# Nouvelles recommandations européennes et américaines pour les dyslipidémies: similitudes et différences

Dr AUDREY BUTTY<sup>a</sup>, Pr NICOLAS RODONDI<sup>b,c</sup> et Dr DAVID NANCHEN<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 438-43

Les recommandations d'experts pour la prise en charge des dyslipidémies varient d'un pays à l'autre, avec des différences importantes entre les sociétés médicales d'Europe et des États-Unis. Récemment, de nouvelles recommandations américaines et européennes ont été établies. Elles diffèrent principalement dans la stratification du risque cardiovasculaire en prévention secondaire, ainsi que dans les cibles de LDL-cholestérol (LDL-c) à atteindre. Le point commun reste que l'indication au traitement hypolipémiant se base en premier sur le risque cardiovasculaire global, puis sur le taux de LDL-c. Nous présentons une comparaison et une interprétation de ces recommandations.

#### New European and American guidelines on the management of blood cholesterol: similarities and differences

Experts' guidelines for the management of dyslipidemias differ from country to country, with important differences between medical societies of Europe and the United States. Recently, new American and European guidelines have been established. These guidelines mainly differ for cardiovascular risk stratification in secondary prevention, and for LDL-cholesterol (LDL-c) goals to achieve. Similitudes between guidelines include the global strategy to initiate lipid-lowering drugs, which is based first on the global cardiovascular risk, then on the LDL-c level. We are here presenting a comparison and an interpretation of these guidelines.

#### INTRODUCTION

Les sociétés médicales publient régulièrement des recommandations basées sur les nouvelles études concernant les facteurs de risque cardiovasculaire.¹ Parfois, ces recommandations varient d'un pays à l'autre, avec notamment des différences importantes entre l'Europe et les États-Unis, comme c'est le cas pour la prise en charge de l'hypertension artérielle.¹² Pour les dyslipidémies, les dernières recommandations américaines établies par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Task Force (ACC/AHA) ont été publiées en novembre 2018.³ La Société européenne de cardiologie avec la Société européenne d'athérosclérose (ESC/EAS) ont publié les nouvelles recommandations européennes sur les dyslipidémies en août 2019.⁴

Le but de cet article est de relever les similitudes et différences entre les recommandations américaines et européennes pour le traitement des dyslipidémies. Nous avons catégorisé les recommandations en trois groupes de patients, ceux avec maladie cardiovasculaire (MCV) cliniquement manifeste, ceux sans MCV mais avec hypercholestérolémie familiale, et ceux sans MCV et sans hypercholestérolémie familiale. Trois thématiques sont comparées: l'évaluation du risque cardiovasculaire, l'initiation du traitement hypolipémiant par statine et l'initiation du traitement hypolipémiant par inhibiteur de la PCSK9.

## PATIENTS AVEC MALADIE CARDIOVASCULAIRE CLINIQUEMENT MANIFESTE (figure 1)

Évaluation du risque

*Ce qui est similaire*: Il y a une tendance à vouloir stratifier avec plus de précision le risque de récidive des patients avec MCV (tableau 1).

Ce qui diffère: Les critères de risque de récidive.

*Europe*: Tous les patients avec MCV sont considérés à risque très élevé. Si une récidive de MCV est présente dans les deux

FIG 1 Maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste
---

LDL-c: LDL-cholestérol; HDL-c: HDL-cholestérol; TG: triglycérides; ACC/AHA: American College of Cardiology et American Heart Association; ESC: Société européenne de cardiologie.

Femme 62 ans		
Non fumeuse	Risque à 10 ans	Attitude
Infarctus du myocarde		
il y a 5 mois	ESC	1. 1.1. 127 7.1. 11
• Pas de diabète	<ul> <li>Risque très élevé</li> </ul>	Initier l'ézétimibe
Anamnèse familiale	ACC/AHA	
négative	<ul> <li>Risque élevé</li> </ul>	Initier l'ézétimibe
Sous rosuvastatine		
20 mg/j		
Tension artérielle :		
• 147/90 mmHg		
Bilan lipidique :		
• LDL-c 2,4 mmol/l		
HDL-c 1,3 mmol/l		
• TG 2,2 mmol/l		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Consultation de prévention cardiovasculaire - cholestérol et style de vie, Département promotion de la santé et prévention, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Consultation des lipides, Policlinique et clinique universitaire de médecine interne générale, Hôpital de l'Ille, Université de Berne, Freiburgstrasse 15, 3010 Berne, <sup>c</sup> Institut bernois de médecine générale (BIHAM), Université de Berne, Mittelstrasse 43, 3012 Berne audrey,butty@unisante.ch | nicolas.rodondi@insel.ch | david.nanchen@unisante.ch



