

Comment prendre en charge?

Dyslipidémies au cabinet médical

Carole E. Aubert^a, Nicolas Rodondi^{a,b}

^a Consultation des Lipides, Policlinique Médicale, Clinique Universitaire de Médecine Interne Générale, Hôpital de l'Île, Université de Berne;

^b Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Université de Berne

La dyslipidémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire important. La discordance entre les recommandations américaines et la prise de position restrictive du *Swiss Medical Board* sur la prise en charge des dyslipidémies a soulevé de nombreuses questions. Des modifications du style de vie sont dans tous les cas recommandées. Selon les données actuelles, les statines restent le traitement additionnel de choix en prévention cardiovasculaire secondaire. En situation de prévention primaire, l'instauration d'un traitement médicamenteux dépend du score de risque cardiovasculaire de PROCAM adapté à la Suisse après avoir exclu une forme secondaire ou familiale. En cas de risque cardiovasculaire faible, on ne recommande plus de cible de LDL à atteindre, et la prise en charge doit être axée sur les modifications du style de vie uniquement.

Introduction

Les débats de ces dernières années au sujet du traitement par statines, ainsi que la discordance entre les recommandations américaines de l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association (ACC/AHA)* [1, 2], proposant d'étendre le nombre de patients à traiter, et celles du *Swiss Medical Board* [3], au contraire plus restrictives, a suscité de nombreux questionnements, en particulier auprès des médecins de famille, quant aux indications et à la pertinence d'un traitement par cette classe médicamenteuse. Les articles de la presse grand public, les émissions et les livres remettant en doute le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires ont de plus créé un grand doute chez les patients, y compris ceux à haut risque cardiovasculaire (RCV), en conduisant même certains à arrêter leur traitement [4]. Cet article a pour but de faire le point sur la conduite diagnostique et thérapeutique à tenir au cabinet médical concernant les dyslipidémies.

Classification et étiologies des dyslipidémies

Selon une classification simplifiée de Friedrickson [5], on distingue 3 groupes de dyslipidémies:

- 1) l'hypercholestérolémie pure, avec un LDL-cholestérol (LDL) supérieur au seuil recommandé dans les guidelines selon le RCV (à partir de 1,8 mmol/l);

- 2) l'hypertriglycéridémie pure, avec des triglycérides >5 mmol/l;
- 3) l'hyperlipidémie mixte, qui combine les 2 groupes ci-dessus.

En fonction de l'étiologie, on classe les dyslipidémies en formes:

- secondaires;
- familiales;
- polygénique et environnementale (la plus fréquente).

Les formes secondaires et familiales sont à exclure en 1^{er}, car le RCV qui leur est associé et leur prise en charge sont différents de ceux de la forme polygénique et environnementale.

Démarche diagnostique

Causes secondaires et familiales

En présence d'une dyslipidémie, il faut d'abord exclure une forme secondaire, qui peut être notamment causée par l'hypothyroïdie, le diabète sucré de type 2, la consommation d'alcool, l'obésité, le tabagisme ou les médicaments, car la correction étiologique permet souvent une normalisation des valeurs lipidiques. Comme plusieurs de ces causes secondaires, comme l'obésité ou le diabète de type 2, sont également fréquentes chez les patients à RCV, la correction de la dyslipidémie avec correction du potentiel facteur étio-

logique permet de démontrer l'origine secondaire. Ensuite il convient de ne pas rater les formes familiales (touchant 1–2% de la population), car elles causent des maladies cardiovasculaires à un âge précoce. Dans ces formes familiales, les scores de risque sous-estiment massivement le RCV et ne sont donc pas valides. Le tableau 1 présente les critères devant faire suspecter la présence d'une dyslipidémie familiale. Des valeurs de LDL >5 mmol/l et/ou de triglycérides >5 mmol/l sont des «drapeaux rouges» qui devraient faire évoquer cette suspicion, mais ils ne sont pas suffisants pour po-

ser le diagnostic. En effet, seuls 2% des patients avec un LDL >5 mmol/l ont une hypercholestérolémie familiale confirmée [6]. Un diagnostic clinique détaillé, souvent en collaboration avec un médecin spécialiste des lipides, permet de confirmer une hypercholestérolémie familiale dans la majorité des cas (mutation génétique retrouvée chez 60% des patients) [7]. Le traitement automatique de tout patient avec un LDL ≥4,9 mmol/l dès l'âge de 12 ans, comme recommandé dans les récents guidelines américains, favorise probablement un surtraitement de patients qui ont en fait une hypercholestérolémie polygénique commune [8].

