



Nouvelles guidelines européennes pour les dyslipidémies

Les changements du style de vie doivent être considérés avant tout autre traitement chez les patients avec dyslipidémie. C'est ce que recommandent la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne d'athérosclérose (EAS) dans leurs nouvelles guidelines. Ces recommandations proposent d'utiliser l'estimation du risque cardiovasculaire selon le système SCORE (*Systematic coronary risk estimation*). Le modèle inclut également le taux de cholestérol HDL (lipoprotéine de haute densité). En plus de l'estimation du risque absolu, le système SCORE permet le calcul du risque relatif pouvant être utile dans quelques cas particuliers, comme chez certains jeunes avec un risque absolu faible mais élevé par rapport à la population de leur groupe d'âge.

DYSLIPIDÉMIES

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la principale cause de mortalité dans les pays développés.¹ L'athérosclérose, processus à l'origine du développement de ce type de maladies, peut être causée par différents facteurs.^{2,3} Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) les plus importants, l'hypercholestérolémie est un facteur que l'on peut potentiellement modifier.⁴ La prévalence des dyslipidémies dépend du groupe de patients observé. Elle peut atteindre 88% des patients avec MCV symptomatique ayant plus de 55 ans. On estime que cette condition touche près de 45% des sujets asymptomatiques.⁵ La prise en charge des dyslipidémies est donc primordiale et concerne tous les médecins généralistes et spécialistes.

NOUVELLES RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS EUROPÉENNES

En 2007, la Société européenne de cardiologie (ESC) et d'autres sociétés européennes avaient recommandé d'inclure la prévention et le traitement des dyslipidémies dans la prévention des MCV.⁶ Les nouvelles guidelines conjointes de l'ESC et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) sur la gestion des dyslipidémies émises en 2011⁷ sont complémentaires aux recommandations sur la prévention des MCV en pratique clinique et s'adressent aussi bien aux médecins généralistes qu'aux spécialistes cardiologues ou endocrinologues.

Le système SCORE (*Systematic coronary risk estimation*)⁸ répartit le risque cardiovasculaire selon quatre niveaux (contre trois seulement dans les anciennes méthodes de calcul du risque), afin d'orienter la décision thérapeutique. Les catégories de risque sont les suivantes :

- risque très élevé ;
- risque élevé ;
- risque modéré ;
- risque faible.

Dans ces nouvelles guidelines, un nouvel accent est porté sur les points suivants :

- la gestion des patients avec un niveau faible de cholestérol HDL et des taux de triglycérides élevés ou qui présentent une dyslipidémie athérogène.

Rev Med Suisse 2012; 8: 525-30

W. F. Riesen
V. Virgini
B. Vogt
N. Rodondi

New european guidelines for dyslipidemia
Lifestyle changes should be considered before anything else in patients with dyslipidemia according to the new guidelines on dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). The guidelines recommend the SCORE system (Systematic Coronary Risk Estimation) to classify cardiovascular risk into four categories (very high, high, medium or low risk) as the basis for treatment decisions. HDL cholesterol, which is inversely proportional to cardiovascular risk, is included to the total risk estimation. In addition to calculating absolute risk, the guidelines contain a table with the relative risk, which could be useful in young patients with a low absolute risk, but high risk compared to individuals of the same age group.



- L'information sur le diagnostic et le traitement des patients avec dyslipidémies génétiques, y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, qui se traduit par des taux élevés de cholestérol LDL (lipoprotéine de basse densité), de triglycérides ou des deux, et touche environ une personne sur 100.
- Le mode de vie comme une première étape cruciale dans la prise en charge des dyslipidémies, comportant également des conseils nutritionnels approfondis.

ESTIMATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE TOTAL

De nombreux systèmes d'évaluation du risque cardiovasculaire sont disponibles. Les scores de Framingham³ et PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster study*)⁹ sont notamment les outils pronostiques les plus répandus en pratique clinique.

