

Treatment of Blood Cholesterol to Reduce
Atherosclerotic Cardiovascular
Disease Risk in Adults:
Synopsis of the 2013 American College of
Cardiology/American Heart Association
Cholesterol Guideline

Ann Intern Med. 2014;160:339-343.

1. Encourage Adherence to a Healthy Lifestyle
2. Statin Therapy Is Recommended for Adults in Groups Demonstrated to Benefit (ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease)
- 3. Statins have an Acceptable Margin of Safety When Used in Properly Selected Individuals and Appropriately Monitored

4. Engage in a Clinician-Patient Discussion Before Initiating Statin Therapy, Especially for Primary Prevention in Patients With Lower ASCVD Risk
5. Use the Newly Developed Pooled Cohort Equations for Estimating 10-Year ASCVD Risk
6. Initiate the Appropriate Intensity of Statin Therapy

7. Evidence Is Inadequate to Support Treatment to Specific LDL-C or Non-HDL-C Goals
8. Regularly Monitor Patients for Adherence to Lifestyle and Statin Therapy

1 - Encourage Adherence to a Healthy Lifestyle

A - The authors recommend consumption of a diet rich in vegetables, fruits, and whole grains and incorporating low-fat dairy (*produits laitiers*) products. Recommended protein sources include fish, legumes, and poultry (*volaille*); recommended sources of fats include vegetable oils and nuts.

B - **Restriction of sodium intake** to no more than 2400 mg per day — and, if possible, to 1500 mg per day.
Evidence exists that reduction in sodium intake of approximately 1000 mg per day reduces CVD events by approximately 30%.

C - Recommendations for physical activity to reduce LDL, non-HDL cholesterol, and BP include three to four sessions of moderate-to-vigorous-intensity aerobic activity per week, lasting an average of 40 minutes per session.

2. Statin Therapy Is Recommended for Adults in Groups Demonstrated to Benefit

1 - Premièrement, les sujets de plus de 21 ans, porteur d'une maladie athéroscléreuse diagnostiquée.

--Jusqu'à 75 ans, ces sujets doivent recevoir un traitement intensif par statine, à une dose quotidienne permettant de réduire le LDL de 50%.

--Au-delà de 75 ans, ces sujets doivent recevoir un traitement d'intensité modéré par statine, faisant baisser le cholestérol de 30 à 50%.

2 - Deuxièmement, les sujets présentant un LDL cholestérol supérieur à 190 mg/dL - Le traitement intensif par statine est recommandé.

3 - Troisièmement, les diabétiques de type 1 ou 2, de 40 à 75 ans. Ces sujets devraient recevoir une statine à dose modérée (réduction du LDL comprise entre 30 et 50%).

En cas de risque d'évènement CV dépassant 7,5% à 10 ans, le traitement par statine devra même être intensif (baisse d'au moins 50%).

4 - Quatrièmement, tous les patients âgés de 40 à 75 ans avec LDL-C entre 70 - 189 mg/dL et présentant un risque d'évènement > 7,5% à 10 ans. Le choix d'un traitement intensif ou modéré est alors laissé au prescripteur.

Le niveau de preuves est modéré dans l'utilisation des statines - **en prévention primaire** - chez les patients ayant un risque = 5% à 7.5% à 10 ans.

Le seuil de risque =7.5% en prévention primaire a été choisi à partir d'analyses qui suggèrent que le bénéfice du traitement émerge à partir de cette valeur

3. Statins have an Acceptable Margin of Safety When Used in Properly Selected Individuals and Appropriately Monitored

Bien que le traitement par Statines augmente modestement le risque de voir apparaître un DT2, la réduction du risque de maladie C°Vasc athéromateuse est supérieure à cet excès de risque pour **les DT2, pour l'utilisation de statines a fortes doses en prévention 2re et pour un risque à 10 ans = 7,5%.**

De la même façon, la réduction du risque de maladie athéromateuse dépasse l'excès de risque d'un DT2 pour les traitements par statines à doses modérées - intensives chez les adultes avec **un risque = 5% à 10 ans.**

