

Cette recommandation, diffusée par l'Afssaps en mars 2005, est une actualisation des recommandations *Prise en charge des dyslipidémies* (Afssaps, septembre 2000) et *Modalités de dépistage et de diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire* (Anaes, janvier 2000). Il est rappelé au préalable que la prévention cardiovasculaire se conçoit à deux niveaux : la prévention *primaire* concernant les patients sans maladie cardiovasculaire, la prévention *secondaire* concernant les patients qui ont une maladie cardiovasculaire (maladie coronaire, accident vasculaire cérébral ischémique ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

La rédaction
de *Médecine*

Mots clés :
recommandation,
dyslipidémie,
risque,
cardiovasculaire

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique : les trois points-clés de la recommandation de l'Afssaps (2005)¹

Les enseignements des grandes études d'intervention ont fait évoluer les bases de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants selon cinq points :

- 1) *La prévention secondaire s'adresse aux patients qui présentent non seulement des antécédents coronaires mais également d'autres maladies vasculaires athéromateuses avérées* : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante symptomatique des membres inférieurs.
- 2) *Le bénéfice de la prévention cardiovasculaire (primaire et secondaire) par les hypolipémiants n'est pas exclusivement coronaire*. Chez les patients à haut risque, une diminution du risque de premier accident vasculaire cérébral est démontrée. Ce bénéfice s'étend à l'ensemble des événements cardiovasculaires.
- 3) *La prévention cardiovasculaire a des effets démontrés dans de nouveaux groupes de patients* parmi les sujets âgés de 60 à 80 ans, les femmes ménopausées, les



1. Le texte intégral est disponible en ligne à l'adresse : www.afssaps.sante.fr.

patients hypertendus, les diabétiques de type 2, ou les patients ayant des antécédents vasculaires personnels.

4) *Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier du traitement préventif au décours de l'accident aigu.*

5) *La réduction du risque cardiovasculaire dépend de l'abaissement des concentrations de LDL-cholestérol.* Elle est également observée chez les sujets à risque ayant des concentrations de LDL-cholestérol proches des valeurs moyennes de la population générale. L'abaissement des concentrations sériques de LDL-cholestérol est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants (grade A).

Point-clé 1 : évaluer le risque cardiovasculaire global

L'évaluation du risque cardiovasculaire global est un temps essentiel de la prise en charge clinique. En l'attente d'un outil d'estimation validé en France, une simple addition du nombre des facteurs de risque présents chez chaque personne (*tableau 1*) reste adaptée à la pratique quotidienne (accord professionnel).

Ceci permet de définir trois niveaux de risque (accord professionnel) :

- risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque : antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risque équivalent tel que défini par accord professionnel dans le *tableau 2*.

Encadré 1.

Le bilan lipidique

EAL (*exploration d'une anomalie lipidique*) en première intention :

- cholestérol total (CT),
- triglycérides (TG),
- HDL-cholestérol (HDL-C),
- LDL-cholestérol (LDL-C) soit calculé (formule de Friedewald) si TG < 4 g/L (4,6 mmol/L), soit dosé si TG ≥ 4 g/L.

Valeurs normales chez un patient sans facteur de risque :

- LDL-C < 1,60 g/L (4,1 mmol/L),
- TG < 1,50 g/L (1,7 mmol/L),
- HDL-C > 0,40 g/L (1 mmol/L).

Il n'est pas justifié :

- de répéter un examen normal avant 5 ans, sauf apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire ou de modification des conditions de vie ou de traitement.
- en règle générale, de prescrire une EAL en dépistage au-delà de l'âge de 80 ans.

Point-clé 2 : cibler le LDL-C

Les objectifs thérapeutiques définissent des cibles de LDL-cholestérol en fonction des facteurs de risque présents associés à la dyslipidémie (*figure 1 et tableau 4*). La définition de ces cibles est l'innovation principale de ces nouvelles recommandations.

Ces objectifs thérapeutiques ne s'appliquent pas à l'hypercholestérolémie familiale : le risque vasculaire élevé de cette pathologie peut justifier un traitement plus précoce.