FLUDEX®SR •

Indapamide

1.5









Périndopril Indapamide

10 2.5 5 1.25 2.5 0.625



## COVERAM® Périndopril Amlodipine

Perindoprit Amtodipi

10 10 10 5 5 10







COVERAM®PLUS Périndopril Amlodipine Indapamide

 10
 10
 2.5

 10
 5
 2.5

 5
 10
 1.25

 5
 5
 1.25



# Faites le bon choix dès le départ!



10	10
10	5
5	10
5	5



40	10	10
20	10	10
20	10	5
20	5	5
10	5	5





ans, les patients sont considérés comme étant à risque extrêmement élevé.

*États-Unis*: Tous les patients avec MCV sont considérés à risque élevé. Ceux avec MCV sont à risque très élevé en cas d'antécédent de multiples événements MCV, ou alternativement un seul événement majeur et de multiples conditions à risque élevé. Celles-ci incluent l'âge  $\geq 65$  ans, une hypercholestérolémie familiale, un antécédent de pontage coronarien ou d'angioplastie percutanée, un diabète, une hypertension, une insuffisance rénale chronique (DFGe 15-59 ml/min/1,73 m²), un tabagisme actif, une élévation persistante du LDL-cholestérol (LDL-c)  $\geq$  2,6 mmol/l malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe, ou un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive.

#### Initiation du traitement hypolipémiant par statine

Ce qui est similaire: La baisse du LDL-c en taux absolu (réduction en mmol/l) est reconnue pour apporter un bénéfice cardiovasculaire, indépendamment du taux initial. Une plus grande réduction du LDL-c entraîne une plus forte diminution du risque cardiovasculaire.

Ce qui diffère: Les cibles à atteindre pour le LDL-c et l'utilisation de l'ézétimibe.

Europe: Il est recommandé d'introduire un traitement hypolipémiant seul ou combiné permettant une baisse du LDL-c de ≥ 50% comparé aux valeurs sans traitement et de viser un taux de LDL-c < 1,4 mmol/l. Chez les patients à risque extrêmement élevé, une cible < 1,0 mmol/l pour le LDL-c peut être considérée.

*États-Unis*: Il est recommandé d'introduire un traitement de statine de haute intensité ou à dose maximale tolérée pour réduire le LDL-c de ≥ 50%, mais sans valeur cible à atteindre. Chez les patients à risque très élevé, une cible < 1,8 mmol/l pour le LDL-c est recommandée, en combinant les traitements hypolipémiants si nécessaire.

## Initiation du traitement hypolipémiant par inhibiteurs de la PCSK9

Ce qui est similaire: Nihil.

*Ce qui diffère*: Le taux de LDL-c pour initier un inhibiteur de la PCSK9 et les considérations économiques.

*Europe*: Il est recommandé d'introduire un inhibiteur de la PCSK9 chez tous les patients en prévention secondaire ayant un taux de LDL-c qui reste > 1,4 mmol/l malgré un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'ézétimibe. L'aspect économique est très peu évoqué dans les recommandations européennes.

*États-Unis*: Il est raisonnable d'introduire un inhibiteur de la PCSK9 chez les patients en prévention secondaire et à risque

#### TABLEAU 1 Comparai

#### Comparaison des recommandations américaines et européennes

aSelon les recommandations américaines, les patients avec MCV sont à très haut risque en cas d'antécédent de multiples événements MCV, ou alternativement un seul événement majeur et de multiples conditions à risque élevé (âge ≥ 65 ans, hypercholestérolémie familiale, antécédent de pontage coronarien ou d'angioplastie percutanée, diabète, hypertension, insuffisance rénale chronique avec DFGe à 15-59 ml/min/1,73m², tabagisme actif, élévation persistante du LDL-c ≥ 2,6 mmol/l malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe, ou antécédent d'insuffisance cardiaque congestive).

b Selon les recommandations européennes, les patients avec MCV sont à extrêmement haut risque en cas de récidive de MCV dans les 2 ans.

cRisque de subir un premier événement cardiovasculaire mortel ou non à 10 ans selon le calculateur américain.

d'Risque de mourir d'un événement cardiovasculaire à 10 ans selon le calculateur SCORE. Un risque de 5% de mortalité cardiovasculaire à 10 ans correspond environ à un risque d'événement cardiovasculaire total de 15% à 10 ans.