4. Engage in a Clinician-Patient Discussion Before Initiating Statin Therapy, Especially for Primary Prevention in Patients With Lower ASCVD Risk

Des facteurs additionnels doivent être pris en compte quand la décision est incertaine :

- LDL-C = 160 mg/dL,
- Histoire de maladie athéromateuse précoce
- Facteurs de risque élevés liés au mode de vie
- CRP (US) > 2.0 mg/L,
- Score de calcification des artères coronaires > 300 Agatston unités,
- Index bras - cheville = 0.9

5. Use the Newly Developed Pooled Cohort Equations for Estimating 10-Year ASCVD Risk

Pour la France

- Framingham (calibré Laurier)
- Score 2011

Les reco US proposent un nouveau score qui n'est pas consensuel

Ce nouvel algorithme de risque a été conçu à partir de plusieurs cohortes (FHS, ARIC, CARDIA, CHS).

Mais...il tend à surestimer le risque cardiovasculaire en prévention primaire dans les cohortes américaines plus récentes.

Les auteurs des recommandations l'ont eux-mêmes constaté - sans pour autant remettre en question la validation de l'algorithme - dans les deux cohortes testées (MESA, REGARDS).

Et, ce n'est guère mieux, dans trois autres vastes cohortes américaines de prévention primaire (WHS, PHS et WHI-OS) dans lesquelles « ce nouvel algorithme surestime le risque d'événements cardiovasculaires des patients de 75% à 150% » selon les estimations de Paul Ridker et Nancy Cook (Brigham and Women's Hospital, Boston).

Pire, cet outil semble inadapté. Alors qu'il surestime le risque de sujets ayant un risque autour de 5-10% à 10 ans, il raterait certains sujets notamment à LDL élevé.

Mais, quel que soit le score utilisé, il ne prend pas en compte

- l'histoire familiale de maladie CV prématurée,
- le tour de taille (et/ou l'IMC)
- les habitudes de vie,
- les triglycérides,
- la microAlbuminurie
- l'histoire du tabagisme.

6. Initiate the Appropriate Intensity of Statin Therapy

*Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy**

Statin Therapy	Daily Dose		
	High-Intensity†	Moderate-Intensity‡	Low-Intensity§
Atorvastatin	40 –80 mg	10 (20) mg	–
Rosuvastatin	20 (40) mg	(5) 10 mg	–
Simvastatin	–	20–40 mg¶	<i>10 mg</i>
Pravastatin	–	40 (80) mg	10–20 mg
Lovastatin	–	40 mg	20 mg
Fluvastatin	–	<i>80 mg (Fluvastatin XL)</i>	<i>20–40 mg</i>
Fluvastatin	–	40 mg**	–
Pitavastatin	–	<i>2–4 mg</i>	<i>1 mg</i>

* Individual responses to statin therapy varied in randomized, controlled trials and vary in clinical practice. A less-than-average response may have a biological basis. Statins and dosages in bold reduced major cardiovascular events in randomized, controlled trials. Statins and doses in italics were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) but were not tested in randomized, controlled trials.
 † Daily dose decreases low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels by an average of $\geq 50\%$.

‡ Daily dose decreases LDL-C levels by an average of 30% to $< 50\%$.

§ Daily dose decreases LDL-C levels by an average of $< 30\%$.

|| Evidence from 1 randomized, controlled trial only; down-titration if patient is unable to tolerate atorvastatin, 80 mg.

¶ Although simvastatin, 80 mg, was evaluated in randomized, controlled trials, the FDA recommends against initiation of or titration to 80 mg of simvastatin because of increased risk for myopathy and rhabdomyolysis.

