

# Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016

**Philippe Moulin, Bruno Vergès**

Pour le groupe de travail (GT) commissionné par la Société Française d'Endocrinologie, la Société Francophone du Diabète et la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (Fabrice Bonnet, Eric Bruckert, Bertrand Cariou, Sybil Charriere, Béatrice Duly-Bouhanick, Vincent Durlach, Philippe Moulin, Bruno Vergès, René Valero).

**Mots clés :** lipides, cholestérol, triglycérides, consensus

La plupart des dyslipidémies accroissent le risque de complications cardiovasculaires ischémiques. Leur traitement est susceptible de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. En dépit de controverses françaises, un vaste consensus international conduit à promouvoir leur traitement. Les recommandations françaises antérieures relatives au traitement des dyslipidémies ont 10 ans et ne sont plus accessibles. Les nuances complexes entre les recommandations des sociétés européennes (EAS-ESC) [1, 2] de la société internationale d'athérosclérose (IAS) [3], de structures nationales issues des USA (AHA-ACC) [4] ou de Grande Bretagne (NICE) [5], font qu'une synthèse actualisée à la lumière des derniers résultats des essais cliniques était devenue nécessaire à l'usage des praticiens. Dans un souci de simplicité, un document synthétique est présenté, le lecteur pourra se reporter *via* les références aux documents sources. Ce texte correspond à un état des lieux de la réflexion, il ne s'agit pas de recommandations définitives celles-ci n'ayant pas été encore évaluées par les relecteurs et approuvées par le CA des différentes sociétés.

## Évaluation initiale

### Estimation du risque cardiovasculaire

La prise en compte de l'intensité du risque cardiovasculaire (CV) d'un sujet à risque est utile pour ajuster l'intensité des

mesures de prévention. En effet leur rapport bénéfice/risque dépend de l'amplitude du bénéfice escompté. Celui-ci découle du niveau de risque absolu de la personne concernée. Les modèles de calcul de risque s'appliquent au risque multifactoriel en population générale mais pas aux dyslipidémies primitives monogéniques comme l'hypercholestérolémie familiale lors de laquelle le niveau de risque est sous-estimé par les modèles généraux. Des modèles spécifiques aux malades diabétiques sont disponibles. En pratique clinique, les modèles basés sur des équations multivariées s'avèrent peu employés et les courbes ROC sur des séries prospectives montrent une performance diagnostique modeste.

Concrètement le groupe de travail promeut l'estimation du risque basée sur des abaques telles que celles de SCORE (Europe du Sud prenant en compte le HDLc). De façon pragmatique le groupe de travail recommande le comptage des facteurs de risque (FR) conventionnels comme méthode de substitution (3 FRCV majeurs correspondent à un risque CV élevé après 60 ans).

### Biomarqueurs

*La réalisation d'un bilan lipidique* est nécessaire lors de l'évaluation initiale, pour disposer d'une appréciation du niveau de risque individuel et lors du suivi pour estimer l'efficacité du traitement, s'assurer de l'observance, motiver

les patients à propos des règles hygiéno-diététiques et guider l'intensification éventuelle du traitement. Même si aucun essai clinique n'a été conçu à grande échelle avec une stratégie de titration du traitement hypolipidémiant pour atteindre un seuil, il est souhaitable de disposer de repères permettant de se situer par rapport aux niveaux observés lors des essais de prévention CV à l'inclusion et sous traitement.

Bien que le cholestérol HDLc soit remis en cause comme facteur causal de protection cardiovasculaire, son dosage plasmatique fournit un puissant marqueur de risque cardiovasculaire et doit donc être conservé dans l'estimation du risque CV.

Le dosage de la concentration plasmatique de l'Apo B n'apporte pas d'avantage décisif dans l'estimation du risque CV, son principal intérêt se limitant au diagnostic étiologique des hyperlipidémies mixtes pour différencier les hyperlipidémies combinées familiales des dysbétalipoprotéïnémies lors desquelles l'apo B n'est pas élevée.

