

Les objectifs du CNCI pour l'ECN 2016

- Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires.
- Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

Plan

- I. CLASSIFICATION DES DYSLIPIDEMIES
- II. EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE (EAL)
- III. ETIOLOGIES DES DYSLIPIDEMIES
- IV. EVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL
- V. OBJECTIF THERAPEUTIQUE
- VI. TRAITEMENT DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE

D'après les recommandations ESC 2016 sur les dyslipidémies et les recommandations HAS de février 2017 sur les principales dyslipidémies (stratégies de prise en charge).

I. CLASSIFICATION DES DYSLIPIDEMIES

- La classification biochimique la plus classiquement utilisée est celle de Frederickson.

TYPE	I	IIa	IIb	III	IV	V
Type	Hyper-triglycéridémie	Hypercholestérolémie pure	Hyperlipidémie mixte		Hyper-triglycéridémie	Hyper-triglycéridémie
Mécanisme	↑ chylomicrons	↑ LDL (Apo B) « LDL oxydés » = athérogènes	↑ LDL et ↑ VLDL (avec HDL bas)	↑ IDL	↑ VLDL isolée (avec HDL bas)	↑ chylomicrons et VLDL
Fréquence	<1%	10%	40%	< 1%	45%	5%
Aspect du sérum	Lactescent	Clair	Opalescent		Trouble	Opalescent
Bio (en g/L)	TG > 10 g/L pouvant aller jusqu'à 100 g/L	LDLc : 1.9-4 g/L si hétérozygote ; LDLc > 4 g/L si homozygote	TG ≥ 1,5 g/L (< 5 g/L en général) LDLc > valeur cible selon le RCV		TG ≥ 1,5 g/L Niveau de TG dépendant du surpoids, de la consommation d'alcool et de sucres	TG > 10 g/L pouvant aller jusqu'à 100 g/L
Risques	Pancréatite aiguë (risque si TG > 10 g/L ; risque important si TG > 30 g/L)	- Xanthomes tendineux, arc cornéen (dès l'enfance si homozygote) - Athérome ++++ : • Risque CV élevé (IDM ++) si hétérozygote. • IDM précoces et décès avant 20 ans si homozygote	- Athérome +++ - Xanthomes des plis palmaires et tubéreux rares, pathognomonique de la dyslipidémie de type III		- Risque de décompensation en type V - Athérome	Pancréatite aiguë (risque si TG > 10 g/L ; risque important si TG > 30 g/L)

- En pratique clinique quotidienne, on distingue surtout 3 grands phénotypes de dyslipidémie :
 - Hypercholestérolémie pure (classe IIa).
 - Hypertriglycéridémie pure (classe IV).
 - Dyslipidémie mixte.
 - HypoHDLémie ($< 0,4$ g/L chez l'homme ; $< 0,5$ g/L chez la femme) associée ou non à 1 de ces 3 catégories.
- On rappelle que le LDLc est le « mauvais cholestérol » et le HDLc le « bon cholestérol », avec des associations corrélées graduellement au risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse.

II. EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE (EAL)

- Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL, réalisée après 12 heures de jeûne (à confirmer si 1^{er} bilan anormal).
- Ce dépistage est indiqué en prévention primaire dans des indications précises (voir tableau : **Quand demander une exploration du bilan lipidique en prévention primaire ? dans le chapitre « Facteurs de risque CV »**)
- Le LDLc est calculé par la méthode de Friedewald si $TG \leq 3,4$ g/L (3,9 mmol/L) ou dosé si $TG > 3,4$ g/L. Cette formule permet le calcul du LDLc à partir du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG) et du HDL-cholestérol (HDLc).

Formule de Friedewald

- $LDLc \text{ (g/L)} = CT \text{ (g/L)} - HDLc \text{ (g/L)} - TG \text{ (g/L)}/5.$
- $LDLc \text{ (mmol/L)} = CT \text{ (mmol/L)} - HDLc \text{ (mmol/L)} - TG \text{ (mmol/L)}/2,2.$

N.B. : formule applicable si $TG \leq 3,4$ g/L (3,9 mmol/L).

Les facteurs de conversion de mmol/L en g/L sont : cholestérol $\times 0,387$; triglycérides $\times 0,875$.

- Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque CV :**
LDLc $< 1,60$ g/L (4,1 mmol/L), TG $< 1,50$ g/L (1,7 mmol/L) et HDLc $> 0,40$ g/L (1 mmol/L).
- Pour un même patient, le bilan lipidique peut varier en fonction de l'alimentation, du poids +++.
- Chez les sujets avec un LDLc $\geq 1,9$ g/L (4,9 mmol/L), il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- Mesure de la glycémie à jeun à réaliser de façon systématique en cas de dyslipidémie.

III. ETIOLOGIES DES DYSLIPIDEMIES

A. EN FONCTION DU CONTEXTE CLINIQUE, RECHERCHER UNE CAUSE A LA DYSLIPIDEMIE

- Au minimum : TSH, glycémie, bilan hépatique complet, créatininémie, protéinurie, bandelette urinaire +/- autres examens guidés par l'examen clinique.

Causes d'hypercholestérolémie secondaire

- Hypothyroïdie.
- Cholestase.
- Syndrome néphrotique.
- Grossesse.
- Syndrome de Cushing.
- Anorexie mentale.
- Médicaments immunosuppresseurs.
- Corticostéroïdes.