** Twice daily.

*Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy**

Statin Therapy	Daily Dose		
	High-Intensity†	Moderate-Intensity‡	Low-Intensity§
Atorvastatin	40 –80 mg	10 (20) mg	–
Rosuvastatin	20 (40) mg	(5) 10 mg	–
Simvastatin	–	20–40 mg¶	10 mg
Pravastatin	–	40 (80) mg	10–20 mg
Lovastatin	–	40 mg	20 mg
Fluvastatin	–	80 mg (Fluvastatin XL)	20–40 mg
Fluvastatin	–	40 mg**	–
Pitavastatin	–	2–4 mg	1 mg

*Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy**

Statin Therapy

Daily Dose

High-Intensity†

Atorvastatin	40 –80 mg
Rosuvastatin	20 (40) mg
Simvastatin	–
Pravastatin	–
Lovastatin	–
Fluvastatin	–
Fluvastatin	–
Pitavastatin	–

Ces fortes posologies font diminuer le taux de LDL-C de **> 50% en moyenne**

*Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy**

Statin Therapy	Daily Dose		
	High-Intensity†	Moderate-Intensity‡	Low-Intensity§
Atorvastatin	40 –80 mg	10 (20) mg	
Rosuvastatin	20 (40) mg	(5) 10 mg	
Simvastatin	–	20–40 mg¶	
Pravastatin	–	40 (80) mg	
Lovastatin	–	40 mg	
Fluvastatin	–	80 mg (Fluv)	
Fluvastatin	–	40 mg**	
Pitavastatin	–	2–4 mg	

Ces posologies font baisser le taux de LDL-C de **30 à moins de 50% en moyenne**

*Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy**

Statin Therapy

Daily Dose

Atorvastatin

Rosuvastatin

Simvastatin

Pravastatin

Lovastatin

Fluvastatin

Fluvastatin

Pitavastatin

Ces posologies font baisser le taux de LDL-C de **moins de 30% en moyenne**

Low-Intensity§

–

–

10 mg

10–20 mg

20 mg

20–40 mg

–

1 mg

* Individual responses to statin therapy varied in randomized, controlled trials and vary in clinical practice. A less-than-average response may have a biological basis. Statins and dosages in bold reduced major cardiovascular events in randomized, controlled trials. Statins and doses in italics were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) but were not tested in randomized, controlled trials.

† Daily dose decreases low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels by an average of $\geq 50\%$.

‡ Daily dose decreases LDL-C levels by an average of 30% to $< 50\%$.

§ Daily dose decreases LDL-C levels by an average of $< 30\%$.

|| Evidence from 1 randomized, controlled trial only; down-titration if patient is unable to tolerate atorvastatin, 80 mg.

¶ Although simvastatin, 80 mg, was evaluated in randomized, controlled trials, the FDA recommends against initiation of or titration to 80 mg of simvastatin because of increased risk for myopathy and rhabdomyolysis.

** Twice daily.

7. Evidence Is Inadequate to Support Treatment to Specific LDL-C or Non-HDL-C Goals

Le groupe de travail n'a pu faire de recommandation fondée sur des niveaux de preuves à propos des CIBLES à utiliser pour guider le traitement.

The rationale for abandoning LDL cholesterol targets is that randomized trials showing benefits of statins generally have examined fixed-dose statin therapy, rather than titrated therapy, to achieve prespecified LDL cholesterol goals.

Cholestérol non HDL = CT - HDL

"Le panel d'expert a été incapable de trouver des preuves reposant sur des essais thérapeutiques contrôlés pour continuer à supporter l'obtention d'objectifs spécifiques de LDL et/ou de non HDL"

"Nous n'avons identifié aucun essai thérapeutique chez des adultes avec une maladie cardiovasculaire rapportant la moyenne ou la médiane des valeurs de cholestérol non-HDL sous traitement".

Dans les ECR, les patients prenaient des doses de Statines pour faire baisser (peu ou prou ou beaucoup) le LDL-C.

Les doses pouvaient être augmentées selon les résultats intermédiaires. Mais les cibles de LDL-C n'étaient pas pré définies.

« Il n'a jamais été démontré qu'élever les doses de statine permettait d'atteindre un seuil de LDL.

Cette stratégie, qui est implicite dans la désignation de cibles, n'est donc en fait pas validée. »

« Les cibles de LDL ont disparu et donc seule compte l'évaluation du risque cardiovasculaire. »

8. Regularly Monitor Patients for Adherence to Lifestyle and Statin Therapy

Le pourcentage de réduction du LDL-C ne doit pas être utilisé comme BUT du traitement ni comme mesure de la performance (efficacité)

mais doit être utilisé pour évaluer et fournir un retro-contrôle afin de promouvoir l'adhésion du patient à un style de vie plus adapté (comportement) et au traitement par statines.