L'obtention de l'objectif thérapeutique ne doit pas se faire au prix d'un traitement hypolipémiant excessif ou mal toléré. Chez les patients ayant initialement une concentration très élevée de LDL-cholestérol, et notamment chez les patients à haut risque dont la cible thérapeutique est basse (< 1 g/L), le prescripteur doit garder à l'esprit que la prescription de statine à forte dose ou en association nécessite une prise en compte au cas par cas du rapport bénéfice/risque et ne doit jamais être systématique. En effet, les fortes doses de statine et les bithérapies n'ont pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation suffisante dans ces situations.

Encadré 2.

Les clés du succès et de la pérennisation du régime

- Négocier des objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient.
- Éviter des « régimes » trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire.

Point-clé 3 : traiter la dyslipidémie

Une prise en charge des facteurs de risque associés est toujours nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, hypertension artérielle. Traiter la dyslipidémie suppose des conseils d'activité physique régulière (par exemple, 30 minutes de marche rapide quotidienne).

Le traitement diététique

En l'absence de facteur de risque associé à la dyslipidémie (facteur de risque cardiovasculaire faible), la prescription d'hypolipémiant n'est pas justifiée chez de nombreux patients. Le traitement diététique doit être la base de la prise en charge. En prévention primaire, il doit d'abord être proposé en **monothérapie** pour au moins 3 mois.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au-delà de trois mois d'un régime diététique bien conduit, une thérapeutique médicamenteuse, visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL-cholestérol, doit être instituée **en**

