



Impact de la diminution du taux en LDL-C sur les complications vasculaires majeures

Référence

Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;316:1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) ; Laboratoire de Médecine Factuelle de l'ULB

En 2007, Minerva a commenté une méta-analyse (1,2) montrant que, chez des patients sans pathologie cardiovasculaire connue, un traitement par statines peut contribuer à réduire le risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire, mais non la mortalité. En 2012, dans une autre méta-analyse, un autre synopsis de Minerva (3,4) décrit qu'un traitement par statines diminue, chez des patients à risque cardiovasculaire faible, le risque d'événements coronariens et d'AVC ainsi que la mortalité globale, sans diminuer la mortalité liée à un infarctus du myocarde ou par AVC. Une revue (5) de la Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, incluant des méta-analyses, dont nous avons fait la critique dans l'éditorial de ce mois (6), suggère un effet dose-réponse entre la réduction du taux de LDL-cholestérol et la réduction d'accidents vasculaires majeurs. Il existe d'autres traitements que les statines pour réduire le risque cardiovasculaire lié à la concentration en LDL-cholestérol. Les fibrates, analysés dans une méta-analyse également commentée dans Minerva en 2011 (7,8), sont aussi associés en prévention primaire à un bénéfice à la limite de la signification statistique pour un critère composite d'événements cardiovasculaires. Il est significatif pour les événements coronariens.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a étudié en 2016 (9), en préventions primaire et secondaire, l'association entre la réduction du taux de LDL-cholestérol et la réduction du risque cardiovasculaire en prenant en considération tout type de traitement (à base ou non de statines). Les auteurs ont inclus 49 essais randomisés (RCTs) avec un total de 312175 participants (âge moyen de 62 ans, 24% de femmes et un taux de base moyen en LDL-C de 122,3 mg/dl) et 39645 événements vasculaires majeurs (EVM) (= mort cardiovasculaire, accident coronarien ou accident vasculaire cérébral). Outre les statines (N = 25 RCTs), différentes interventions thérapeutiques ont été évaluées, dont 8 régulant l'expression des récepteurs LDL (régime, séquestrants d'acides biliaires, bypass iléal et ézétimibe), 15 agissant par d'autres mécanismes comme les fibrates (N = 9), la niacine (N = 3) et les inhibiteurs de la CETP (cholesteryl ester transfer protein) (N = 3) et 2 avec des inhibiteurs de l'enzyme PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors).

Les analyses montrent que le **risque relatif** (RR) d'EVM par réduction de 38,7 mg/dl (soit -1 mmol/L) de taux de LDL-C est de :

- 0,77 (avec IC à 95% de 0,71 à 0,84 ; $p < 0,001$) pour les statines
- 0,75 (avec IC à 95% de 0,66 à 0,86 ; $p = 0,002$) pour les 8 interventions régulant l'expression des récepteurs LDL.

Pour la niacine et les inhibiteurs de la CETP, l'effet observé vu de l'angle de la diminution du taux de LDL-C est moins marqué que l'effet attendu :

- pour la niacine : RR à 0,94 observé (avec IC à 95% de 0,89 à 0,99) versus 0,91 attendu (avec IC à 95% de 0,90 à 0,92)
- pour les inhibiteurs de la CETP : RR de 1,01 observé (avec IC à 95% de 0,94 à 1,09) versus 0,90 attendu (avec IC à 95% de 0,89 à 0,91) ; $p = 0,002$

mais il est plus marqué qu'attendu pour les fibrates :

- RR de 0,88 observé (avec IC à 95% de 0,83 à 0,92) versus 0,94 attendu (avec IC à 95% de 0,93 à 0,94) ; $p = 0,02$

tandis que l'on observait l'effet attendu pour les inhibiteurs de PCSK9 :

- RR de 0,49 observé (avec IC à 95% de 0,34 à 0,71) versus 0,61 attendu (avec IC à 95% de 0,58 à 0,65) ; $p = 0,25$

La **métab-régression** montre, pour les traitements visant à diminuer le taux de LDL-C (seulement pour les statines et les traitements régulant l'expression des récepteurs LDL), une association entre la diminution observée et le taux d'EVM à 5 ans en prévention primaire ou secondaire.

Conclusion

Les données rapportées sont intéressantes d'un point de vue physiopathologique, apportant des arguments sur le LDL-C comme facteur de risque cardiovasculaire avec un effet similaire des différents traitements (statines, inhibiteurs de la CETP, fibrates, inhibiteurs de l'enzyme PCSK9). Il faut cependant garder à l'esprit que ce type de méta-analyse ne prend pas en considération les modalités du traitement (dose, durée, etc.) et les effets indésirables (10,11). Elle suggère cependant l'intérêt à mener des essais pragmatiques comparant, à la prise en charge usuelle, des traitements à la carte ciblant un taux précis de diminution du LDL-C pour introduire cette approche dans la pratique quotidienne.

Références

1. Lemiengre M. Prévention primaire de la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec les statines. *MinervaF* 2007;6(5):76-8.
2. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2307
3. De Weirdt S, Lemiengre M. Utilité des statines chez des sujets à risque cardiovasculaire peu élevé. *MinervaF* 2012;11(4):43-4.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202. DOI: 10.1503/cmaj.101280
5. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
6. Sculier JP. Revue sur les statines dans *The Lancet* : qu'en penser ? *MinervaF* 2017;16(7):161-2.
7. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3
8. Lemiengre M. Efficacité des fibrates en termes d'événements cardiovasculaires. *Minerva* bref 28/01/2011.
9. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985
10. Navarese EP, Kolodziejczak M, De Servi S. Interventions to lower low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;317:439. DOI: 10.1001/jama.2016.19058
11. Zafar K, Inayat M. Interventions to lower low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;317(4):439-40. DOI: 10.1001/jama.2016.19061