Tableau 1: Critères devant faire suspecter une dyslipidémie familiale au cabinet médical.

Anamnèse	Antécédent personnel ou familial de maladie cardiovasculaire précoce ¹ Xanthomes tendineux ou gérontoxon chez un parent du 1 ^{er} degré <45 ans
Status	Gérontoxon <45 ans et/ou xanthomes tendineux ou cutanés
Laboratoire	Cholestérol total >7 mmol/l, LDL-cholestérol >5 mmol/l et/ou triglycérides >5 mmol/l

¹ surtout chez les hommes <55 ans, femmes <60 ans.

Détermination du risque cardiovasculaire et prise en charge thérapeutique

Les modifications du style de vie doivent toujours faire partie de la prise en charge en cas de dyslipidémie, indépendamment du RCV [2]. La détermination du RCV permet ensuite de définir l'indication médicamenteuse. En situation de maladies cardiovasculaires cliniques avérées, le RCV est par définition élevé et un traitement médicamenteux est par conséquent tou-

1) Evaluation des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV)

a) Autres facteurs de risque

Variable	Points ¹
Âge	
35-39	0
40-44	6
45-49	11
50-54	16
55-59	21
60-64	26
65-69	31
70-75	36
Antécédents familiaux²	
Non	0
Oui	4
Tabagisme	
Non	0
Oui	8
Pression artérielle systolique (mmHg)	
< 120	0
120-129	2
130-139	3
140-159	5
≥ 160	8

b) Valeurs lipidiques

Variable	Points ¹
HDL-cholestérol (mmol/l)	
≥1.42	0
1.17-1.41	5
0.91-1.16	8
<0.91	11
LDL-cholestérol (mmol/l)³	
<2.59	0
2.59-3.36	5
3.37-4.13	10
4.14-4.91	14
≥4.91	20
Triglycérides (mmol/l)	
<1.14	0
1.14-1.70	2
1.71-2.27	3
≥2.27	4

¹ points dérivés du calcul du score sur www.gsla.ch (fournit un calcul précis du risque)

² événement cardiovasculaire chez parent de 1^{er} degré <55ans (homme), <65ans (femme). Poids de l'anamnèse familiale sous-estimé, le risque augmentant fortement selon la précocité du 1^{er} événement cardiovasculaire (même problème pour tous les scores).

³ selon la formule de Friedewald (unités : mmol/l) : LDL-cholestérol = cholestérol total – HDL-cholestérol – triglycérides/2.2. En cas triglycérides >4,6 mmol/l, la formule n'est pas valide et il faut recourir à une ultracentrifugation des lipides, la mesure directe du LDL étant moins fiable.

2) Addition du nombre de points, interprétation et prise en charge
(pour les femmes pré-ménopausées: diviser le total par 4)⁴

Points	Risque d'événement cardiovasculaire sur 10 ans	Catégorie de risque	Valeur cible de LDL	Prise en charge thérapeutique
≥58 ⁵	> 20%	élevé	<2.5mmol/l si SCA: <1.8mmol/l ⁶ ou ↓50%	1) modifications du style de vie 2) statine si LDL reste ≥ 2.6mmol/l
50-58	10-20%	intermédiaire	< 3.0mmol/l	1) modifications du style de vie 2) statine si LDL reste ≥ 3.4mmol/l
42-49	5-10%	faible	aucune	modifications du style de vie
32-41	2-5%			
25-31	1-2%			
0-24	<1%			

⁴ dérivé de la littérature montrant un risque 4x inférieur chez les femmes. Score pas étudié chez les femmes. Nouveau score actuellement en développement par PROCAM pour la population féminine.
⁵ ou diabète ou antécédent personnel de maladie cardiovasculaire (syndrome coronarien aigu (SCA), artériopathie des gros vaisseaux, accident vasculaire cérébral, anévrisme de l'aorte abdominale)
⁶ selon les guidelines de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Atherosclerosis Society (EAS) (14).

Remarque: les scores de risque ne sont pas valables pour les dyslipidémies familiales, à suspecter en cas de LDL >5 mmol/l et/ou triglycérides >5 mmol/l.