Patients	Recommandations américaines Attitude	Recommandations européennes Attitude
Patients en prévention secondaire avec maladie cardiovasculaire (MCV) cliniquement manifeste	Une réduction du taux de LDL-cholestérol (LDL-c) de ≥ 50% est recommandée	Une réduction du taux de LDL-c de ≥ 50% et une cible de LDL-c < 1,4 mmol/l sont recommandées
<ul> <li>Patients avec MCV à très<sup>a</sup>/extrêmement haut risque<sup>b</sup></li> </ul>	L'introduction d'une statine de haute intensité est recommandée avec une valeur cible < 1,8 mmol/l	Une cible de LDL-c < 1,0 mmol/l peut être considérée
Patients en prévention primaire avec possible hypercholestérolémie familiale (dès un taux de LDL-c > 4,9 mmol/l)	L'introduction d'une statine de haute intensité est recommandée, sans valeur cible	Une réduction du taux de LDL-c de ≥ 50% et une cible de LDL-c < 1,8 mmol/l sont recommandées
Patients en prévention primaire sans hyper- cholestérolémie familiale  • Risque faible  - États-Unis°: < 5%  - Europe <sup>d</sup> : < 3%	Une intensification des bonnes habitudes du style de vie est recommandée	Une cible de LDL-c < 3,0 mmol/l peut être considérée
• Risque borderline - États-Unis <sup>c</sup> : 5 à < 7,5%	L'introduction d'un traitement de statine peut être considérée	N'existe pas dans les catégories européennes
<ul> <li>Risque intermédiaire</li> <li>États-Unis<sup>c</sup>: ≥ 7,5 à &lt; 20%</li> <li>Europe<sup>d</sup>: 3 à 4%</li> </ul>	L'introduction d'une statine d'intensité modérée pour réduire le taux de LDL-c de 30-49% est recommandée	Une cible de LDL-c < 2,6 mmol/l devrait être considérée
<ul> <li>Risque élevé</li> <li>États-Unis°: ≥ 20%</li> <li>Europe<sup>d</sup>: 5 à 9%</li> </ul>	Une réduction du taux de LDL-c de ≥ 50% est recommandée	Une réduction du taux de LDL-c de ≥ 50% et une cible de LDL-c < 1,8 mmol/l sont recommandées
<ul> <li>Risque très élevé</li> <li>Europe<sup>d</sup>: ≥ 10%</li> </ul>	N'existe pas en prévention primaire dans les catégories américaines	Une réduction du taux de LDL-c de ≥ 50% et une cible de LDL-c < 1,4 mmol/l sont recommandées

très élevé ayant un taux de LDL-c qui reste ≥ 1,8 mmol/l malgré un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'ézétimibe. Les recommandations américaines intègrent le rapport coût-efficacité et, de ce fait, restreignent la prescription en prévention secondaire uniquement aux patients à risque très élevé.

Suisse: Le remboursement des inhibiteurs de la PCSK9, selon les critères de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), peut être demandé chez les patients en prévention secondaire ayant un taux de LDL-c > 2,6 mmol/l malgré un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'ézétimibe. La demande à l'assurance maladie du patient doit être faite par un spécialiste en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie ou neurologie, ou par un expert reconnu dans le domaine de l'hypercholestérolémie (voir la liste des experts à l'adresse suivante: www.bag.admin.ch/ls-ref).

## PATIENTS EN PRÉVENTION PRIMAIRE AVEC POSSIBLE HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (figure 2)

Évaluation du risque

Ce qui est similaire: Il n'est pas recommandé de calculer le risque d'avoir un événement cardiovasculaire à 10 ans avec un score, car les scores ne sont pas valables chez les patients avec hypercholestérolémie familiale. Les patients avec hypercholestérolémie primaire «sévère» (LDL-c ≥ 4,9 mmol/l) ou possible hypercholestérolémie familiale sont classés directement à risque cardiovasculaire élevé.

*Ce qui diffère*: Une stratification plus précise du risque cardiovasculaire des patients avec hypercholestérolémie familiale est proposée par les recommandations européennes.

*Europe*: Les patients avec possible hypercholestérolémie familiale et sans autre facteur de risque sont considérés à risque élevé. Ceux avec possible hypercholestérolémie familiale et un autre facteur de risque majeur concomitant sont considérés à risque très élevé.

FIG 2

#### Prévention primaire avec possible hypercholestérolémie familiale

LDL-c: LDL-cholestérol; HDL-c: HDL-cholestérol; TG: triglycérides; ACC/AHA: American College of Cardiology et American Heart Association; ESC: Société européenne de cardiologie; OFSP: Office fédéral de la santé publique.