Les nouvelles guidelines européennes recommandent l'utilisation du système SCORE car celui-ci a été réalisé sur la base de données représentatives de plusieurs cohortes européennes.

Le risque cardiovasculaire est défini par la probabilité pour une personne de développer un événement cardiovasculaire pendant une période de temps définie.^{8,9} Les diagrammes de calcul de risque tels que le système SCORE sont destinés à faciliter l'estimation du risque des personnes apparemment en bonne santé sans aucun signe clinique ou préclinique de la maladie. Les patients ayant eu un événement clinique comme un syndrome coronarien aigu (SCA) ou un AVC sont à haut risque de manifester un événement ultérieur, et il est donc indiqué de réaliser dans cette population une évaluation approfondie des facteurs de risque et une prise en charge intensive.

Les principes d'évaluation du risque cardiovasculaire sont définis de la manière suivante :

a. situations de patients à risque cardiovasculaire très élevé ou élevé nécessitant un traitement actif de tous les facteurs de risque :

- MCV connues ;
- diabète de type 2 ou de type 1 avec microalbuminurie ;
- niveaux très élevés de facteurs de risque individuels ;
- maladie rénale chronique.

b. Pour toutes les autres personnes, une estimation du risque par l'utilisation d'un système tel que SCORE est recommandée. Une grande partie de la population présente plusieurs facteurs de risque qui, lorsqu'ils sont combinés, peuvent conduire à des niveaux de risque cardiovasculaire global élevés.

Pour la première fois, dans les nouvelles guidelines, les patients souffrant d'une néphropathie sont classifiés dans le groupe à risque élevé ou très élevé comme les patients avec MCV connue ou diabète.

Les critères utilisés pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique sont les suivants :

- présence de protéines dans les urines (protéinurie) ou d'albumine (microalbuminurie).
- Altération de la fonction rénale avec un taux de filtration glomérulaire abaissé au-dessous de 60%.
- Changements structurels pathologiques au niveau des

reins (échographie, tomодensitométrie).

- Ces conditions doivent persister pendant plus de trois mois.

Le système SCORE permet d'estimer le risque de survenue à dix ans d'un premier événement fatal athérosclérotique, que ce soit un infarctus du myocarde, un AVC ou une autre maladie occlusive artérielle, y compris la mort subite d'origine cardiaque. L'estimation du risque est présentée sous forme de graphiques pour les régions à haut et à faible risques en Europe (figure 1), la Suisse étant considérée comme une région à faible risque.

LE CHOLESTÉROL DE TYPE HDL MODIFIE LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE À TOUS LES NIVEAUX

Nous savons que le cholestérol HDL contribue de façon inversement proportionnelle au risque de développer une MCV.¹⁰ Les nouvelles guidelines ont inclus cet élément dans certains tableaux afin de montrer son influence (figure 2). Le cholestérol HDL modifie tous les niveaux de risque estimés à partir des taux de cholestérol.¹¹ Par ailleurs, ces modifications sont présentes chez les deux sexes et dans tous les groupes d'âge, y compris chez les femmes plus âgées.¹² Cet effet est particulièrement important pour les niveaux de risque situés juste au-dessous du seuil de prise en charge intensive de 5% de mortalité cardiovasculaire à dix ans (=haut risque).

Toute personne avec un risque à dix ans de mort cardiovasculaire $\geq 5\%$ se trouve dans une catégorie de risque

