

Recommandations 2021 de la Société Européenne de Cardiologie : les femmes exclues (à tort ?) du traitement par statines en prévention primaire !

Jean-François Renucci^{1,2,3,4}, Gabrielle Sarlon^{1,2,3,4,5}, Claire Mounier-Vehier^{4,6,7}

Disponible sur internet le :

1. Assistance Publique-hôpitaux de Marseille, service de médecine vasculaire et hypertension artérielle, Marseille, France
2. CHU Timone, 264, rue Saint Pierre, 13005 Marseille, France
3. CHU Nord, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France
4. Fonds de dotation « Agir pour le cœur des femmes » (www.agirpourlecoeurdesfemmes.com), Paris, France
5. Aix Marseille université - C2VN : Centre de recherche en Cardio Vasculaire et Nutrition, Marseille, France
6. CHU Lille, Institut Cœur Poumon, Médecine Vasculaire et HTA, 59000 Lille, France
7. Université de Lille, EA 2694 - Santé publique: épidémiologie et qualité des soins, 59000 Lille, France

Correspondance :

Jean-François Renucci. Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle,
CHU Timone ,13005 Marseille, France
JeanFrancois.RENUCCI@ap-hm.fr

2021 guidelines of the European Society of Cardiology: Women excluded (wrongly?) from treatment with statins in primary prevention!

Pour une prévention optimale des maladies cardio-vasculaires (MCV), plusieurs sociétés savantes publient régulièrement des recommandations dont les mises à jour suscitent toujours des commentaires sur leur applicabilité dans « la vraie vie » et des comparaisons entre elles. Si les études épidémiologiques et les essais thérapeutiques retenus par les experts sont les mêmes, ce sont les populations avec des niveaux de risque différents et le modèle d'organisation des divers pays qui expliquent les différences entre ce qui est proposé par les différentes sociétés. En 2021, la Société européenne de cardiologie (ESC) a préconisé un nouveau modèle d'estimation du risque d'événement cardio-vasculaire à 10 ans intitulé SCORE 2 (*Systematic Coronary Risk Evaluation 2*) [1]. Il s'agit d'équations qui prennent en compte différentes caractéristiques du sujet comme l'âge, le sexe, le fait de fumer, les chiffres de pression artérielle et de cholestérol... pour calculer la probabilité de faire une MCV dans une période donnée. En pratique, un niveau de risque de 10 % à 10 ans signifie que sur 100 personnes qui présentent ces caractéristiques, 10 auront un accident dans les 10 ans suivantes en l'absence d'intervention.

J-F Renucci, G. Sarlon, C. Mounier-Vehier

Les plus sceptiques feront remarquer que, même si l'on n'intervient pas, sur ces 100 sujets, 90 n'auront pas d'accident et seront « traités pour rien ». Cette approche, qui tient compte du niveau de risque, est très importante pour traiter les sujets les plus menacés et qui donc vont en retirer un bénéfice important. La limite est le rôle considérable joué par l'âge dans le niveau de risque. Et une application stricte de cette méthode conduit à ne pas traiter des sujets jeunes, peu menacés dans les 10 ans ; et à sur traiter tous les sujets âgés forcément à risque élevé.

La situation idéale serait d'avoir à traiter peu de sujets pour éviter beaucoup d'événements, dans un laps de temps court et en plus avec un traitement peu coûteux ! C'est globalement le cas, sauf pour le coût, en prévention secondaire (c'est-à-dire quand la personne a déjà fait un accident cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire), où la question ne se pose pas, car ces patients sont à haut risque de récidiver et les traitements prescrits sont rapidement efficaces. Le problème est plus difficile à résoudre en prévention primaire où il s'agit « seulement des sujets à risque » d'événements (qui ne surviendront que longtemps après ou peut-être jamais)... et qui, si on les traite, peuvent présenter des effets secondaires alors que l'indication pourrait être discutable, avec un coût important du traitement sur une période prolongée pour un bénéfice supposé.

Bref, au classique rapport bénéfice / risque s'ajoute le ratio coût / efficacité.