• Homme 55 ans Non fumeur Risque à 10 ans Attitude • Pas de maladie cardiovasculaire • Risque très élevé Initier un inhibiteur préexistante de la PCSK9 • Pas de diabète ACC/AHA • Risque élevé · Anamnèse familiale Pas d'inhibiteur positive de la PCSK9 Sous atorvastatine Inhibiteur de la PCSK9 Critères de l'OFSP 10 mg/j et ézétimibe 10 mg/j • Tension artérielle : • 123/80 mmHg • Bilan lipidique : • LDL-c 2,3 mmol/l • HDL-c 1,2 mmol/l • TG 1,7 mmol/l

*États-Unis*: Les patients avec possible hypercholestérolémie familiale sont considérés à risque élevé.

#### Initiation du traitement hypolipémiant par statine

*Ce qui est similaire*: L'initiation d'un traitement hypolipémiant est recommandée pour tous les patients avec possible hypercholestérolémie familiale.

Ce qui diffère: Les cibles à atteindre pour le LDL-c.

*Europe*: Chez les patients avec possible hypercholestérolémie familiale avec ou sans un autre facteur de risque majeur concomitant, une réduction du taux de LDL-c de ≥ 50% et des cibles respectives < 1,4 mmol/l et < 1,8 mmol/l devraient être considérées.

*États-Unis*: Chez les patients avec possible hypercholestérolémie familiale, il est recommandé d'initier un traitement de statine de haute intensité permettant une réduction du taux de LDL-c de  $\geq$  50% et de viser une cible < 2,6 mmol/l. En cas d'échec, l'introduction d'ézétimibe est raisonnable.

## Initiation du traitement hypolipémiant par inhibiteurs de la PCSK9

Ce qui est similaire: Nihil.

*Ce qui diffère*: Le taux de LDL-c pour initier un inhibiteur de la PCSK9 et la force de la recommandation.

*Europe*: L'introduction d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandée chez les patients avec possible hypercholestérolémie familiale en présence d'un facteur de risque majeur concomitant si le LDL-c reste ≥ 1,4 mmol avec un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'ézétimibe.

*États-Unis*: Il peut être envisageable d'introduire un inhibiteur de la PCSK9 chez les patients avec possible hypercholestérolémie familiale qui ont de multiples facteurs de risque concomitants et un taux de LDL-c qui reste  $\geq$  2,6 mmol/l malgré un traitement de statine et d'ézétimibe.

Suisse: Le remboursement des inhibiteurs de la PCSK9, selon les critères de l'OFSP, peut être demandé chez les patients en prévention primaire avec hypercholestérolémie familiale ayant un taux de LDL-c > 5 mmol/l malgré un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'ézétimibe. En cas de facteur de risque supplémentaire (diabète, élévation de la lipoprotéine(a), hypertension artérielle sévère), le seuil est abaissé à 4,5 mmol/l. La demande à l'assurance maladie du patient doit être faite par un spécialiste reconnu, comme déjà mentionné ci-dessus.

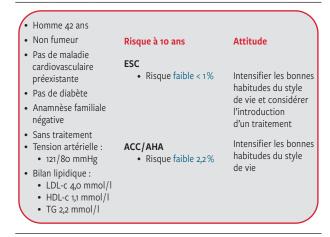
### PATIENTS EN PRÉVENTION PRIMAIRE SANS HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (figure 3)

#### Évaluation du risque

Ce qui est similaire: Avant de débuter un traitement hypolipémiant, il est recommandé d'avoir une discussion concernant le risque cardiovasculaire incluant les facteurs de risque majeurs, le calcul du risque d'événement cardiovasculaire à FIG 3

#### Prévention primaire sans hypercholestérolémie familiale

LDL-c: LDL-cholestérol; HDL-c: HDL-cholestérol; TG: triglycérides; ACC/AHA: American College of Cardiology et American Heart Association; ESC: Société européenne de cardiologie.



10 ans, les potentiels bénéfices du style de vie et des statines, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses, les coûts du traitement, ainsi que les préférences et valeurs du patient (décision partagée).

Ce qui diffère: Le calculateur de risque et le type de risque estimé.

Europe: Le calculateur de risque SCORE (www.heartscore. org/fr\_FR) estime le risque de mourir d'un événement cardiovasculaire à 10 ans.

États-Unis: Le calculateur de risque américain (http://tools. acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/) estime le risque de subir un premier événement cardiovasculaire mortel ou non à 10 ans.