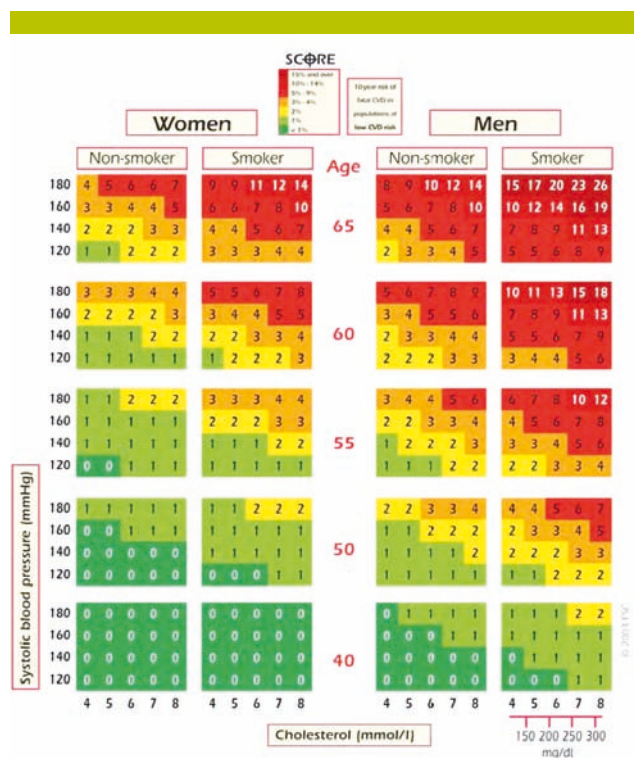


Figure 1. Tableau SCORE: risque à dix ans de maladie cardiovasculaire mortelle chez les populations à bas risque cardiovasculaire (Adaptée de réf.7 avec permission).

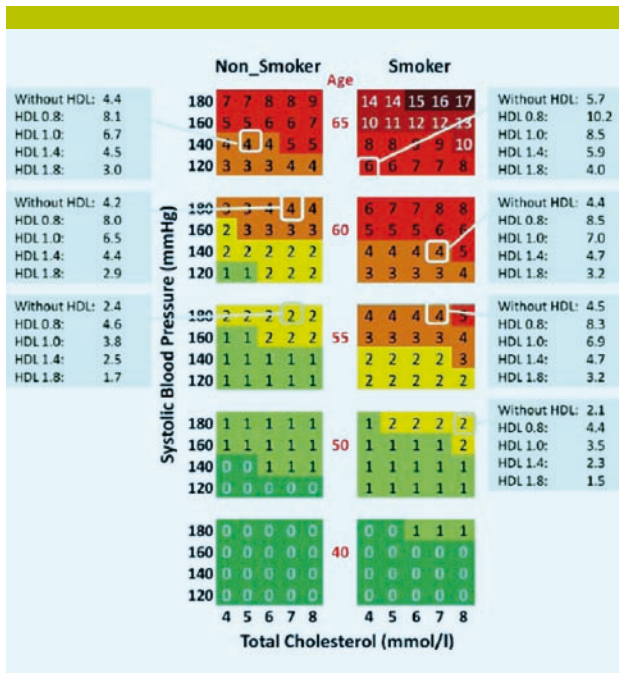


Figure 2. Hommes à risque cardiovasculaire élevé: modifications selon l'inclusion du cholestérol de type HDL
(Adaptée de réf.⁷ avec permission).

élevé. Les raisons de maintenir un système, qui estime les événements mortels plutôt que les événements mortels et non mortels, sont dues aux définitions utilisées dans les cohortes européennes disponibles. Pour convertir le risque de MCV fatal en risque total (fatal + non fatal), il faut le multiplier par trois chez les hommes et par quatre chez les femmes.

Patients jeunes

Un problème particulier concerne les personnes jeunes ayant des niveaux élevés de facteurs de risque; un faible risque absolu à court terme peut cacher un risque relatif très élevé sur la vie, qui nécessite des conseils intensifs de changement de style de vie. Par conséquent, un tableau du risque relatif (figure 3) a été ajouté aux tableaux du risque absolu.