Figure 1: Score PROCAM et recommandations de traitement adaptés à la Suisse (calcul sur www.gsla.ch).

jours indiqué (prévention secondaire). En situation de prévention primaire, le *Groupe de travail Suisse Lipides et l'Athérosclérose* (GSLA) propose d'utiliser le score PROCAM adapté à la Suisse pour évaluer le degré de RCV (fig. 1). Comme détaillé dans cette figure, chez les patients à RCV faible ou très faible, il n'est plus recommandé de les traiter par des médicaments et d'atteindre une cible spécifique de LDL et la prise en charge doit être axée sur les modifications du style de vie uniquement, ceci en raison de l'absence d'études chez ces patients et du nombre de patients à traiter extrêmement élevé pour potentiellement prévenir un événement cardiovasculaire.

Le tableau 2 détaille les classes médicamenteuses recommandées en fonction du type de dyslipidémie. Les statines restent le traitement le plus efficace et le mieux prouvé pour diminuer le LDL et l'incidence des événements cardiovasculaires associés à une hypercholestérolémie, avec un bénéfice maximal lors de RCV élevé. Après instauration du traitement, on recommande d'en suivre l'adhérence et la tolérance, et d'en contrôler l'efficacité biologique à 6 semaines (ou à 3 mois si le traitement est initié suite à un événement vasculaire aigu, les valeurs biologiques étant initialement faussées et non interprétables). Dès stabilisation des valeurs lipidiques, un suivi annuel suffit.

Les combinaisons thérapeutiques, moins prouvées, peuvent être indiquées si la valeur cible de LDL n'est pas atteinte malgré la dose maximale tolérée de statine, surtout en prévention secondaire [9], ou chez les patients atteints de dyslipidémie familiale.

Les anticorps monoclonaux contre le PCSK9 (evolocumab, alirocumab), qui permettent une baisse additionnelle du LDL de 40–60%, y compris en ajout à une statine, représentent une nouvelle possibilité, en parti-

culier lors de dyslipidémie familiale ou en prévention secondaire si les valeurs-cibles ne sont pas atteintes [10, 11]. Les 1^{ères} études randomisées testant l'efficacité de ces médicaments sur les événements cardiovasculaires sont en cours et seront publiées en 2018. Les indications sont détaillées dans le tableau 2; le prix très élevé et la nécessité de demander un accord de remboursement à la caisse-maladie limitent pour le moment la prescription de cette classe thérapeutique aux cas les plus sévères, souvent après avis d'un spécialiste des lipides.

Contre-indications et effets indésirables des statines

Une cholestase importante, une insuffisance hépatocellulaire aiguë ou une cirrhose décompensée constituent des contre-indications absolues à un traitement par statine, alors qu'une cirrhose compensée, une NASH, une néphropathie chronique ou la prise d'un inhibiteur des cytochromes P-450 (par exemple antifongiques, macrolides, anticalciques, inhibiteurs des protéases) représentent des contre-indications relatives qui peuvent nécessiter une adaptation posologique.

Les myalgies diffuses (5–20% des patients en sont atteints en pratique clinique) représentent la première cause d'arrêt du traitement [12, 13]. Lors de symptôme musculaire (myalgie, faiblesse et/ou crampes), il faut doser les créatines kinases (CK) et évaluer la relation temporelle avec le début et l'arrêt du traitement. On peut ensuite tenter un rechallenge d'une autre statine, avec prudence en cas de myosite; en cas de rhabdomyolyse (insuffisance rénale et CK >40× la norme), la même statine ne doit pas être réutilisée [13]. Un dosage de routine des CK n'est en revanche pas indiqué [14].

Tableau 2: Choix des traitements hypolipémiants en fonction du type de dyslipidémie.

Conditions	Hypercholestérolémie pure (excès de LDL-cholestérol)	Hyperlipidémie mixte	Hypertriglycéridémie marquée (>5 mmol/l)
1^{er} choix	Statine ¹	Statine ¹	Modifications du style de vie. Fibrate si insuffisant.
Alternatives, en cas d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse	Ezétimibe Résine Inhibiteur du PCSK9 ²	Fibrate Huiles de poisson	Statine ¹
Combinaison en cas d'insuffisance du traitement	Statine ¹ + ezétimibe ³ Statine ¹ + résine Statine ¹ + inhibiteur du PCSK9 ²	Statine ¹ + ezétimibe ³ Fibrate + ezétimibe (Statine + fibrate) ⁴	

¹ Classification des statines par ordre croissant d'intensité: fluvastatine, pravastatine, simvastatine, pitavastatine, atorvastatine, rosuvastatine.