Causes possibles d'hypertriglycéridémie (hyper-TG)

- Prédisposition génétique.
- **Obésité.**
- **Diabète de type 2.**
- **Consommation d'alcool.**
- Régime alimentaire riche en hydrates de carbone simples.
- Maladie rénale.
- Hypothyroïdie.
- Grossesse (la concentration physiologique de TG x par 2 pendant le 3^{ème} trimestre).
- Maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé.
- Médicaments : corticostéroïdes, œstrogènes (par voie orale notamment), tamoxifène, β-bloquants, thiazidiques, isotrétinoïne, résines chélatrices d'acides biliaires, traitements antirétroviraux (inhibiteurs de la protéase), ciclosporine, médicaments psychotropes (phénothiazines, antipsychotiques de la 2^{ème} génération).

B. QUAND SUSPECTER UNE DYSLIPIDEMIE PRIMITIVE ?

- Le diagnostic est évoqué en cas de :
 - **Chiffres élevés de LDLc ou de TG.**
 - **Maladie cardiovasculaire athéromateuse précoce personnelle ou familiale.**
 - **Signes cliniques évocateurs (xanthomes tendineux, arc cornéen avant 45 ans).**
 - Parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale.
- **Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote doit être suspecté lorsque le LDLc est $\geq 1,9$ g/L (4,9 mmol/L) chez l'adulte et 1,6 g/L (4,1 mmol/L) chez l'enfant.**
- La différence entre les différents types de dyslipidémies est difficile à faire biologiquement et se fait surtout grâce aux tests génétiques (réalisés si besoin au cas par cas en centre spécialisé).
- Il est recommandé de confirmer le diagnostic par un score établi sur les critères clinico-biologiques du *Dutch Lipid Clinic Network* <https://www.fhscore.eu> ou si possible par une analyse génétique.

PRINCIPALES DYSLIPIDEMIES PRIMITIVES (= d'origine génétique)

Hypercholestérolémies familiales MONOGENIQUES par mutation du gène du récepteur du LDLc (type IIa)	
<ul style="list-style-type: none"> • Forme hétérozygote : <ul style="list-style-type: none"> - 1/500 dans la population - 50% des récepteurs atteints • EAL : LDLc entre 1.9 et 4 g/L • Xanthomes tendineux, arc cornéen prématuré (valeur sémiologique avant 60 ans) • Risque CV élevé (IDM ++) 	<ul style="list-style-type: none"> • Forme homozygote : <ul style="list-style-type: none"> - Exceptionnelle - 100% des récepteurs atteints • EAL : LDLc > 4 g/L • Xanthomes tendineux, arc cornéen prématuré dès l'enfance • Complications athéromateuses dès l'enfance (risque de rétrécissement aortique athéromateux supra-valvulaire précoce également) ; décès avant 20 ans si pas de traitement
Hypercholestérolémies familiales MONOGENIQUES par mutation du gène de l'apoB	
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie structurale de l'apoprotéine B \Rightarrow altération de la l'apoB au récepteur du LDL • Prévalence : 1/1 200 • Même tableau que l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote par mutation du gène du récepteur du LDLc 	

Hypercholestérolémies POLYGENIQUES
<ul style="list-style-type: none"> • Les plus fréquentes (prévalence : 1 à 2%) • Interaction entre des facteurs génétiques affectant le métabolisme du cholestérol et des facteurs environnementaux (rôle du poids et de l'alimentation +++ ⇒ répondent bien aux mesures diététiques) • Pour les différencier des hypercholestérolémies familiales : caractère familial moins fréquent (10% des cas), EAL : hypercholestérolémie modérée et sensibilité au régime • Complications CV plus tardives
Hyperlipidémie combinée familiale
<ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidémie la plus fréquente : 1 à 2% de la population ; 11% des sujets faisant un infarctus avant 60 ans • Hérité familiale, mais transmission non mendélienne • Révélation à l'âge adulte, très souvent associée à un syndrome métabolique ; pas de xanthomes • EAL : plusieurs phénotypes lipidiques variables avec le temps chez un même sujet : hyperlipidémie mixte ; hypercholestérolémie isolée ; hypertriglycéridémie isolée
Dysbétalipoprotéïnémie (type III)
<ul style="list-style-type: none"> • Rare : 1/10 000 dans la population • Nécessite une mutation homozygote de l'apoE (transmission autosomique récessive) + 1 autre facteur : obésité, diabète, hypothyroïdie notamment • EAL : hyperlipidémie mixte sévère avec élévation harmonieuse de la cholestérolémie (entre 3 et 5 g/L) et de la triglycéridémie (entre 4 et 8 g/L) • Xanthomes des plis palmaires et tubéreux rares, mais pathognomoniques de cette dyslipidémie • Risque de décompensation en type V en hyperchylomicronémie transitoire • Complications CV dès l'âge de 50 ans avec une fréquence relative accrue des AOMI • Privilégier régime et fibrates dans cette forme
Hypertriglycéridémie familiale (type IV)
<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence rare ; transmission autosomique dominante • EAL : niveau de TG dépendant du surpoids, de la consommation d'alcool et de sucres • Pas de xanthomes • Risque de décompensation en type V en hyperchylomicronémie transitoire • Caractère athérogène incertain
Hyperchylomicronémie primitive (types I et V)
<ul style="list-style-type: none"> • Très rare ; plus le déclenchement est précoce, plus la probabilité de mutation sous-jacente est importante • EAL : TG > 10 g/L pouvant aller jusqu'à 100 g/L • Risque de pancréatite aiguë +++ ; caractère athérogène incertain