Le dosage de la Lp(a) ne doit pas être réalisé de façon systématique, il s'agit d'un cofacteur de risque lors des hypercholestérolémies familiales et des états athérotrombotiques. Les indications de dosage sont restreintes [6].

Il est conseillé d'effectuer un dépistage de dyslipidémie chez des apparentés lorsque le LDLc est > à 1,9 g/l chez un cas index en l'absence d'hypertriglycéridémie

associée pour étayer le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Il est nécessaire de référer à un centre spécialisé les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes sévères (LDLc > 3 g/l) mais aussi les personnes ayant une histoire d'hypertriglycéridémie majeure (> 10 g/l).

#### **Autres facteurs de risque**

En dehors des FRCV « classiques » (antécédents familiaux, tabagisme, glycémie/diabète, PA, LDLc, HDLc), l'intérêt d'autres marqueurs de risque reste débattu. Ainsi la mesure du tour de taille est étroitement corrélée avec l'IMC et en analyse multivariée son apport indépendant en prédiction cardiovasculaire reste limité.

Le dosage des concentrations plasmatiques du fibrinogène, de la CRP us, de l'insuline, de l'homocystéine, de la Lp-PLA2, des LpA1, l'identification de LDL petites et denses et de la microalbuminurie us n'apportent pas de valeur prédictive additionnelle suffisante.

#### **Génotypage**

Lors des hyperlipidémies primitives, le génotypage des malades dans des centres experts permet de caractériser la pathologie en cause (LDL -R, apoB, apo E, LPL, ...) et prochainement pourra conditionner l'accès à des traitements spécifiques. En revanche l'étude des nombreux polymorphismes génétiques associés au risque cardiovasculaire ne permet pas d'améliorer notablement la prédiction du risque CV.

#### **Marqueurs de risque : explorations fonctionnelles et imagerie**

En situation de risque intermédiaire, la prise en compte de marqueurs de risque complémentaires intégrateurs témoignant d'un athérome infraclinique prématuré peut permettre de reclassement les sujets à risque dans la catégorie à risque élevé ou faible.

#### **Epreuve d'effort**

Elle n'a pas sa place dans l'estimation du risque cardiovasculaire en population générale asymptomatique. Ses indications relèvent, dans le cadre de modalités

débattues, de la surveillance de malades à très haut risque ayant, soit une séméiologie suspecte d'insuffisance coronaire, soit amenés à reprendre un programme d'activité physique soutenue, soit enfin ayant une probabilité particulièrement élevée d'ischémie myocardique silencieuse.

#### **Scintigraphie myocardique**

Son caractère irradiant et onéreux, et sa reproductibilité aléatoire en dépistage font que la scintigraphie myocardique n'est pas un examen de première ligne destiné à stratifier le risque CV via le repérage d'une insuffisance coronarienne infraclinique.

#### **Explorations fonctionnelles vasculaires**

La vitesse de l'onde de pouls dont l'accélération témoigne d'une rigidité artérielle a une valeur ajoutée insuffisante en termes de reclassement du risque cardiovasculaire.

#### **Mesure de l'épaisseur intima média carotidienne (EIMc) et détection de plaques athéromateuses carotidiennes**

La mesure de l'EIMc, intéressante en recherche clinique comme marqueur intermédiaire, est trop faiblement opérante en pratique clinique pour ajuster la prédiction des événements. De surcroît la variabilité de sa mesure, selon l'acquisition et le logiciel employé, handicape la comparaison de deux examens effectués à distance. En revanche, la recherche de plaques carotidiennes peut constituer un outil intégrateur prédictif et l'occasion de dépister des sténoses serrées ; néanmoins, ces dernières sont rares et surviennent souvent dans un contexte polyvasculaire avéré.

