

Rechercher et combler les écarts thérapeutiques dans la prise en charge de la dyslipidémie

Par Peter Lin, M.D., CMFC

Peter Lin, M.D., CMFC
Médecin de famille
Toronto, Ontario

Une des responsabilités les plus importantes des médecins de premier recours est de rechercher et de traiter de manière optimale les facteurs de risque modifiables de la maladie cardiovasculaire (MCV). Ces facteurs de risque sont bien connus, et ils comprennent le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension, le diabète, l'obésité, l'inactivité physique et la mauvaise alimentation¹. Chaque facteur de risque doit être corrigé pour conférer une protection optimale contre l'apparition ou la progression de la MCV. Afin de promouvoir cette stratégie, des groupes d'experts multidisciplinaires canadiens et internationaux ont rédigé des lignes directrices pour la pratique clinique fondées sur les preuves scientifiques; ces recommandations portent sur chaque facteur de risque CV majeur¹⁻⁴. Elles définissent clairement les groupes de patients qui doivent être traités et les objectifs du traitement.

Bien que les professionnels de la santé aient fort bien réussi à réduire la mortalité d'origine CV au cours des dernières décennies (les taux de mortalité par coronaropathie, par exemple, ont chuté de 40 %, selon Statistique Canada¹), il reste encore beaucoup à faire. Des études de grande envergure menées dans la collectivité, ainsi que des analyses plus modestes portant sur les clientèles médicales ont montré qu'une proportion substantielle de patients canadiens à risque de MCV ne reçoit pas un traitement suffisamment efficace pour atteindre les objectifs recommandés dans les lignes directrices. Dans cet article, nous examinerons un de ces écarts thérapeutiques en accordant une attention particulière à la dyslipidémie.

Objectifs thérapeutiques pour la dyslipidémie

La Société canadienne de cardiologie (SCC) vient de publier une mise à jour des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie¹. Les valeurs cibles établies par les recommandations de 2009 sont résumées au Tableau 1. Les auteurs recommandent que tous les patients ayant un risque élevé de MCV reçoivent un traitement hypolipidémiant pour abaisser le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) à < 2,0 mmol/L ou pour réduire de 50 % la concentration de C-LDL initiale. Les patients porteurs d'un risque modéré devraient également être traités de manière à atteindre cette cible lorsqu'ils présentent l'une des caractéristiques suivantes : C-LDL > 3,5 mmol/L, rapport cholestérol total/C-HDL (CT/C-HDL) > 5, concentration de la protéine C-réactive de haute sensibilité (hs-CRP) > 2 mg/L dans le cas des hommes > 50 ans ou des femmes > 60 ans. Les patients à risque faible dont le C-LDL est > 5 mmol/L devraient être traités de manière à réduire le C-LDL de 50 %.

Ces recommandations reflètent la tendance à établir des objectifs plus stricts pour le traitement de la dyslipidémie. En 2003, les valeurs cibles recommandées pour le C-LDL étaient < 2,5 mmol/L chez les patients à risque élevé, > 3,5 mmol/L chez les patients à risque modéré et > 4,5 mmol/L en présence d'un risque faible⁶. Dans les recommandations de 2006, pour les patients à risque modéré et à risque faible, l'objectif du traitement était de réduire le C-LDL d'au moins 40 %⁵.

Ces valeurs cibles plus basses ont été établies après que des essais cliniques eurent démontré les bienfaits d'abaisser davantage le C-LDL. En outre, les résultats de ces essais montraient que le traitement plus énergique avait un profil d'innocuité

TABLEAU 1. Cibles pour le traitement de la dyslipidémie : Lignes directrices 2009 de la SCC¹