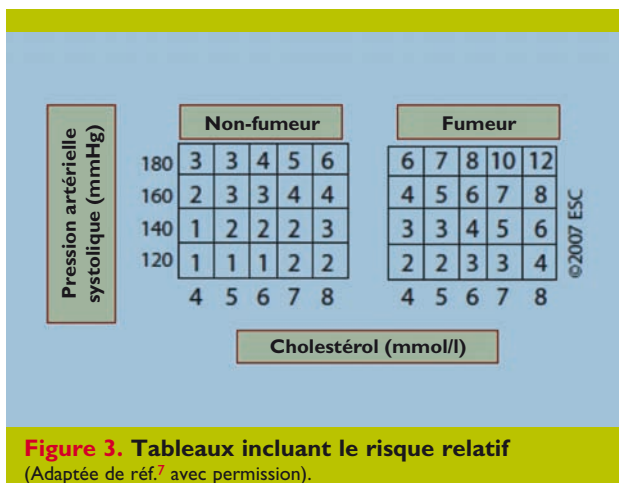


Figure 3. Tableaux incluant le risque relatif
(Adaptée de réf.⁷ avec permission).

Patients âgés

Les personnes âgées appartiennent également à une catégorie ambiguë. Dans certaines tranches d'âge, la grande majorité des patients, en particulier les hommes, ont un risque cardiovasculaire estimé à plus de 5-10% alors que d'autres niveaux de facteurs de risque cardiovasculaire sont relativement faibles. Cette situation pourrait conduire à l'utilisation excessive de médicaments chez les personnes âgées. Celles-ci devraient être évaluées avec soin par le clinicien, comme recommandé récemment en 2009 dans la *Revue médicale suisse*.¹³

La mesure du cholestérol total est recommandée pour l'évaluation du risque en utilisant le système SCORE, mais ne constitue pas un objectif de traitement. Les guidelines ne précisent pas de valeurs cibles pour le cholestérol HDL ou les triglycérides, les preuves actuelles étant insuffisantes pour définir des valeurs cibles spécifiques. Elles devraient plutôt être considérées comme des variables secondaires.

Situations particulières

Le risque peut être plus élevé que celui calculé par le système d'estimation SCORE dans les situations suivantes:

- niveau social défavorisé.
- Patients atteints de diabète. Les données SCORE considèrent que les femmes diabétiques ont un risque cinq fois plus élevé de diabète alors que les hommes ont un risque trois fois plus élevé.
- Sujets avec un cholestérol HDL bas, une augmentation des triglycérides, du fibrinogène, de l'homocystéine, de l'apo B, de la Lp(a) avec une hypercholestérolémie familiale, ou une élévation de l'hs-CRP. Ces facteurs augmentent le risque cardiovasculaire chez les deux sexes de tous les groupes d'âge et pour tout niveau de risque.
- Patients asymptomatiques avec des preuves d'athérosclérose préclinique, par exemple: présence de plaques carotidiennes ou augmentation de l'épaisseur de l'intima (IMT, *intima media thickness*) à l'ultrasonographie carotidienne.
- Patients atteints d'insuffisance rénale.
- Patients ayant des antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, ce qui correspond à une augmentation du risque de 1,7 fois chez les femmes et de 2 fois chez les hommes.

Cependant, le risque peut aussi être plus faible chez ceux qui ont un cholestérol HDL très élevé ou des antécédents familiaux de longévité.

CHANGEMENT DU STYLE DE VIE COMME PREMIÈRE MESURE THÉRAPEUTIQUE

Les nouvelles guidelines mettent l'accent sur l'importance du style de vie, notamment sur l'alimentation et l'exercice. Elles fournissent des informations sur les différents aliments et recommandent de favoriser les plantes enrichies en stérols (1-2 g/jour) dans l'alimentation. Ces mesures peuvent être envisagées chez les personnes présentant une élévation du cholestérol total et du cholestérol LDL, chez qui la prescription de médicaments anticholestérol n'est pas indiquée.

Par ailleurs, les causes secondaires de la dyslipidémie



doivent toujours être recherchées avant toute intervention pharmacologique (tableau 1).