IV. PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE

A. EVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

- Fondamental car permet de fixer par la suite les objectifs de LDLc à atteindre.
- Il n'est plus recommandé de compter les FdR CV comme nous le faisons depuis plusieurs années +++++.
- Selon les dernières recommandations HAS 2017 et ESC 2016, le RCV global doit désormais être évalué par l'outil SCORE ++, hormis pour :
 - Les patients diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, hypertendus sévères (TA $\geq 180/110$ mmHg) ou atteints d'hypercholestérolémie familiale qui doivent être considérés d'emblée comme étant à risque élevé ou très élevé.
 - Les patients en prévention secondaire (antécédent de maladie cardiovasculaire documentée) qui sont considérés à risque très élevé.

B. PRINCIPES ET OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

- Outre l'hypercholestérolémie, les autres facteurs de RCV doivent être pris en charge : tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité, etc.
- Chez les sujets avec un LDLc $\geq 1,9$ g/L (4,9 mmol/L), il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- Le LDLc est la principale cible thérapeutique, le but étant d'obtenir et maintenir une concentration de LDLc en dessous du seuil d'intervention thérapeutique.

1-Chez les patients de 40 à 65 ans

- Les objectifs thérapeutiques ont des valeurs équivalentes aux seuils d'intervention thérapeutique.
- La stratégie thérapeutique varie en fonction du RCV et de la concentration en LDLc.
- Si RCV faible ou modéré : modification du mode de vie (= règles hygiéno-diététiques + exercice physique) en 1^{ère} intention. En 2^{ème} intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois, instaurer un traitement hypolipémiant.
- Si RCV élevé ou très élevé : modification du mode de vie + traitement hypolipémiant en 1^{ère} intention. En 2^{ème} intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois, intensification du traitement hypolipémiant.

Traitement de 1 ^{ère} et de 2 ^{nde} intention en fonction du niveau de risque CV et d'objectif de LDLc			
Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDLc	Intervention de 1 ^{ère} intention	Intervention de 2 ^{nde} intention
Risque faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Risque modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Risque élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Risque très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

- EN PREVENTION SECONDAIRE, on mentionne souvent l'adage « lower is better » : plus le LDLc sera bas, meilleur sera le pronostic \Rightarrow on vise un LDLc < 0,7 g/L.
- Education thérapeutique indispensable +++ pour améliorer le respect des modifications du mode de vie et favoriser l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux.

2-Chez le sujet âgé (≥ 65 ans)

- Pour mémoire, l'outil SCORE ne peut pas être calculé chez les patients de plus de 65 ans.
- **Quel que soit l'âge, des conseils diététiques et l'activité physique sont à promouvoir +++.**
- **En prévention primaire :**
 - Chez les sujets de 65 à 80 ans, l'instauration d'un traitement par statine est recommandée si nécessaire, comme chez les patients plus jeunes.
 - **Chez les sujets de plus de 80 ans, en l'absence de données, l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée.** Cependant, certains critères tels que le cumul des facteurs de RCV et l'absence de pathologie grave réduisant l'espérance de vie permettent la poursuite du traitement lorsqu'il est bien toléré.
 - Il est recommandé d'avoir une discussion avec ces patients qui pourraient être traités en prévention primaire sur les risques et les bénéfices du traitement par statine afin qu'ils puissent prendre une décision au sujet de la prise de statines sur le long terme.
- **En prévention secondaire :** les règles générales de prise en charge s'appliquent, hormis fragilité majeure ou espérance de vie limitée.

C. MODIFICATIONS DU MODE DE VIE

- **Prise en charge des facteurs de risque CV : arrêt du tabac ++, perte de poids, etc.**
- Les modifications du mode de vie sont recommandées en **1^{ère} intention** pour chaque sujet, quel que soit son RCV, lorsque le LDLc est supérieur à l'objectif fixé pour chaque niveau de risque.
- **Education thérapeutique individualisée +++.**
- Une prise en charge diététique adaptée, visant à modifier les habitudes alimentaires et associée à la pratique d'une activité physique régulière, renforce un traitement médicamenteux lorsqu'il est indiqué.
- Les conseils sur l'hygiène de vie doivent être individualisés pour tous les sujets et renforcés pour les patients à RCV élevé ou très élevé.
- **Alimentation :**
 - Tenir compte des habitudes alimentaires des patients.
 - **Négocier des objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient ++++.**
 - Eviter les régimes trop restrictifs, surtout après 80 ans (risque de dénutrition).
 - **La consommation d'alcool (vin, bière, etc.) doit être fortement découragée.**
 - **Pour diminuer le RCV, il faut préconiser :**
 - × L'alimentation de type méditerranéen.
 - × La consommation de poisson 2 ou 3 fois par semaine, dont 1 fois au moins du poisson gras.
 - × La consommation d'aliments riches en polyphénols (fruits, légumes, thé, cacao, huile d'olive vierge et huiles non raffinées, soja) : **5 fruits et légumes par jour**, pour une quantité totale journalière de 400 g.
 - × Les aliments riches en vitamines et en caroténoïdes à « effet antioxydant » : fruits, légumes, huiles végétales.
 - × La diminution des apports en sel, mais en évitant le régime désodé strict.
 - **Pour améliorer le profil lipidique en cas d'hypercholestérolémie isolée (TG < 1,5 g/L et LDLc > valeur cible selon le RCV) :**
 - × Réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale (produits carnés, fromage, beurre, etc.) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah, etc.) et les acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits).
 - × Privilégier les acides gras insaturés d'origine animale (volaille, etc.) et végétale source d'acides gras oméga-9 (huile d'olive), oméga-6 et oméga-3 (huile de colza, soja, noix, etc., margarines avec oméga-9, 6 et 3).