Niveau de risque	Amorcer le traitement si :	Cibles	
		Principale C-LDL	Autre cible principale
Élevé • CP, AP, athérosclérose • La plupart des diabétiques • FRS > 20 % • RRS > 20 %	Envisager le traitement chez tous les patients	< 2 mmol/L ou ↓ 50 % (Catégorie I, niveau A)	Apo B < 0,80 g/L (Catégorie I, niveau A)
Modéré • FRS de 10 % à 19 %	• C-LDL > 3,5 mmol/L • Rapport CT/C-HDL > 5,0 • hs-CRP < 2 mg/L – hommes > 50 ans – femmes > 60 ans Note : Modulation du risque par les antécédents familiaux et le taux de hs-CRP (RRS)	< 2 mmol/L ou ↓ 50 % (Catégorie IIA, niveau A)	Apo B < 0,80 g/L (Catégorie I, niveau A)
Faible • FRS < 10 %	C-LDL > 5,0 mmol/L	↓ 50 % (Catégorie IIA, niveau A)	

CP : coronaropathie; AP : angiopathie périphérique; FRS : score de risque de Framingham; RRS : score de risque de Reynolds.

très favorable. Par conséquent, les cibles du traitement devenaient plus exigeantes à chaque nouvel ensemble de recommandations de manière à refléter les résultats d'essais comme PROVE-IT⁷, TNT⁸ et JUPITER⁹.

Les écarts thérapeutiques au Canada

Chez nos patients, dans quelle mesure arrivons-nous à atteindre ces nouvelles cibles pour les lipides? Bien que les preuves scientifiques aient amené les auteurs des lignes directrices à faire des recommandations plus strictes pour les objectifs thérapeutiques, d'autres données révèlent qu'une forte proportion de patients au Canada n'atteint pas ces objectifs. Parmi les 1 976 Canadiens inscrits au registre international REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*), patients pour la plupart atteints d'une maladie athéroscléreuse avérée, environ le quart n'avaient pas atteint les cibles recommandées dans les lignes directrices pour la dyslipidémie, le tiers affichaient une glycémie supérieure à la valeur cible et 40 % dépassaient la cible pour la tension artérielle¹⁰. Soulignons que ces statistiques proviennent de patients ayant un risque élevé démontré par le seul fait de leur inscription à ce registre; on peut donc penser que les proportions de patients dans la population générale dont les facteurs de risque ne sont pas maîtrisés efficacement sont beaucoup plus élevées.

En effet, une analyse rétrospective de la maîtrise de l'hypertension et de la dyslipidémie dans une population de plus de 46 000 patients d'omnipraticiens du sud-ouest de l'Ontario¹¹ a révélé que les taux de maîtrise étaient beaucoup moindres que ceux observés chez les patients du registre REACH. Dans l'ensemble, ces chercheurs ont constaté que seulement 7 % des patients manifestant une dyslipidémie, mais aucune hypertension, avaient atteint les cibles recommandées; en revanche, 17 % des patients à la fois dyslipidémiques et hypertendus avaient atteint les objectifs recommandés pour la dyslipidémie et l'hypertension.

D'autres données pertinentes proviennent d'un vaste programme de réflexion sur la pratique, le programme ACT (*Assessing Cardiovascular Targets*)¹², auquel ont participé 676 omnipraticiens dans tout le Canada. Les médecins participants ont autorisé la consultation des dossiers de 30 à 40 de leurs patients (nombre total de patients : 25 489). Le programme était conçu pour que les médecins puissent trouver dans leur clientèle les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires et recevant déjà une statine pour traiter la dyslipidémie. Le but était d'aider ces médecins à mieux évaluer leurs propres pratiques – en les comparant avec les pratiques recommandées dans les lignes directrices et avec les pratiques de leurs pairs canadiens – et à déterminer leur taux de succès dans l'atteinte des objectifs thérapeutiques recommandés dans les lignes directrices 2006 de la SCC pour le traitement de la dyslipidémie⁵. Les données ont été gérées et compilées par une firme indépendante de recherche en santé, ISIS Digital Media.