Selon les recommandations 2021 de l'ESC

Pour instaurer un traitement hypolipémiant par une statine, les seuils retenus sont un risque de MCV à 10 ans calculé par SCORE 2 :

- \geq à 7,5 % entre 40 et 49 ans ;
- et \geq à 10 % entre 50 et 69 ans (recommandation de classe I).

La prescription de statines est une recommandation de classe II pour les personnes âgées de 40 à 49 ans et de 50 à 69 ans si le risque à 10 ans est \geq à 2,5 % ou \geq à 5,0 %, respectivement, si d'autres facteurs de risque sont présents.

Pour mieux appréhender l'impact de ces recommandations

Une étude de cohorte sur 66 909 sujets a été menée au Danemark sur la population générale de Copenhague chez des sujets âgés de 40 à 69 ans, apparemment en bonne santé, avec une moyenne de suivi de 9,2 ans. Les résultats ont été publiés le 6 Juillet 2022 dans *JAMA Cardiology* [2]. Les critères d'évaluation comprenaient : l'éligibilité aux statines suivant les recommandations ; et la qualité de l'estimation pour prédire la survenue d'événements liés aux MCV, en comparant les performances de ces recommandations à :

- celles de l'*American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC / AHA) [3] ;
- celles du Royaume-Uni *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [4] ;

- et celles de la Société Européenne d'Athérosclérose *European Atherosclerosis Society* (EAS) / associée à l'ESC datant de 2019 [5] ;
- puisque l'on va pouvoir comparer lors de ce suivi le nombre d'événements réellement survenus par rapport à celui qui avait été prédit par le calcul.

Principaux résultats de cette étude observationnelle

Au cours du suivi, sont survenus 2962 accidents non mortels et 4277 décès. Le modèle européen SCORE 2 a mieux prédit le risque d'événement de MCV à 10 ans que les modèles proposés aux États-Unis et au Royaume-Uni. En revanche, le nombre de personnes éligibles, c'est à dire susceptibles de recevoir un traitement par une statine était moindre. Il a été regardé combien de personnes seraient éligibles en fonction de la recommandation utilisée :

- pour les recommandations européennes ESC 2021, en prévention primaire chez les personnes âgées de 40 à 69 ans, 2862 sur 66 909, soit seulement 4 % étaient éligibles, contre ;
- 34 % avec ACC/AHA ;
- 26 % selon les recommandations du NICE ;
- 20 % avec les recommandations européennes ESC/EAS précédentes de 2019.

Peu de femmes éligibles !

En appliquant ces critères, la majorité des femmes n'auraient pas droit à un traitement par statine car l'estimation du risque les place à un niveau beaucoup trop faible. En effet, presque aucune femme âgée de 40 à 49 ans n'avait un risque à 10 ans de 7,5 % ou plus et seulement 1 % de celles âgées de 50 à 69 ans atteignait le seuil d'instauration des statines.

Chez les hommes âgés de 40 à 49 ans et de 50 à 69 ans, 2 % et 13 % ont atteint ce seuil de risque.

On retombe sur le fait très classique du risque de MCV plus bas chez les femmes suivant ces modèles de calcul, ce qui est à l'origine de la croyance erronée d'une protection naturelle et de ce fait d'un moindre niveau de traitement.

Comme le nombre de sujets pouvant bénéficier du traitement par statine dépend du seuil de risque choisi, les auteurs ont aussi calculé quel devrait être la variation de ce seuil pour que ces recommandations européennes correspondent aux autres recommandations afin d'obtenir un résultat similaire en termes de sujets traités. Il faudrait abaisser SCORE 2 à :

- 5 % pour correspondre aux recommandations américaines ;
- 6 % pour correspondre à celles du royaume uni ;
- et à 7 % pour correspondre aux précédentes Recommandations Européennes de 2019.

Limites importantes de l'étude

L'une d'elle est d'avoir été menée dans un pays à faible risque cardio-vasculaire. Les recommandations européennes ont

séparé les pays en 4 niveaux de risque avec 4 modèles SCORE 2 différents (la France est dans le niveau de risque le plus faible). Malgré cela, tout le monde utilise le même seuil pour instaurer le traitement préventif car les seuils choisis n'ont pas eux été définis pour les différents pays : le haut risque après 45 ans débute à 7,5 % que l'on soit Français ou Finlandais.