#### **Le score calcique coronarien**

La quantification des calcifications coronaires lors d'un scanner sans injection est une méthode peu irradiante. Une valeur très élevée témoigne d'une charge importante en plaques athéromateuses calcifiées et sous-entend la présence de plaques non calcifiées multiples (sténosantes ou non) correspondant à un niveau de risque qui peut être équivalent à celui observé en prévention secondaire. Les résultats doivent être interprétés à la fois en valeur absolue :

risque individuel immédiat (> 300 UA) et en valeur relative par rapport au score d'une population similaire pour apprécier le surcroît de risque relatif (> 75<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe). Le taux de reclassement est élevé. Son utilisation pourrait être efficace pour moduler les mesures de prévention CV en situation de risque intermédiaire. Le groupe de travail propose son utilisation dans cette situation.

### **Approche diététique**

Les résultats des essais randomisés contrôlés sur la prévention des événements CV sont très variables.

Globalement les mesures diététiques sont à mettre en place systématiquement en prévention secondaire, et dès lors que le LDLc dépasse 1,3 g/l ou la triglycéridémie 1,5 g/l en prévention primaire.

Une modification du style de vie individualisée combinant activité physique, apports alimentaires encadrés et pas forcément centrés sur la perte de poids pourrait avoir un impact sur le risque cardiovasculaire à long terme. Ce sont les recommandations consistant à mettre en place une diététique de type diète méditerranéenne avec consommation abondante d'huile d'olive et de fruits à coque qui ont le niveau de preuve le plus élevé actuellement.

#### **Recommandations générales de prévention CV**

##### **Apports lipidiques :**

L'apport lipidique total recommandé est compris entre 25 - 35 % des apports caloriques totaux chez l'adulte.

- Acides gras saturés (AGS) : ils majorent le LDLc et l'apport journalier ne devrait pas dépasser 8 à 10 % de la ration énergétique, ils peuvent être substitués par l'acide oléique.

- Acides gras insaturés « S » : ils favorisent l'augmentation du LDLc et la diminution du HDLc. Leur apport doit être aussi faible que possible (< 1%).

- Les acides gras mono-insaturés ont un effet favorable sur le LDLc en substitution des AGS, plusieurs études relatives aux diètes méditerranéennes suggèrent

un effet bénéfique de la consommation d'huile d'olive sur la prévention des événements CV : des apports de l'ordre de 15% de l'apport énergétique total (AET) sont préconisés

- Les acides gras poly-insaturés abaissent le LDLc et, dans une moindre mesure, le HDLc quand ils remplacent les acides gras saturés. Apportés en excès sous forme d'huile végétale (AGn-6), ils déséquilibrent la balance des apports AGn-3/AGn-6, il est souhaitable que la ration ne dépasse pas 10% de l'apport énergétique total.

Le niveau de preuve pour les AG à longue chaîne n-3, suite à plusieurs essais randomisés récents négatifs, s'avère très limité : le groupe de travail ne préconise pas le recours à des suppléments alimentaires dès lors que les besoins quotidiens (AJR) sont couverts par une alimentation diversifiée riche en produits marins.

- Une réduction des apports d'aliments riches en cholestérol : l'impact est inconstant sur le LDLc, moindre que celui obtenu par la modulation de la composition des acides gras, une modération à moins de 300 mg/j est une mesure de bon sens en particulier lors d'apport mixtes riches en AG saturés et cholestérol et NaCl (charcuterie).

- L'utilisation des phytostérols reste discutée du fait de l'absence d'étude d'intervention portant sur les événements cardiovasculaires. A dose efficace : 2 g/j, ils abaissent de 10% le LDLc. Il n'y a pas de consensus au sein du groupe de travail sur leur utilisation systématique chez les malades hypercholestérolémiques ou à risque CV.