Les conclusions du programme ACT nous apprennent qu'une proportion importante des patients inscrits à ce programme n'avait pas atteint les cibles établies par les recommandations de 2006. Environ 40,6 % n'avaient pas abaissé leur C-LDL à la valeur cible et 22,2 % affichaient une TA supérieure à la cible recommandée. Les proportions des patients n'ayant pas atteint ces cibles ni celles recommandées pour d'autres paramètres sont indiquées au Tableau 2. Parmi les patients dont le niveau de risque était connu ($n = 24\ 033$), 57,8 % étaient considérés à risque élevé par leurs médecins, 24,3 % à risque modéré et 17,9 % à risque faible. Toutefois, une analyse indépendante des données sur les facteurs de risque a montré que 45 % des patients jugés à risque modéré par leurs médecins avaient en réalité un risque élevé (selon le calcul du score de risque de Framingham).

TABEAU 2. Proportions de patients n'ayant PAS atteint les cibles recommandées et proportions de patients ayant d'autres facteurs de risque CV connus¹²

Paramètre cible	Proportion de patients du programme ACT n'ayant pas atteint la cible
C-LDL	40,6 %
Rapport CT/C-HDL	28,4 %
Triglycérides	40,9 %
Tension artérielle	22,2 %
Tour de taille	52,2 %
Facteur de risque	Proportion ayant ce facteur de risque
Syndrome métabolique	36,8 %
Glycémie à jeun > 6,2 mmol/L	34,6 %

Dans son étude du traitement de la dyslipidémie, le programme ACT a également déterminé les types de médicaments administrés. Parmi les 24 567 patients pour lesquels on possédait des données sur le traitement, 79 % s'étaient vu prescrire une modalité de pharmacothérapie hypolipidémiante. La grande majorité de ces ordonnances était pour des statines. L'atorvastatine et la rosuvastatine étaient les agents les plus souvent prescrits, bien que d'autres statines de génération précédente moins puissantes (p. ex., la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine) aient aussi fait partie de ces ordonnances (Figure 1).

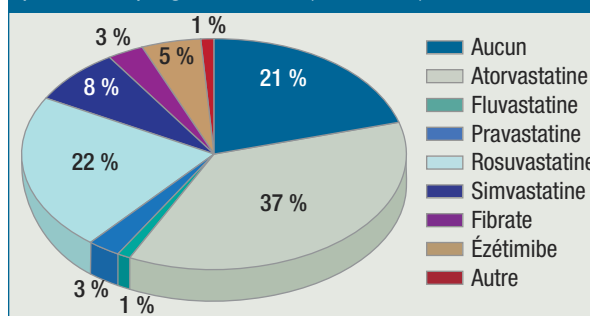
En général, les proportions de patients qui ont réussi à atteindre les cibles pour le C-LDL étaient plus élevées chez les patients traités par la rosuvastatine ou l'atorvastatine que chez ceux recevant la simvastatine, la pravastatine ou la fluvastatine; toutefois, même chez les patients traités par ces agents plus puissants, des proportions importantes n'atteignaient pas les cibles recommandées. Parmi les patients traités par l'atorvastatine, par exemple, 40 % continuaient d'afficher une concentration de C-LDL supérieure à la cible établie par les lignes directrices pour ces populations.

Les données du programme ACT ont aussi été analysées pour déterminer les proportions de médecins qui avaient amorcé ou modifié le traitement en se fondant sur leur évaluation des facteurs de risque chez leurs patients. Des 25 490 patients pour lesquels on possédait ces données, 11 625 (46 %) avaient entrepris un traitement ou avaient vu leur traitement modifié. Les médicaments prescrits pour instaurer ou modifier le traitement sont énumérés au Tableau 3. Les deux stratégies de substitution les plus fréquentes étaient de remplacer le médicament existant par la rosuvastatine ou l'atorvastatine. Ces deux médicaments étaient également les plus souvent prescrits pour amorcer le traitement chez ces patients.