- × Accroître la consommation des aliments source de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes, etc.) et principalement de fibres solubles (pectines, bêta-glucanes de l'avoine et de l'orge).
- × Un régime alimentaire adapté peut faire baisser le cholestérol total de 10%.
- × Les aliments enrichis en phytostérols exercent un effet hypocholestérolémiant, mais n'ont pas fait leurs preuves sur le risque cardiovasculaire.

• Exercice physique d'au moins 30 minutes/jour :

- Idéalement pour cumuler au moins 150 minutes par semaine d'activités d'intensité modérée, ou 75 minutes d'activités aérobies d'intensité élevée, ou 1 combinaison des 2, par périodes de 10 minutes ou plus afin de réduire le risque cardiovasculaire.
- **Recommandé pour tous les patients, indépendamment de leurs antécédents, leur âge ou leur niveau d'activité.**
- Nécessité d'une consultation médicale avant d'envisager une activité physique intense pour les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.
- L'activité physique chez les coronariens est recommandée, mais doit être encadrée par une surveillance spécifique (test d'effort, réadaptation cardiovasculaire).

D. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

- Les hyperlipidémies secondaires (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, cholestase, etc.) ou iatrogènes (corticoïdes, contraception œstroprogestative, rétinoïdes, antirétroviraux, etc.) ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants sans traiter la maladie causale ou arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible.

1-Traitement de l'hypercholestérolémie isolée

- **En cas d'indication retenue de traitement hypolipémiant, LES STATINES DOIVENT ETRE PRESCRITES EN 1^{re} INTENTION.**
- Les statines agissent par inhibition compétitive de l'HMG-Co-A-réductase, enzyme qui catalyse l'étape précoce et limitante de la synthèse intracellulaire du cholestérol.
- Les statines recommandées (meilleur coût-efficacité) sont la simvastatine (ZOCOR[®], ELISOR[®]) et l'atorvastatine (TAHOR[®]). Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.
- Le choix de la dose de simvastatine ou d'atorvastatine se fait en tenant compte du niveau initial du LDLc du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire et de l'objectif visé (voir tableau ci-dessous).

CHOIX DE LA STATINE					
MEDICAMENTS	POSOLOGIE (mg/jour ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					
Intensité faible (pourcentage de réduction du LDLc : 20-29%)					
Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDLc : 30-39%)					
Intensité forte (pourcentage de réduction du LDLc > 40%)					
Cases blanches : Hors AMM/non recommandé					
✓ : statines les plus efficaces. L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.					

- En cas d'objectif non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique (augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée, substitution par une statine plus puissante).
- Si l'objectif cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une association d'une statine avec l'ézétimibe (EZETROL[®]) est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la cholestyramine (QUESTRAN[®]).
- L'obtention de l'objectif thérapeutique ne doit pas se faire au prix d'un traitement hypolipémiant excessif ou mal toléré ++++++.
- En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'utiliser l'ézétimibe (EZETROL[®]), voire la cholestyramine.
- Etant donné que les sujets âgés ont souvent des comorbidités et des capacités métaboliques altérées, il est recommandé de débiter un traitement hypolipémiant à faible dose et d'adapter ensuite la posologie avec précaution pour atteindre des concentrations cibles de LDLc identiques à celles des sujets jeunes.

Anticorps anti-PCSK9 : nouvelle piste thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des hypercholestérolémies

- La Cible de LDLc est souvent très difficile à atteindre et les effets secondaires des statines (myalgies +++) et de l'ézétimibe sont nombreux.
- Nouvelle classe thérapeutique, ayant montré une supériorité dans la baisse du LDLc (≈ 60%) par rapport aux statines.
- **Mécanismes d'action :**
 - Protéine PCSK9 synthétisée par le foie ; liaison PCSK9- récepteur LDLc ⇒ ↓ densité du récepteur au LDLc sur les hépatocytes ⇒ ↓ fixation du LDLc à son récepteur ⇒ taux de LDLc circulant élevé.
 - Ac anti-PCSK9 : inhibition liaison PCSK9- récepteur LDLc ⇒ ↑ densité du récepteur au LDLc sur les hépatocytes ⇒ ↑ fixation du LDLc à son récepteur ⇒ ↓ taux de LDLc circulant.
- 2 anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ont obtenu en 2015 une AMM dans les hypercholestérolémies et dyslipidémies mixtes : evolocumab REPATHA[®] et alirocumab PRALUENT[®].
- Indication retenue chez les patients pour lesquels les concentrations de LDLc sont insuffisamment abaissées par une statine à dose maximale tolérée (seule ou associée à d'autres hypolipémiants) ou qui sont intolérants aux statines.
- Ils s'administrent par voie sous-cutanée au plus toutes les 2 semaines.
- Dans l'attente des résultats des essais cliniques en cours, la place des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (evolocumab et alirocumab) dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie isolée (non familiale ou familiale hétérozygote) et de la dyslipidémie mixte reste à définir.

