol*. 2020 Mar 23:1-9. doi: 10.1080/00015385.2020.1742455. [Epub ahead of print].
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozlu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.