Discussion

Au chapitre de la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaires, les médecins canadiens ont fait des progrès importants depuis quelques années. Le taux de maîtrise de l'hypertension, par exemple, a fait un bond spectaculaire depuis 10 ans. Des données des Enquêtes canadiennes sur la

FIGURE 1. Utilisation des agents hypolipidémiant chez les patients du programme ACT (n = 24 567)¹²



santé cardiaque¹³, publiées en 1997, montraient que seulement 12,2 % des patients hypertendus étaient traités et leur TA maîtrisée. Une étude menée en Ontario et publiée en 2008¹⁴ révèle que cette proportion est passée à 65,7 %. Bien que ces statistiques soient encourageantes, la recherche montre bien qu'il y en a encore beaucoup à accomplir et que de nombreux écarts restent à combler. La réalité sur le terrain illustrée par les données du programme ACT montre que pour la dyslipidémie, environ 4 patients sur 10 ne sont pas traités assez énergiquement pour atteindre les cibles recommandées (dans les lignes directrices 2006 de la SCC). Il est raisonnable de penser que cet écart thérapeutique en particulier serait encore plus grand si on tenait compte des cibles encore un peu plus strictes recommandées dans le document de 2009.

Plusieurs facteurs peuvent participer à l'écart thérapeutique dans la prise en charge de la dyslipidémie. Bien entendu, la non-adhésion aux interventions reliées au mode de vie est un facteur clé, car nombreux sont les patients qui continuent de fumer, d'être inactifs et de mal s'alimenter, sans égard aux

Une analyse indépendante des données sur les facteurs de risque a montré que 45 % des patients jugés à risque modéré par leurs médecins avaient en réalité un risque élevé (selon le calcul du score de risque de Framingham).

recommandations qu'on leur fait. Le recours insuffisant à des médicaments efficaces est un autre facteur. Au cours de l'étude rétrospective auprès de patients du sud-ouest de l'Ontario mentionnée ci-dessus¹¹, par exemple, 80 % des patients atteints de dyslipidémie ne recevaient pas de traitement hypolipidémiant. Toutefois, même chez les patients recevant un traitement hypolipidémiant, les résultats du programme ACT¹² donnent à penser que les hypolipidémiant disponibles sont prescrits et leurs schémas posologiques modifiés de manière sous-optimale, comme en témoigne le fait que de nombreux patients traités inclus dans cette analyse n'atteignaient pas les cibles recommandées. L'emploi de statines moins puissantes pourrait contribuer à cet écart thérapeutique.

TABLEAU 3. Patients chez qui le traitement a été amorcé ou modifié à cause de leurs facteurs de risque : programme ACT¹²

Traitement amorcé ou modifié	Traitement amorcé ou modifié chez 11 625 patients, au total	
	Nombre de patients	Proportion de patients
Médicament remplacé par la rosuvastatine	1 452	12,0 %
Médicament remplacé par l'atorvastatine	1 076	9,3 %
Instauration par la rosuvastatine	1 007	8,7 %
Instauration par l'atorvastatine	458	3,9 %
Ajout de la rosuvastatine	144	1,2 %
Médicament remplacé par la simvastatine	128	1,1 %
Médicament remplacé par la pravastatine	57	0,5 %
Instauration par la simvastatine	53	0,5 %
Ajout de l'atorvastatine	51	0,4 %

Il est reconnu que la rosuvastatine et l'atorvastatine exercent une action plus puissante pour abaisser le C-LDL, comparativement aux agents de génération précédente; par conséquent les statines récentes sont plus susceptibles d'abaisser le C-LDL aux valeurs atteintes pendant les essais cliniques. Les données ACT montrent que la stratégie la plus souvent employée par les médecins qui interviennent en se fondant sur l'évaluation des facteurs de risque chez leurs patients est de prescrire d'emblée une ces statines plus puissantes ou d'ordonner la substitution par l'une d'elles¹². Néanmoins, quelques médecins décidaient simplement de prescrire des doses plus fortes des statines à action moins puissante. Cette stratégie peut aider à abaisser le C-LDL à la cible visée, mais les doses plus fortes entraînent plus d'effets indésirables. Par conséquent, choisir les agents à action plus puissante qui ont été utilisés pendant les essais cliniques récents pourrait améliorer le rapport risque-avantage pour les patients.