Conclusions de F.Diévar

- 1 - il n'y a plus de cible de LDL cholestérol, et d'ailleurs on comprend explicitement qu'il n'aurait jamais dû y en avoir précédemment.
- 2 - on ne parle plus de "lipides" ou de "dyslipidémie" mais de **réduction du risque d'événements CV majeurs**, l'objectif est clinique et non pas physiopathologique.
- 3 - seules les statines ont un bénéfice clinique reconnu et sont à utiliser.

4 - ce qui se discute **c'est la dose de statine à utiliser**, non pas pour atteindre une cible de LDL, **mais pour obtenir une réduction relative du LDL,**

--soit de 30 à 50 % chez les patients à risque intermédiaire,

-- soit d'au moins 50 % chez les patients à plus haut risque -- dont ceux de prévention secondaire.

Si le LDL fait ici son apparition, on comprend que ce n'est pas en tant que cible, mais comme le marqueur de la dose de statine à utiliser.

5 - les autres traitements des
"dyslipidémies", en association ou en
alternative aux statines, n'apportent pas de
bénéfice clinique garanti,
→ ce qui ne permet pas de les recommander.

LES COURBES CLASSIQUES

« ACCIDENTS -- TAUX DE LDL »

Pendant des années, deux types de figures ont été présentées et largement commentées pour soutenir le bien-fondé de la diminution du LDL.

-- Un premier type montrant la relation entre diminution du LDL et réduction du risque CV : plus la réduction absolue du LDL est importante, plus la réduction relative du risque CV l'est.

-- Un deuxième type montrant la relation entre une valeur absolue de LDL et l'incidence des événements CV : plus le LDL est bas, plus l'incidence des événements CV l'est aussi.