Suisse: Le Groupe de travail lipides et athérosclérose (AGLA) propose d'utiliser le score PROCAM-AGLA (www.gsla.ch/aides-de-calcul/calculateur-hf-du-gsla--score-dlcn) qui estime le risque de subir un premier événement cardiovasculaire mortel ou non à 10 ans.

#### Initiation du traitement hypolipémiant par statine

Ce qui est similaire: Le bénéfice cardiovasculaire dépend du risque cardiovasculaire et du taux de LDL-c. Une plus grande réduction du LDL-c entraîne une plus forte diminution du risque cardiovasculaire.

Ce qui diffère: Le taux de LDL-c pour initier un traitement chez les patients à risque faible ou intermédiaire, la cible à atteindre pour le LDL-c chez les patients à risque élevé, l'utilisation du dépistage de l'athérosclérose subclinique et l'utilisation d'ézétimibe.

*Europe*: Chez les patients à risque faible/intermédiaire, il est recommandé de considérer l'introduction d'un traitement hypolipémiant dès un taux de LDL-c≥3 mmol/l ou≥2,6 mmol/l,

respectivement. Chez les patients à risque élevé, il est recommandé d'introduire un traitement hypolipémiant seul ou combiné permettant une baisse du LDL-c de  $\geq$  50% et de viser un taux de LDL-c < 1,8 mmol/l. Une évaluation de l'athérosclérose asymptomatique par ultrason artériel ou scanner coronarien peut être envisagée chez les patients à risque faible ou intermédiaire. La stratégie de traitement est axée sur un traitement de statine seul ou en combinaison avec l'ézétimibe.

États-Unis: Chez les patients à risque faible, l'accent est mis sur les changements du style de vie et il n'y a pas de recommandation pour l'introduction d'un traitement de statine. Chez les patients à risque intermédiaire/élevé, il est recommandé d'initier un traitement de statine et de viser une réduction du taux de LDL-c de respectivement 30-49% ou ≥ 50% comparé aux valeurs sans traitement. Une évaluation de l'athérosclérose asymptomatique par scanner coronarien peut être envisagée chez les patients à risque intermédiaire. La stratégie de traitement est axée sur un traitement de statine seul. L'utilisation d'ézétimibe n'est pas mentionnée en prévention primaire.

## Initiation du traitement hypolipémiant par inhibiteurs de la PCSK9

*Ce qui est similaire*: L'utilisation d'inhibiteurs de la PCSK9 n'est pas recommandée chez les patients en prévention primaire n'ayant pas d'hypercholestérolémie familiale.

Ce qui diffère: Nihil.

#### CONCLUSION

Les recommandations américaines et européennes diffèrent principalement dans la stratification du risque cardiovasculaire en prévention secondaire, ainsi que dans les cibles de LDL-c à atteindre. Les recommandations américaines intègrent également mieux les connaissances médico-économiques des traitements hypolipémiants que les recommandations européennes. Le point commun reste que l'indication au traitement hypolipémiant se base en premier sur le risque cardiovasculaire global, puis sur le taux de LDL-c.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



#### **IMPLICATIONS PRATIQUES**

- Les cibles de LDL-c recommandées sont basses en prévention secondaire, et nécessitent souvent d'utiliser une combinaison de traitements hypolipémiants. L'utilisation d'ézétimibe n'est pas recommandée en prévention primaire aux États-Unis
- L'initiation d'un traitement hypolipémiant est envisageable à partir d'un risque intermédiaire selon les recommandations américaines, et à partir d'un risque faible selon les recommandations européennes si le LDL-c est ≥ 3 mmol, ce qui implique une prescription d'hypolipémiants à plus large échelle, bien que cette population ait le plus souvent été exclue des études randomisées
- De manière similaire, le dépistage de l'athérosclérose est une option possible envisageable à partir d'un risque intermédiaire selon les recommandations américaines pour mieux préciser le risque, et à partir d'un risque faible selon les recommandations européennes, ce qui implique de réaliser des examens complémentaires à plus large échelle, bien que les études randomisées testant cette stratégie soient encore en cours
- En pratique clinique, il faut prendre en compte que le niveau de preuves diffère beaucoup selon les recommandations (prévention secondaire: souvent basées sur des études randomisées contrôlées; prévention primaire: surtout des avis d'experts) et partager cette information avec les patients lors de la discussion d'un possible traitement

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016:37:2315-81.
- 2 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the
- management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018:39:3021-104. 3 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019:139:e1082-143. 4 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88.