Si une dose adéquate d'une statine à action puissante ne permet pas d'atteindre l'objectif visé, alors l'ajout d'un autre agent, comme l'ézétimibe, la niacine ou un fibrate, pourrait conférer des bienfaits. Ces associations médicamenteuses n'ont pas été mises à l'épreuve pour étudier leur effet sur des critères de jugement majeurs comme l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde ou le décès, mais elles

aident bel et bien les patients à améliorer leur bilan lipidique en vue d'atteindre leurs objectifs thérapeutiques.

La MCV demeure la principale cause de décès et d'invalidité au Canada et le traitement de cette affection écrase d'un lourd fardeau le système de soins de santé au Canada. Maîtriser les facteurs de risque de manière à atteindre les objectifs thérapeutiques définis dans les lignes directrices peut aider à réduire au minimum les conséquences de la MCV. Pour traiter la plupart des patients, les moyens d'atteindre ces cibles existent déjà (p. ex., les antihypertenseurs et les agents hypolipidémisants). Les médecins doivent utiliser de manière optimale ces stratégies thérapeutiques éprouvées, notamment en administrant des agents à action puissante, prescrits aux doses efficaces pour atteindre les valeurs cibles établies par les lignes directrices.

Grâce à l'atteinte des objectifs thérapeutiques, les médecins permettront à leurs patients d'obtenir les bienfaits observés dans tous les essais cliniques sur lesquels sont fondées ces lignes directrices. Si les objectifs ne sont pas atteints malgré une pharmacothérapie par une statine à la dose optimale, on peut alors envisager un traitement d'association. En résumé, en se conformant aux lignes directrices, les médecins appliquent les résultats des essais cliniques afin de protéger leurs patients des ravages de la CMV.

Références :

- Genest J, McPherson R, Frohlich J, et coll. Lignes directrices canadiennes 2009 de la Société canadienne de cardiologie pour le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie et la prévention de la maladie cardiovasculaire chez l'adulte. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79 (version anglaise).
- Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(suppl.1) :S1-S-226.
- Campbell NR, Khan NA, Hill MD, et coll. Recommandations pour la prévention de l'hypertension en 2009 - Mise à jour annuelle du sommaire scientifique. *Can J Cardiol* 2009;25(5) :271-7.
- Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, et coll. Lignes directrices canadiennes de 2006 sur la prise en charge et la prévention de l'obésité chez les adultes et les enfants [sommaire]. *CMAJ* 2007;176(8) :S1-13.
- McPherson R, Frohlich J, Fodor G, et coll. Recommandations pour le traitement de la dyslipidémie et la prévention de la maladie cardiovasculaire : résumé de la mise à jour de 2003. *CMAJ* 2003; 169(9) :921-4.
- Genest J, Frohlich J, Fodor G, et coll. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169(9):921-4.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et coll. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14):1425-35.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, et coll. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-207.
- Bell A, Hill MD, Herman RJ, et coll. Management of atherothrombotic risk factors in high-risk Canadian outpatients. *Can J Cardiol* 2009; 25(6):345-51.
- Petrella RJ, Merikle E. A retrospective analysis of the prevalence and treatment of hypertension and dyslipidemia in southwestern Ontario, Canada. *Clin Ther* 2008; 30(6):1145-54.
- ISIS Digital Media, Inc. Assessing Cardiovascular Targets (ACT) 2008. Données en dossier.
- Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, et coll. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997; 10:1097-102.
- Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, et coll. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 2008; 178(11):1441-9.