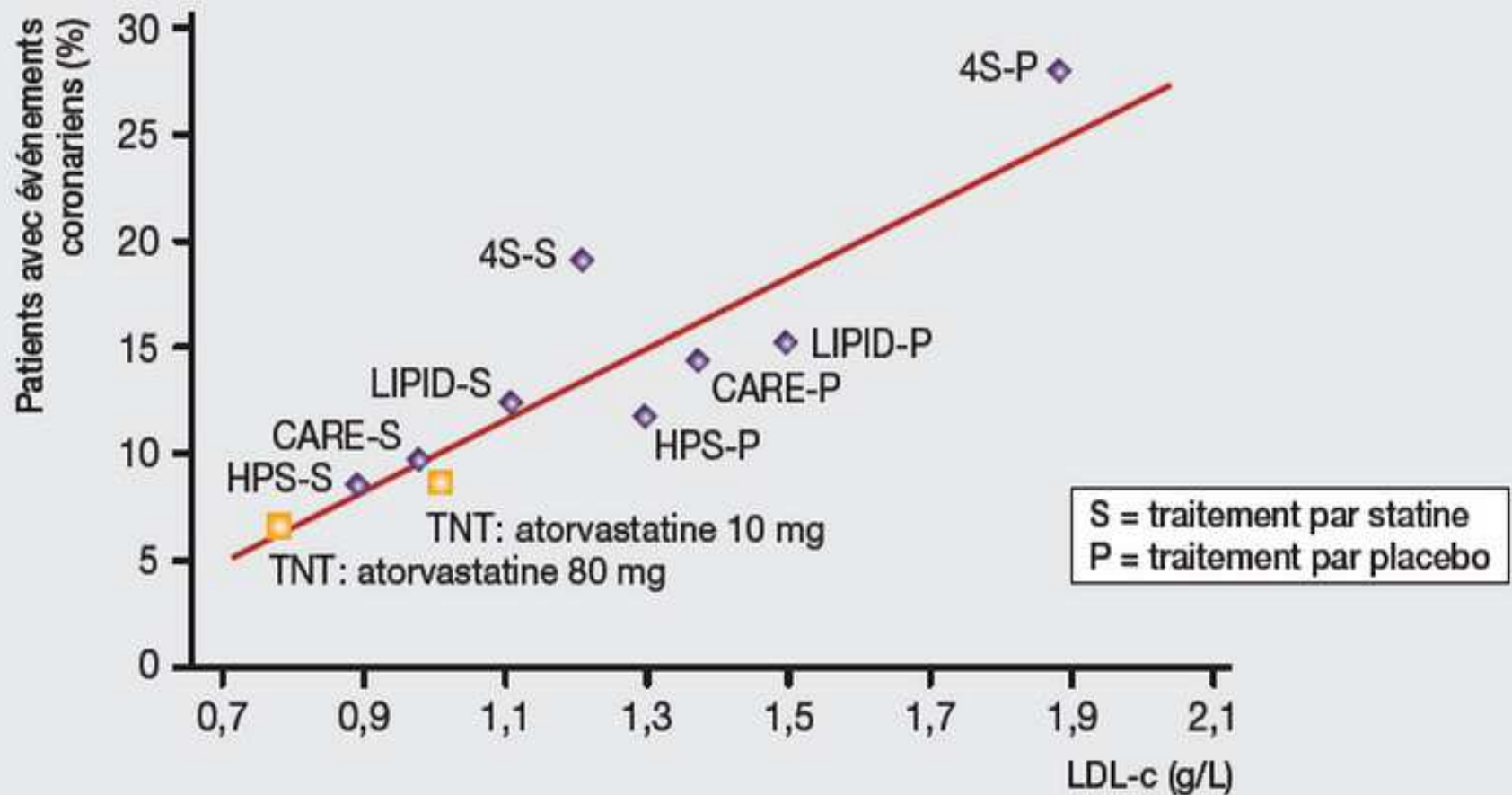


FIGURE 2 « *The lower is better* »: lien entre la baisse du LDL-cholestérol et la mortalité cardiovasculaire dans les études d'intervention avec les statines. D'après J.-J. Kastelein.⁸