² Les inhibiteurs du PCSK9 peuvent être considérés dans les cas sévères suivants, souvent après avis d'un spécialiste des lipides, si les cibles ne sont pas atteintes et sous réserve de l'accord préalable de la caisse-maladie adulte avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère; adulte avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique clinique; adulte ou enfant dès l'âge de 12 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote.

³ L'association statine + ezétimibe n'a montré un bénéfice sur les événements cliniques qu'en prévention secondaire.

⁴ L'association statine + fibrate est peu recommandée en raison du risque accru de myopathie, et l'association avec le gemfibrozil est contre-indiquée (risque de rhabdomyolyse).

La tolérance hépatique des statines est le plus souvent bonne, sauf chez les patients avec une maladie hépatique importante ou des problèmes d'alcoolisme. Les ALAT augmentent jusqu'à 2–3× la norme chez 0–3% des patients, le plus souvent durant les 12 premières semaines de traitement et lors de posologie élevée; l'évolution est généralement spontanément favorable. L'hépatite fulminante est très rare (0,0002%/an). Les enzymes hépatiques ne devraient être mesurées que dans les situations à risque (hépatites chroniques, abus d'alcool, interaction médicamenteuse potentielle). En cas d'augmentation des ALAT de >3× la norme ou de cholestase, il faut arrêter le traitement et exclure une autre étiologie.

Patients âgés

L'âge en tant que tel ne constitue pas une contre-indication absolue à débiter un traitement par statine en prévention secondaire, malgré le peu de données de la littérature chez les patients âgés de plus de 82 ans. En prévention primaire, les études n'ont pas montré de bénéfice de débiter une statine après 70–75 ans [15]. Si un traitement de statine est en cours, il peut être utile de discuter d'un arrêt avec le patient, notamment en cas de multimorbidité et de polymédication. Avant de débiter un nouveau traitement, on recommande de tenir compte de l'espérance de vie, que l'on peut par

exemple estimer à l'aide de scores pronostiques (www.eprognosis.org [16]), de l'état fonctionnel et cognitif et des préférences du patient, ainsi que de la présence de polymédication et/ou de multimorbidité (ces deux derniers facteurs augmentant clairement le risque d'interaction médicamenteuse et d'effets indésirables).

Conclusion

La dyslipidémie constitue un facteur de RCV important. Il ne faut pas rater les causes secondaires et familiales, en raison de la prise en charge différente et du risque élevé d'événements cardiovasculaires précoces. Un traitement médicamenteux, en général par statine, est toujours indiqué en situation de prévention secondaire, mais dépend du degré de RCV en situation de prévention primaire.

Résumé pour le cabinet médical

Avant de prendre en charge une dyslipidémie, il faut exclure les formes secondaires et familiales, car les scores de RCV ne sont pas valables et le risque d'événements cardiovasculaires précoces élevé. Le traitement doit être individualisé selon le type de prévention (primaire ou secondaire). Les statines sont indiquées en prévention primaire chez les patients à RCV élevé, voire intermédiaire, et en prévention secondaire. En cas de RCV faible, seules les modifications du style de vie sont recommandées.

Références

- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–45.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76–99.
- board Sm. Le traitement par statines en tant que prévention primaire des maladies cardiovasculaires. 2013.
- Bezoin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourrier-Reglat A, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Archives of cardiovascular diseases*. 2016.
- Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471–2.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
- Futema M, Shah H, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clinical chemistry*. 2015;61(1):231–8.
- Brun N, Aubert CE, Nanchen D, Rodondi N. New guidelines for screening and management of familial dyslipidemia. *Rev Med Suisse*. 2016;12(508):435–9.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.
- Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hanotin C, et al. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. *Clin Cardiol*. 2014;37(10):597–604.
- Santos RD, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9965):307–10.
- Rodondi N GB, Collet TH, Battagay E. Quels niveaux de cholestérol devrait-on traiter en Suisse? *Forum Med Suisse*. 2011;11(27):467–72.
- Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N. Statins and muscular side-effects. *Rev Med Suisse*. 2010;6(239):510, 2–4, 6–7.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9346):1623–30.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(7):801–8.

Correspondance:
 Professeur Nicolas Rodondi
 Médecin Chef de la
 Polyclinique Médicale
 Clinique Universitaire de
 Médecine Interne Générale
 Hôpital de l'Île,
 Université de Berne
 CH-3010 Berne
 Nicolas.Rodondi[at]insel.ch