Le Danemark est dans les pays à faible risque, ce qui augmente d'autant plus le nombre de personnes à traiter (NNT) (*number need to treat*) pour éviter un événement, tout comme en France. En effet, ce NNT (et ce n'est pas spécifique à la prévention cardiovasculaire) est directement lié au niveau de risque de départ et va croître très nettement dans des populations de sujets à faible risque, d'où l'intérêt d'ailleurs de faire des études d'intervention préférentiellement chez les sujets les plus menacés.

En perspectives

Il a été reproché aux recommandations européennes de 2021 d'inciter fortement à la prescription des traitements médicamenteux, en se focalisant sur la prévention secondaire, avec un objectif de cholestérol tellement bas, qu'il va nécessiter pour être atteint, d'utiliser plusieurs médicaments, dont les plus récents qui sont aussi les plus coûteux. On voit qu'il n'en est rien pour la prévention primaire, avec notamment les femmes, surtout parmi les plus jeunes, qui ne seraient plus traitées.

L'ESC devra-t-elle revoir ses directives actuelles pour éviter une régression dans l'utilisation des statines en prévention primaire ? Pour améliorer cette situation, on pourrait à court terme abaisser ces seuils mais cela nécessiterait une mise à jour régulière à mesure que le risque de la population va évoluer au fil du temps. On pourrait aussi envisager une estimation du risque à plus long terme, en particulier pour les adultes jeunes. Et si la solution était de cesser d'utiliser ce risque estimé sur 10 ans comme le seul point de départ pour la prescription des statines et de se concentrer plutôt sur une approche bénéfico-risque qui tient compte du risque durant toute la vie et des avantages de la réduction du Cholestérol LDL ? Et si nous évitons cette attitude presque automatisée, qui plairait bien à l'intelligence artificielle, avec un chiffre – un seuil – un traitement ou pas ?

Une autre approche non exclusive de la précédente est de rester avant tout cliniciens et d'intégrer les modificateurs de risque dans les décisions de traitement afin de déterminer parmi ces sujets à risque considéré comme modéré ou intermédiaire ceux qui le sont le plus, en quelque sorte d'essayer de mieux repérer les 10 qui vont faire un accident par rapport aux 90 qui ne le feront pas. Les recommandations évoquent régulièrement ce reclassement des sujets vers un risque plus élevé et si les « biomarqueurs » sont en net recul dans leur indication de réalisation. Les médecins vasculaires y verront tout l'intérêt de l'écho-doppler carotidien à la recherche de plaques, les cardiologues celui du coroscanner et les diabétologues celui du score calcique coronaire. Attention cependant à ne pas tomber dans les excès du Dr KNOCK, où pour ne méconnaître personne on explore et traite tout le monde !

En conclusion

Malgré un modèle de prédiction du risque cardio-vasculaire (SCORE 2) amélioré, les nouveaux seuils de traitement proposés par les recommandations de la Société européenne de cardiologie de 2021 réduisent considérablement l'éligibilité pour les statines en prévention primaire dans les pays européens à faible risque, en particulier les femmes et les sujets jeunes. Le choix d'un seul de risque « plus bas » pour déclencher la prescription d'un traitement par une statine pourrait permettre de mieux prévenir les maladies cardiovasculaires, notamment chez les femmes. Or il faut souligner et rappeler, qu'indépendamment du niveau de risque cardio-vasculaire, un taux de LDL cholestérol > 1,6 g/l constitue une indication de traitement quel que soit le contexte clinique et que l'objectif du LDL cholestérol < 0,55 g/l en prévention secondaire est parfaitement valide « *quoi qu'il en coûte* ». Dans ce contexte, la prescription d'une statine adaptée reste un élément fondamental de la prévention des MCV, y compris en prévention primaire, le plus difficile étant peut-être de convaincre le patient(e)s de les prendre. . .

Déclaration de liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] 2021 E.S.C. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Task Force for cardiovascular disease prevention with representative of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *Eur Heart J* 2021;00:1-111.
- [2] Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European prevention guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol* 2022.
- [3] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of Cardiology/American heart association task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: Lipid Modification - Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Clinical Guideline Centre, July 2014.
- [5] 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* 2019;37:2999.