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES DYSLIPIDÉMIES

Statines

Les statines sont les médicaments de choix pour l'abaissement du cholestérol LDL. Le choix et le dosage doivent être faits selon la réduction de cholestérol LDL désirée, basée sur le risque cardiovasculaire. Le cholestérol LDL est la cible principale dans la gestion des patients avec dyslipidémie. Contrairement aux anciennes guidelines, la valeur cible de LDL inférieure à 1,8 mmol/l est proposée pour tous les patients à très haut risque. Si une valeur inférieure à 1,8 mmol/l ne peut pas être atteinte, les médecins devraient viser une réduction supérieure à 50% du cholestérol LDL. Une titration pour obtenir les valeurs cibles est recommandée.

A noter que la simvastatine à la dose de 80 mg ne doit pas être prescrite, en raison de l'augmentation des effets secondaires musculaires.

Les statines ne subissant pas de métabolisme hépatique significatif via les enzymes liées au cytochrome P450 (pravastatine, rosuvastatine et pitavastatine qui n'est pas encore enregistrée en Suisse) devraient être envisagées chez les patients recevant un traitement concomitant pour diverses comorbidités afin de limiter les interactions.

Chez les patients intolérants aux statines, les chélateurs des acides biliaires, l'acide nicotinique ou les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol peuvent être envisagés seuls ou en association. Ces dernières substances peuvent être

prescrites en combinaison avec une statine en étant prudent chez les patients à risque d'effets secondaires si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint.

Dans l'hyperlipidémie familiale combinée, particulièrement fréquente chez les patients à haut risque présentant un syndrome métabolique et un diabète de type 2, on retrouve souvent une augmentation du cholestérol HDL et une diminution des triglycérides. Parallèlement, la réduction du cholestérol LDL doit évidemment être entreprise chez ces patients.

Combinaisons de substances pour les dyslipidémies

L'efficacité des bithérapies hypolipémiantes reste controversée, vu que nous ne disposons que de données limitées concernant leur impact sur les événements cliniques. En cas d'hypertriglycéridémie à plus de 5 mmol/l, la combinaison d'une statine (selon le risque cardiovasculaire) avec la niacine ou un fibraté est recommandée si la réduction des triglycérides est inefficace. Les acides gras de type oméga-3 peuvent également être considérés.

La combinaison niacine/laropirant peut être utile lorsque la niacine seule est associée à un *flushing*. Le laropirant est un antagoniste du récepteur 1 de la prostaglandine D2.

L'administration de gemfibrozil en combinaison avec une statine doit être évitée à cause du risque augmenté de myopathie.¹⁴

Le fénofibrate chez les patients présentant une dyslipidémie athérogène (cholestérol HDL bas, triglycérides élevés) s'est montré efficace dans l'analyse de sous-groupes des études FIELD et ACCORD.^{15,16}

Tableau 1. Stratégies d'interventions selon le risque cardiovasculaire global et la valeur de cholestérol LDL

(Adapté de réf.7 avec permission).

| Risque CV total (SCORE) % | Valeurs LDL-C | | | | |
|---------------------------|---|---|---|---|---|
| | < 70 mg/dl < 1,8 mmol/l | 70 à < 100 mg/dl 1,8 à < 2,5 mmol/l | 100 à < 155 mg/dl 2,5 à < 4,0 mmol/l | 155 à < 190 mg/dl 4,0 à < 4,9 mmol/l | > 190 mg/dl > 4,9 mmol/l |
| < 1 | Aucune intervention sur les lipides | Aucune intervention sur les lipides | Intervention sur le style de vie | Intervention sur le style de vie | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés |
| Classe/niveau | I/C | I/C | I/C | I/C | Ila/A |
| ≥ 1 à < 5 | Intervention sur le style de vie | Intervention sur le style de vie | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés |
| Classe/niveau | I/C | I/C | Ila/A | Ila/A | I/A |
| > 5 à < 10 ou haut risque | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate |
| Classe/niveau | Ila/A | Ila/A | Ila/A | I/A | I/A |
| ≥ 10 ou risque très haut | Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate | Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate |
| Classe/niveau | Ila/A | Ila/A | I/A | I/A | I/A |