2-Surveillance de l'efficacité du traitement

- **S'assurer de l'efficacité de la prise en charge une fois le traitement hypolipémiant débuté :**
 - 1^{er} bilan lipidique de contrôle dans un délai de 12 à 24 semaines pour les niveaux de RCV faible et modéré, et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de RCV élevé et très élevé.
 - Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles.
- **Dès que la concentration de LDLc cible est atteinte, nécessité d'une consultation annuelle :** bilan lipidique de contrôle 1 fois par an, discuter l'adhésion au traitement, les changements du mode de vie et les facteurs de RCV.
- Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de renforcer l'adhésion aux modifications du mode de vie (quel que soit le RCV) et au traitement hypolipémiant s'il a été instauré.

- L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.

3-Surveillance de la tolérance du traitement

- Informer les patients des effets indésirables des hypolipémiants dès l'instauration d'un traitement et indiquer la conduite à tenir en cas de survenue de signes correspondants.
- Les hypolipémiants exposent à des effets indésirables dose-dépendants : digestifs pour la cholestyramine, hépatiques et musculaires pour les fibrates, les statines et l'ézétimibe.
- Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous ézétimibe seul ou associé à une statine.
- Il est recommandé de rechercher l'apparition d'un diabète *de novo* chez les sujets traités par statine.
- Il est recommandé aux sujets développant un diabète de suivre les mesures hygiéno-diététiques et de continuer le traitement par statine pour réduire le RCV.
- En cas de traitement par statine, il est nécessaire de renforcer les précautions chez les sujets âgés de plus de 75 ans, et chez les patients prenant des traitements concomitants modifiant le métabolisme des hypolipémiants ou prenant plusieurs médicaments.
- La consommation de pamplemousse ou de son jus est déconseillée avec un traitement par simvastatine.
- En cas d'effets indésirables avec une statine, il convient de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :
 - Arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier que ceux-ci sont liés à la statine.
 - Réduire la dose ou remplacer par une autre statine de même intensité.
 - En l'absence d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.
 - Il est recommandé de solliciter un avis spécialisé sur les options de traitement d'un patient à RCV élevé intolérant aux statines.
- **Surveillance hépatique (ALAT) :**
 - **A doser avant traitement** ; puis 8 semaines après avoir commencé le traitement ou après toute augmentation de la posologie, puis ensuite annuellement si $< 3 \text{ N}$.
 - Si élévation ALAT $< 3 \text{ N}$: continuer le traitement et révéifier les enzymes hépatiques au bout de 4-6 semaines.
 - Si élévation ALAT $\geq 3 \text{ N}$: arrêter la statine ou réduire la posologie, contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.
- **Surveillance musculaire avec dosage de CPK (risque de rhabdomyolyse) :**
 - **Dosage de CPK avant le début du traitement par hypolipémiant INUTILE**, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.
 - Si CPK $> 5 \text{ N}$, ne pas commencer le traitement hypolipémiant et contrôler les enzymes.
 - **Une surveillance de routine de la CPK n'est pas nécessaire en l'absence de signes cliniques ++.**
 - **Tout symptôme musculaire inexpliqué (myalgies ++)** apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.

- Renforcer la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CPK chez les patients à risque tels que : patients âgés, association statine/fibrate, traitement concomitant interférant, poly-médication, insuffisance hépatique ou rénale.
- **Si CPK \leq 5 N** : continuer le traitement et doser la CPK régulièrement.
- **Si CPK $>$ 5 N** :
 - × Envisager la possibilité d'une élévation de la CPK pour d'autres raisons, telles qu'un effort musculaire dans les 48 heures précédentes.
 - × Arrêter le traitement, vérifier la fonction rénale et surveiller la CPK toutes les 2 semaines.
 - × Envisager des causes secondaires de myopathie si la CPK reste élevée.

V. DYSLIPIDEMIE MIXTE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE ISOLEE

A. ELEMENTS DE PRISE EN CHARGE DE LA DYSLIPIDEMIE MIXTE

- Dans la dyslipidémie mixte, l'objectif sur le LDLc reste primordial car les TG sont généralement inférieurs à 5 g/L (5,6 mmol/L).
- Modification du mode de vie de l'hypercholestérolémie (règles diététiques + exercice physique régulier), associée à des recommandations supplémentaires liées à l'hypertriglycémie (TG \geq 1,5 g/L (1,7 mmol/L) et LDLc > valeur cible selon le RCV) :
 - Réduire l'apport calorique en cas d'excès de poids abdominal.
 - Limiter particulièrement les aliments et boissons sucrés riches en glucides simples et les aliments d'index glycémique élevé (pain blanc, pomme de terre, etc.).
 - Consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, etc.).