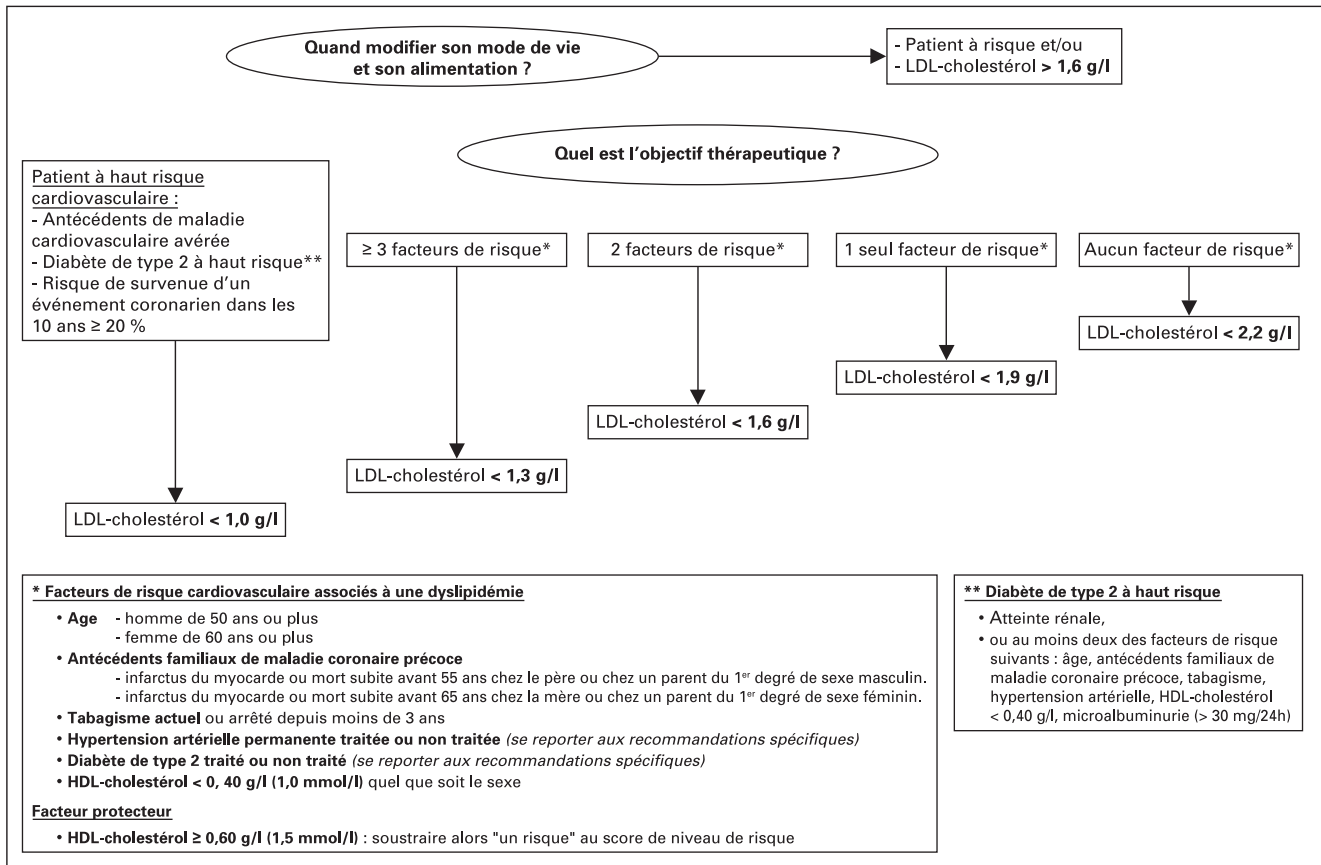


Figure 1. Prise en charge du patient dyslipidémique (d'après la recommandation).

Tableau 1. Facteurs de risque cardiovasculaire à prendre en compte

| Facteurs de risque | Facteur protecteur |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 50 ans (homme) ou 60 ans (femme) - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans - HTA permanente traitée ou non* - Diabète de type 2 traité ou non - HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L) | <p>HDL-cholestérol > 0,60 g/L (1,5 mmol/l) : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque</p> <p><i>Exemple : une femme de 65 ans ayant une concentration de HDL-cholestérol égale à 0,70 g/L (1,8 mmol/L) est considérée comme sans facteur de risque.</i></p> |

* Se reporter aux recommandations spécifiques.

Tableau 2. Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels un LDL-C < 1 g/l est souhaitable

| | |
|--|--|
| Antécédents cardiovasculaires | <ul style="list-style-type: none"> - Maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté) - Maladie vasculaire avérée (AVC ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II). |
| Diabétiques de type 2 sans antécédents vasculaires mais à haut risque cardiovasculaire | <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine < 60 ml/mi (calculée selon la formule de Cockcroft-Gault), - ou au moins deux des facteurs de risque énumérés dans le tableau 1, auxquels il faut ajouter la présence d'une microalbuminurie > 30 mg/24 heures. |
| Patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans* | |

* Le calcul est fait à partir d'une des équations de risque telles que développées dans le document de l'Anaes sur les méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global (juin 2004). Nous y reviendrons dans le prochain numéro de *Médecine*.

complément du traitement diététique, à poursuivre même si l'objectif thérapeutique est atteint.

Le traitement hypolipémiant

Il débute habituellement par les posologies les plus faibles. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas. Elle ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et d'une bonne observance du traitement. La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement.

Chez les patients à haut risque vasculaire (tableau 2), en prévention secondaire ou à risque équivalent, les traitements

médicamenteux hypolipémiants et la dose prescrite doivent être par principe ceux qui ont fait leur preuve dans les grands essais d'intervention (décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de l'AMM).

Il est rappelé que l'objectif thérapeutique défini résulte d'un accord professionnel mais sans preuve absolue à ce jour. Il dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales du cholestérol).

L'utilisation de fortes doses de statines est associée à un risque musculaire et/ou hépatique plus important.

Il est recommandé de prescrire les traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques, par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité biologique (tableau 3).

Tableau 3. Les principales classes de médicaments

| Classe | Commentaire ¹ | Effets indésirables | Surveillance du traitement |
|--|--|---|---|
| Statines | Traitement de première intention des hypercholestérolémies pures ou mixtes (grade A). Toutes ² ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec un haut niveau de preuve : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine et simvastatine | Hépatiques et musculaires | 1/ Hépatique : transaminases – Au moins une fois dans les 3 mois qui suivent l'instauration d'un traitement hypolipémiant – Puis contrôle annuel recommandé (Accord professionnel) – Arrêt du traitement si ASAT ou des ALAT (contrôlées à un mois) > 3 fois la normale – Attention aux patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques ! |
| Fibrates | Le gemfibrozil a montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire | Hépatiques et musculaires | |
| Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol | Ézétimibe | Musculaires (des myalgies et rhabdomyolyses ont été observées sous ézétimibe seul ou associé à une statine) | 2/ Musculaire : CPK – Avant traitement uniquement dans les situations à risque : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec une fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge > 70 ans – Sous traitement s'il apparaît un symptôme musculaire inexpliqué (pas de surveillance systématique) |
| Résines | La colestyramine a montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire | Digestifs | |
| Acide nicotinique ³ | | | |

¹ L'association de plusieurs hypolipémiants, appartenant à la même classe pharmacologique, est illogique et parfois dangereuse. La combinaison gemfibrozil + statine est contre-indiquée. Il y a risque d'interactions médicamenteuses avec des associations telles que statine + fibrate, fibrate + anti-vitamine K, ou colestyramine + autre...