La relation linéaire ApoB/ApoA1 → IDM

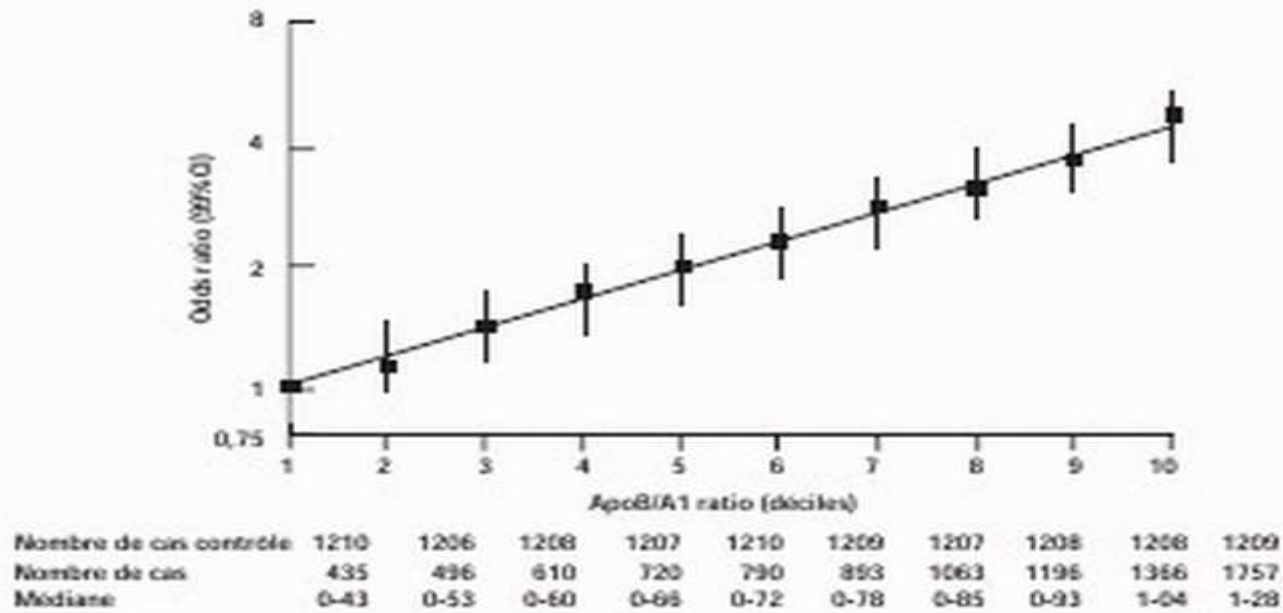


Figure : Corrélation entre cholestérol et IDM.

Le rapport ApoB/ApoA1 est une façon d'estimer le rapport LDL cholestérol (porté par l'apoprotéine B)/HDL cholestérol (porté par l'apoprotéine A1). Dans cette étude comparant des sujets ayant eu un infarctus du myocarde à des témoins indemnes, plus le rapport est élevé, plus le risque augmente linéairement.

Mais il y a d'autres façons de commenter ces figures que celles qui ont jusqu'ici été proposées.

1-- La première est que *toutes les droites de régression exposées* n'ont été construites qu'à partir d'études faites avec des statines.
Et donc, toute extrapolation de cette relation en faveur d'un bénéfice d'autres traitements que les statines est... une extrapolation et non la preuve *a priori* d'obtenir un bénéfice clinique.

2-- La deuxième est de comprendre que **la diminution du LDL est proportionnelle à la dose de statine utilisée**

et qu'il est ainsi possible de conclure que l'importance de la diminution du LDL est le marqueur de l'augmentation de la dose de statine ;

par conséquent, plus la dose de statine utilisée est importante, plus la réduction du risque est importante.

3-- La troisième qui met en relation une valeur de LDL obtenue et une incidence d'événements CV n'est que la traduction du fait que **le LDL est un marqueur de risque, comme l'est le HDL, y compris sous statine.**

Donc plus le LDL est bas, sous statine ou sans statine, plus le risque est bas...

Mais, cette démonstration en matière thérapeutique n'est aujourd'hui valide qu'avec les statines.

Concernant le LDL-C

- 1 - Le LDL reste un marqueur du risque C°Vre
- 2 - Le LDL, en l'état actuel des connaissances, doit être reconnu, non comme l'élément par lequel passe le bénéfice des statines, mais comme l'indicateur de la dose de statine à utiliser.
- 3 - Une fois le traitement institué, le bilan lipidique conserve au moins deux utilités :
apprécier le niveau de risque d'un patient sous statine, puisque le LDL reste un marqueur de risque, et évaluer l'observance au traitement par statine.

MERCI DE VOTRE ATTENTION



2. Statin Therapy Is Recommended for Adults in Groups Demonstrated to Benefit

Strong RCT evidence for 4 patient groups:

- those with clinical ASCVD (acute coronary syndromes, myocardial infarction, stable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack, or peripheral arterial disease of atherosclerotic origin) **when statins are used for secondary prevention**
- those with LDL-C levels 190 mg/dL
- those aged 40 to 75 years with diabetes and LDL-C levels 70 to 189 mg/dL
- and those aged 40 to 75 years without diabetes and with a 10-year ASCVD risk 7.5% when statins are used for primary prevention.

A - Patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) should receive high-intensity (age, <75) or moderate-intensity (age, ≥ 75) statin therapy.

B - Patients with LDL cholesterol levels ≥ 190 mg/dL should receive high-intensity statin therapy.

C - Diabetic patients aged 40-75 with LDL cholesterol levels of 70-189 mg/dL and without clinical ASCVD should receive at least **moderate-intensity statin therapy** and possibly high-intensity statin therapy when estimated 10-year ASCVD risk is $\geq 7.5\%$.

D - Patients without clinical ASCVD or diabetes but with LDL cholesterol levels of 70-189 mg/dL and estimated 10-year ASCVD risk $\geq 7.5\%$ should receive **moderate- or high-intensity statin therapy**.