B. ELEMENTS DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTRIGLYCERIDEMIE ISOLEE

- Chez les patients avec hypertriglycémie sévère (TG \geq 5 g/L [5,6 mmol/L]), l'objectif principal du traitement est d'abaisser la concentration de triglycérides < 5 g/L pour réduire le risque de pancréatite.
- Les interventions relatives au mode de vie sont l'essentiel de l'intervention thérapeutique.
- En cas d'hypertriglycémie sévère (TG \geq 5 g/L [5,6 mmol/L]), il est recommandé de :
 - Tester la sensibilité individuelle par la réalisation d'un test diagnostique d'abstinence de boissons alcoolisées sur 5 à 7 jours, puis aux glucides simples (glucose, fructose, saccharose, etc.) et complexes (pain, pomme de terre, etc.). En cas de négativité, il peut s'agir d'une sensibilité aux lipides qui peut justifier le recours aux triglycérides à chaîne moyenne après avis spécialisé.
 - Consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, etc.), riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque - EPA et acide docosahexaénoïque - DHA) ayant un effet hypotriglycémiant propre, ou compléter en EPA-DHA.

C. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

- Les fibrates sont contre-indiqués pour des doses \geq 40 mg de rosuvastatine. De plus, le gemfibrozil est contre-indiqué en association avec la simvastatine et déconseillé avec les autres statines.
- Les fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique.

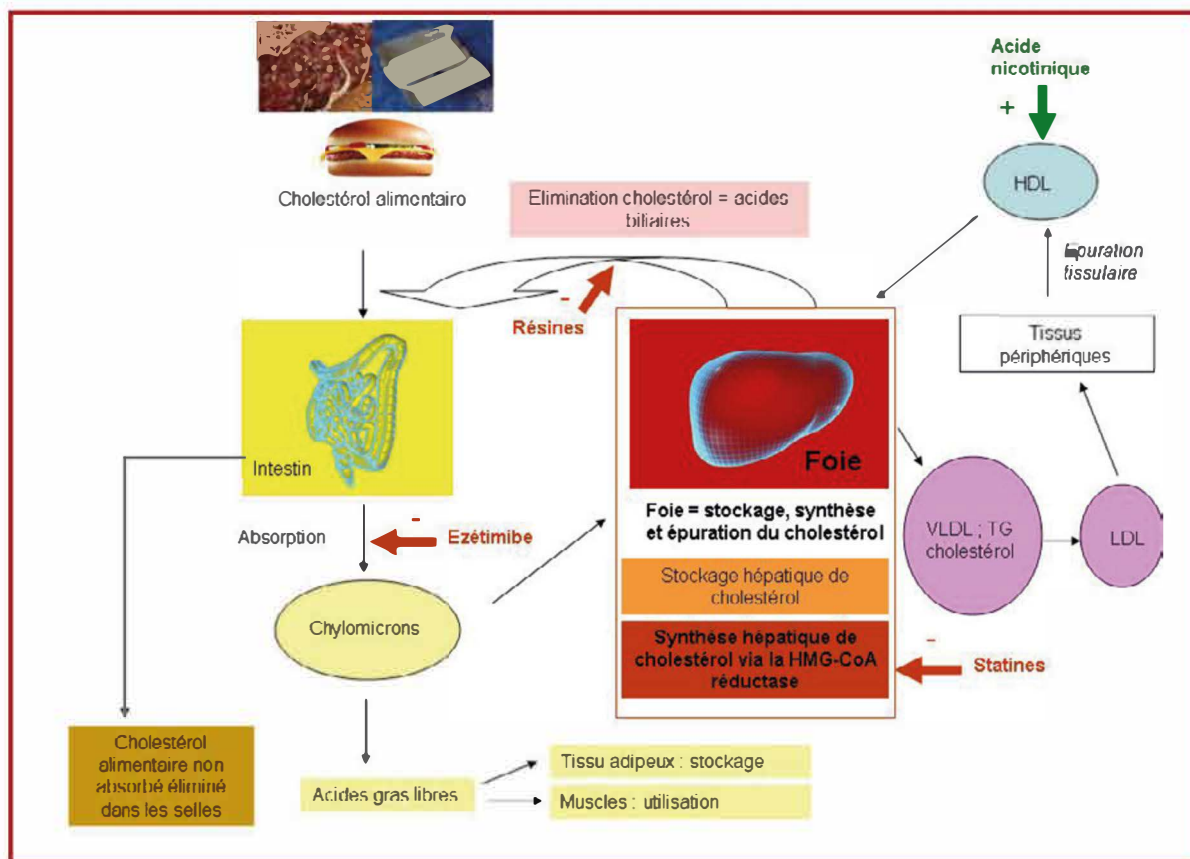
Hypertriglycéridémie modérée : 2 g/L ≤ TG < 5 g/L (5,6 mmol/L)				Hypertriglycéridémie sévère : TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)			
Non-HDLc ⁽¹⁾ ou LDLc à l'objectif		Non-HDLc ⁽¹⁾ ou LDLc non à l'objectif		Prescription de fibrate			
		Prescription de statine		Si 2 ≤ TG < 5 g/L		Si TG ≥ 5 g/L	
Avec RCV faible à modéré : pas de traitement hypolipémiant	Avec RCV élevé à très élevé : prescription de fibrate	Si objectif de non-HDLc ou LDLc atteint		Si objectif de non-HDLc ou LDLc non atteint	et non-HDLc ou LDLc à l'objectif	et non-HDLc ou LDLc non à l'objectif	et non-HDLc non à l'objectif
		Avec HDLc normal et RCV faible à modéré : maintien de la statine	Avec HDLc bas ⁽²⁾ et RCV élevé à très élevé : association d'un fibrate	Association d'ézétimibe	Maintien du fibrate	Association d'une statine	Eventuelle association d'oméga-3

⁽¹⁾ Cholestérol non lié aux HDL = (CT – HDLc), avec pour objectif : non-HDLc < 1,3 g/L chez les patients à risque CV élevé ; non-HDLc < 1,0 g/L chez les patients à risque CV très élevé.