² À l'exception de la rosuvastatine, disponible récemment, dont les études de morbi-mortalité sont en cours.

³ Nous reviendrons sur l'acide nicotinique dans le prochain numéro de *Médecine*.

Tableau 4. Objectifs thérapeutiques (voir figure 1)

| Facteurs de risque ¹ | Objectif thérapeutique |
|---|-------------------------------|
| 0 | LDL-C < 2,20 g/L (5,7 mmol/L) |
| 1 | LDL-C < 1,90 g/L (4,9 mmol/L) |
| 2 | LDL-C < 1,60 g/L (4,1 mmol/L) |
| > 2 | LDL-C < 1,30 g/L (3,4 mmol/L) |
| Antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou de risques équivalents ² | LDL-C < 1 g/L (2,6 mmol/L) |

¹ Associés à la dyslipidémie.

² Voir le tableau 2.

Au cours des hypertriglycéridémies, un traitement diététique spécifique (réduction pondérale associée à une activité physique, réduction des glucides simples, réduction de la consommation d'alcool) est le traitement de base. En cas d'hypertriglycéridémie pure (exclusive, réfractaire à la diététique), le recours aux fibrates semble justifié si les concentrations sériques des triglycérides restent au-delà de 4 g (4,6 mmol/L) (accord professionnel).

L'hypo-HDL-hémie est un facteur de risque cardiovasculaire. Elle justifie et nécessite la correction de l'hypertriglycéridémie, l'équilibre d'un éventuel diabète de type 2, la correction d'une éventuelle surcharge pondérale.

Une fois instauré, le traitement médicamenteux, comme le traitement diététique, doit être poursuivi au long cours, tout en faisant l'objet de réévaluations périodiques. Les hypolipémiants, surtout à forte posologie, exposent à des effets indésirables qui sont dose-dépendants.

En résumé : prise en charge des dyslipidémies

- ▶ Le bénéfice de la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire par les hypolipémiants s'étend à l'ensemble des événements cardiovasculaires.
- ▶ La réduction du risque dépend de l'abaissement des concentrations de LDL-C, qui est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants.
- ▶ L'évaluation du risque, essentielle, peut encore à ce jour se faire par simple addition du nombre des facteurs de risque présents, déterminant des *niveaux-cibles* d'intervention.
- ▶ La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez de nombreux patients à faible risque cardiovasculaire, pour lesquels le traitement diététique est la base de la prise en charge.
- ▶ Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine.
- ▶ Le traitement hypolipémiant débute habituellement par les posologies les plus faibles. L'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas, jamais au détriment d'une bonne tolérance et d'une bonne observance du traitement.
- ▶ La prise en charge d'une dyslipidémie doit être associée à celle de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire.

NB. Des adaptations sont nécessaires chez certaines populations (enfants, sujets âgés, dyslipidémie et syndrome métabolique, diabétiques de type 2, sujets atteints par le VIH, hyperlipidémies secondaires ou iatrogènes). Il convient à ce sujet de se reporter au texte de la recommandation.

Dialogue
Médecin-Malade

Cancer
Toutes les réponses à vos questions

Philippe Jeanteur • Préface d'Axel Kahn

John Libbey
EUROTEXT

www.jle.com

- Qu'est-ce que le cancer ? Causes et mécanismes
- Environnement et cancer
- Prévention, dépistage et prédisposition
- L'évolution de la maladie
- Le diagnostic du cancer
- Les traitements classiques
- Cancer, grossesse, fertilité et sexualité
- Nouveaux traitements, essais thérapeutiques et éthique en cancérologie
- Pour en savoir plus : quelques chiffres
- L'organisation des soins et de la recherche en cancérologie

Décembre 2004 • 240 pages • Collection Dialogue Médecin-Malade • ISBN 2-7420-0529-3 • Prix 19 €

• Sur Internet : www.jle.com (paiement sécurisé) • Par e-mail : contact@jle.com • Par fax : +33 (0) 1 40 84 06 99
• Par courrier ou sur place : Editions John Libbey Eurotext 127, avenue de la République 92120 Montrouge - France
• En librairie : Chez votre libraire habituel • Pour tous renseignements : +33 (0) 1 46 73 06 62