CONCLUSION

Les dyslipidémies sont fréquentes et contribuent de façon importante aux MCV. L'évaluation du risque cardiovasculaire global selon les nouvelles guidelines de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d'athérosclérose est basée sur le système SCORE. Les patients avec un risque supérieur à 10% à dix ans, les patients avec maladie cardiovasculaire documentée, les sujets diabétiques de type 2 ou de type 1 avec microalbuminurie ainsi que les patients avec maladie rénale chronique sont automatiquement classés à très haut risque cardiovasculaire dans ce système. Ces nouvelles guidelines proposent l'inclusion du cholestérol HDL dans l'évaluation du risque. Un changement dans les habitudes de vie est recommandé comme première mesure thérapeutique. Les Sociétés européennes proposent également une revue du traitement médicamenteux hypolipémiant. Le cholestérol LDL est la cible principale dans la gestion des patients avec dyslipidémie. Contrairement aux anciennes guidelines, la valeur cible de LDL inférieure à 1,8 mmol/l est proposée pour tous les patients à très haut risque. Si une valeur inférieure à 1,8 mmol/l ne peut pas être atteinte, les médecins devraient viser une réduction supérieure à 50% du cholestérol LDL. L'application de ces nouvelles guidelines devrait permettre la clarification des indications au traitement des patients avec dyslipidémie et l'amélioration de leur prise en charge globale. ■

Implications pratiques

- Selon les nouvelles guidelines européennes pour les dyslipidémies, toute personne avec une maladie cardiovasculaire, un diabète ou une maladie rénale chronique est considérée comme un patient à risque très élevé et doit être traitée de façon intensive
- Toutes les autres personnes doivent être évaluées sur la base du système SCORE qui propose la classification des patients dans quatre catégories distinctes de risque cardiovasculaire (risque très élevé, élevé, moyen ou faible)
- Le risque estimé par le système SCORE permet l'orientation de la décision thérapeutique
- Les changements du style de vie doivent être privilégiés chez les patients atteints de dyslipidémie
- En ce qui concerne les patients avec maladie rénale chronique, de futures études doivent encore clarifier la prise en charge la plus adéquate de leur dyslipidémie

Adresses

Pr Walter F. Riesen
Hintergasse 65
8253 Diessenhofen
wf.riesen@bluewin.ch

Pr Nicolas Rodondi
Consultation des lipides
Dr Vanessa Virgini
Clinique universitaire et policlinique de médecine interne générale
Hôpital de l'Île
Université de Berne, 3012 Berne

Dr Bruno Vogt, PD
Service néphrologie et d'hypertension
Département de médecine
CHUV, 1011 Lausanne

Bibliographie

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronary heart disease mortality trends among whites and blacks – Appalachia and United States, 1980-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:1005-8, 1015.
- Wilson PW. Established risk factors and coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:75.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2:161-76.
- The Expert Panel. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. NIH Publication No. 93-3095, US Government Printing Office; Washington DC, 1993.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl. 2):S1-113.
- ** Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- * Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- * Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5.
- Gordon DJ, Rifkind BM. High density lipoproteins: The clinical implication of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311-6.
- Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304-14.
- * Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-8.
- Doser Joz-Roland N, Büla C, Rodondi N. Faut-il traiter les dyslipidémies chez les personnes âgées et très âgées? *Rev Med Suisse* 2009;5:2211-8.
- Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrates use in an insured US population. *Ann Pharmacother* 2011;45:1230-9.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849-61.
- The ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

Site internet
www.uptodate.com

* à lire
** à lire absolument