⁽²⁾ HDLc bas : < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme.

VI. HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE HETEROZYGOTE

- **Transmission** autosomique dominante.
- LDLc souvent supérieur à 2,2 g/L (5,7 mmol/L), avec une grande variabilité de (1,9 g/L [4,9 mmol/L] à 4,0 g/L [10,3 mmol/L]).
- L'utilisation de l'outil SCORE n'est pas appropriée chez les patients avec hypercholestérolémie familiale, étant donné que leur risque est élevé depuis la naissance.
- **Le diagnostic est évoqué en cas de :**
 - Chiffres élevés de LDLc ou de TG.
 - Maladie cardiovasculaire athéromateuse précoce personnelle ou familiale.
 - **Signes cliniques évocateurs (xanthomes tendineux, arc cornéen avant 45 ans).**
 - Parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale.
- **Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDLc est ≥ 1,9 g/L (4,9 mmol/L) chez l'adulte et 1,6 g/L (4,1 mmol/L) chez l'enfant.**
- Il est recommandé de confirmer le diagnostic par un score établi sur les critères clinico-biologiques du *Dutch Lipid Clinic Network* <https://www.fhscore.eu> ou si possible par une analyse génétique.
- Le dépistage en cascade (recherche de la maladie chez les apparentés d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale est recommandé chez les apparentés du 1^{er} degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.
- Les objectifs thérapeutiques chez les patients jusqu'à 20 ans sont : LDLc < 1,3 g/L (3,4 mmol/L).
- Au-delà de 20 ans, les objectifs thérapeutiques chez les patients à RCV élevé, très élevé ou en prévention secondaire sont identiques à ceux de l'hypercholestérolémie isolée.
- Le traitement est identique à celui de l'hypercholestérolémie isolée. En cas de résistance au traitement, il est recommandé de solliciter un avis spécialisé.



Cycle du cholestérol et mécanismes d'action des différents hypolipémiants

Questionnaire de dépendance de Fagerström (sevrage tabagique)

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	- moins de 5 minutes	3
	- 6 à 30 minutes	2
	- 31 à 60 minutes	1
	- après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	- oui	1
	- non	0
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	- la première	1
	- une autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	- 10 ou moins	0
	- 11 à 20	1
	- 21 à 30	2
	- 31 ou plus	3
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?	- oui	1
	- non	0
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	- oui	1
	- non	0
Score total		
0-2		
3-4		
5-6		
7-8		
9-10		
	Interprétation	
	Pas de dépendance	
	Dépendance faible	
	Dépendance moyenne	
	Dépendance forte	
	Dépendance très forte	

FICHE FLASH : FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET PREVENTION

I. INTRODUCTION

- Un facteur de risque cardiovasculaire (FdR CV) peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire donné.

	Augmentation du risque relatif
Tabagisme	x 5 pour l'AOMI x 2 pour la maladie coronaire AVC
HTA	x 7 pour les AVC x 3 pour la maladie coronaire x 2 pour l'AOMI
Dyslipidémie	x 3 pour la maladie coronaire AOMI AVC
Diabète de type 2	AOMI X 2 pour la maladie coronaire AVC
Syndrome métabolique	x 4 risque d'accidents cardiovasculaires x 10 pour l'apparition d'un DNID

II. CLASSIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE

FdR CV non modifiables	FdR CV modifiables
<ul style="list-style-type: none"> Age : homme ≥ 50 ans ; femme ≥ 60 ans Sexe masculin Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce : <ul style="list-style-type: none"> IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin IDM ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin 	<ul style="list-style-type: none"> Tabagisme HTA Dyslipidémies Diabète Syndrome métabolique Insuffisance rénale chronique
<ul style="list-style-type: none"> Obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou surpoids ($\text{IMC}$ supérieur à 25 et inférieur à 30 kg/m^2) Sédentarité Conditions socio-économiques défavorables 	

La recherche et le bilan de tous les facteurs de risque doivent être effectués, quand il en existe un (prévention primaire), et surtout après la survenue d'un accident athéromateux (AIT, AVC, AOMI, IDM, angor, AAA...), dans le cadre de la prévention secondaire.

III. CALCUL DU RISQUE CV GLOBAL

- Les dernières recommandations 2016 de l'ESC et 2017 de l'HAS préconisent l'utilisation systématique de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) qui permet d'évaluer le risque de MORTALITE CV à 10 ans +++++.

Evaluation du RCV global	
Risque faible	• SCORE < 1%
Risque modéré	• $1\% \leq \text{SCORE} < 5\%$ • Diabète de type 1 ou 2 ≤ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Risque élevé	• $5\% \leq \text{SCORE} < 10\%$ • Diabète de type 1 ou 2 : ≤ 40 ans avec au moins 1 facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans SANS facteur de RCV ni atteinte d'organe cible • Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée (DFG entre 30-59 mL/minute/1.73 m ²) • TA $\geq 180/110$ mmHg
Risque très élevé	• SCORE $\geq 10\%$ • Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins 1 facteur de RCV ou atteinte d'organe cible • Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/minute/1.73 m ²) • Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire) : ATCD de SCA, d'IDM, de revascularisation coronarienne (stent ou pontages), AOMI, AIT, AVC, mise en évidence d'un athérome significatif en imagerie (plaques carotidiennes, athérome coronarien)

IV. PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CV

A. TABAGISME

1-Evaluer de manière simple la dépendance (test de FAGERSTROM +++)

2-Une forte nicotino-dépendance (en fonction du score) doit faire proposer un soutien psychologique (rôle du médecin traitant +++ : **CONSEIL MINIMAL D'AIDE A L'ARRET DU TABAC**) et le recours à un substitut nicotinique et/ou au bupropion qui augmentent les chances de sevrage tabagique ; place de la e-cigarette à définir

B. HTA (QS)

- PA cible < 140/90 mmHg.

C. HYPERCHOLESTEROLEMIE

- Formule de Friedewald** : $\text{LDLc (g/L)} = \text{CT (g/L)} - \text{HDLc (g/L)} - \text{TG(g/L)/5}$.
- Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque CV** :
 - LDLc < 1,60 g/L (4,1 mmol/L), TG < 1,50 g/L (1,7 mmol/L) et HDLc > 0,40 g/L (1 mmol/L).
- Eliminer une dyslipidémie secondaire ++.

Quand demander une exploration du bilan lipidique en prévention primaire ?
<ul style="list-style-type: none"> Pour évaluer le RCV global chez les hommes âgés de plus de 40 ans et les femmes à partir de 50 ans ou ménopausées. Lors d'une prescription d'une contraception hormonale œstroprogestative (pilule, patch, anneau). Une glycémie à jeun doit y être alors associée +++. A demander systématiquement si pathologie associée : <ul style="list-style-type: none"> Maladie cardiovasculaire confirmée (prévention secondaire). HTA. Diabète. Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans. IMC ≥ 30 kg/m² ou tour de taille > 94 cm pour les hommes (> 90 cm pour les asiatiques), > 80 cm pour les femmes. Insuffisance rénale chronique modérée à sévère. Antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce : <ul style="list-style-type: none"> × IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin. × IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin. Maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique. Antécédent familial de dyslipidémie.

- Si RCV faible ou modéré : modification du mode de vie (= règles hygiéno-diététiques + exercice physique, etc.) en 1^{ère} intention. En 2^{ème} intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois, instaurer un traitement hypolipémiant.
- Si RCV élevé ou très élevé : modification du mode de vie + traitement hypolipémiant en 1^{ère} intention. En 2^{ème} intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois, intensification du traitement hypolipémiant.

Traitement de 1 ^{ère} et de 2 ^{nde} intention en fonction du niveau de risque CV et d'objectif de LDLc			
Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDLc	Intervention de 1 ^{ère} intention	Intervention de 2 ^{nde} intention
Risque faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Risque modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Risque élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Risque très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

1-Modifications du mode de vie

- **Prise en charge des facteurs de risque CV : arrêt du tabac ++, perte de poids, etc.**
- **Education thérapeutique individualisée +++.**
- **Alimentation :**
 - Eviter les régimes trop restrictifs, surtout après 80 ans (risque de dénutrition).
 - La consommation d'alcool (vin, bière, etc.) doit être fortement découragée.
 - **Pour diminuer le RCV, il faut préconiser :** alimentation de type méditerranéen ; consommation de poisson 2 ou 3 fois par semaine, dont 1 fois au moins du poisson gras, consommation d'aliments riches en polyphénols : 5 fruits et légumes par jour, pour une quantité totale journalière de 400 g ; aliments riches en vitamines et en caroténoïdes à « effet antioxydant » : fruits, légumes, huiles végétales ; diminution des apports en sel, mais en évitant le régime désolé strict.
 - **Pour améliorer le profil lipidique en cas d'hypercholestérolémie isolée (TG < 1,5 g/L et LDLc > valeur cible selon le RCV) :** réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale ou végétale et les acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits) ; privilégier les acides gras insaturés d'origine animale et végétale source d'acides gras oméga-9 (huile d'olive), oméga-6 et oméga-3 (huile de colza, soja, noix, etc., margarines avec oméga-9, 6 et 3) ; accroître la consommation des aliments source de fibres alimentaires et principalement de fibres solubles.
- **Exercice physique d'au moins 30 minutes/jour :**
 - **Recommandé pour tous les patients, indépendamment de leurs antécédents, leur âge, ou leur niveau d'activité.**
 - Nécessité d'une consultation médicale avant d'envisager une activité physique intense pour les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.
 - L'activité physique chez les coronariens est recommandée, mais doit être encadrée par une surveillance spécifique (test d'effort, réadaptation cardiovasculaire).

2-Traitement hypolipémiant

- Les statines doivent être prescrites en 1^{ère} intention, en recommandant la simvastatine et l'atorvastatine (TAHOR®). Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.
- Le choix de la dose de simvastatine ou d'atorvastatine se fait en tenant compte du niveau initial du LDLc du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire et de l'objectif visé.
- En cas d'objectif non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique (augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée, substitution par une statine plus puissante).
- Si l'objectif cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une association d'une statine avec l'ézétimibe (EZETROL®) est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la cholestyramine (QUESTAN®).

D. DIABETE DE TYPE 2 (QS)

- Normalisation de la glycémie - hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5% ; contrôle tensionnel.
- Contrôle des autres FR associés.

E. SYNDROME METABOLIQUE

F. EXERCICE PHYSIQUE + ALIMENTATION (QS)