### **L'apport en fibres**

Un apport quotidien de 30 à 45 grammes de fibres dont 5 à 15 g de fibres solubles par jour, est recommandé. Il est préconisé de privilégier la consommation de fruits (2U) et de légumes (3U) chaque jour. Des apports élevés en fruits/jus de fruits peuvent majorer les hypertriglycéridémies.

**La consommation d'alcool**, dès lors qu'elle se situe à des niveaux de consommation faible à modéré (0,5 à 2 U/j) n'est pas déconseillée en prévention CV, compte tenu

de l'association établie avec un abaissement modéré du risque CV. L'association n'a pas fait la preuve d'une causalité mais est indépendante du type d'alcool ingéré.

### **Influence du mode de vie sur la triglycéridémie**

Il est recommandé de privilégier un amaigrissement par le biais de l'activité physique et d'un régime hypocalorique équilibré en cas de surpoids ou d'obésité. L'effet d'une interruption de la consommation d'alcool sera testé.

La proportion des glucides par rapport à l'apport énergétique total sera modérée à moins de 50%. Les apports de sucres simples de mono- ou disaccharides et en particulier de fructose seront diminués à moins de 10% de la ration énergétique. La consommation de boissons sucrées est à limiter de manière drastique. Lors d'hypertriglycéridémies modérées à intenses (> 4 g/l), ce sont seulement des apports importants d'AG LC n-3 (> 4 g/j) qui ont montré un effet hypertriglycéridémiant.

En cas d'hypertriglycéridémie majeure avec menace pancréatique potentielle (risque modéré si TG >10 g/l, risque élevé si TG >30 g/l), la mise en place d'une diète hydrique est une urgence, avec avis spécialisé pour exploration complémentaire et choix de la modalité diététique ultérieure : discussion d'un régime drastiquement hypolipidique vs un régime hypocalorique équilibré.

### **Prise en charge des hypercholestérolémies et des hyperlipidémies mixtes en prévention primaire**

En présence d'une hypercholestérolémie familiale de l'enfant ou de l'adulte, les abaques de calcul de risque sont inopérantes et les indications thérapeutiques relèvent de recommandations spécifiques.

En prévention primaire, en population générale, la décision thérapeutique dépend de l'évaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans, estimée d'après le cumul de facteurs de risque et la prise en compte éventuelle d'un athérome infraclinique dans les situations de risque intermédiaire.

### **Recommandations thérapeutiques générales**

Il faut éliminer une hypercholestérolémie secondaire. Il faut traiter les patients adultes qui ont un LDL-cholestérol supérieur à 1,90 g/L malgré des mesures hygiéno-diététiques bien conduites. Le traitement médicamenteux de première intention est alors une statine : une faible dose est habituellement suffisante. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines, les alternatives thérapeutiques sont l'ezetimibe et la cholestyramine.

L'efficacité du traitement et l'observance sont surveillées avec un bilan lipidique à 1-3 mois et à 6 mois, puis annuel lorsque le LDL-C est à l'objectif et la tolérance clinique satisfaisante. Lors de la phase initiale du traitement les transaminases et la glycémie seront dosées, les CPK ne le seront qu'en cas de point d'appel clinique.

Objectifs de LDL-C et risque CV en prévention primaire:

Globalement un traitement par statine est rarement justifié en cas de bas risque (inefficace), est possible en cas de risque intermédiaire et se trouve le plus souvent nécessaire en cas de haut risque. Les mesures diététiques ont été mises en place au préalable.

Les seuils de déclenchements sont confondus avec la cible à atteindre (Figure 1).

*Risque cardiovasculaire faible selon le calcul SCORE ou Framingham (risque de décès CV à 10 ans inférieur à 1% ou risque d'évènement CV à 10 ans inférieur à 10%).*

Le seuil de déclenchement se situe à 1,9 g/l et une faible dose de statine est en général suffisante pour l'atteindre.

*Risque cardiovasculaire intermédiaire (risque d'évènement CV à 10 ans entre 10% et 20% ou risque de décès CV à 10 ans compris entre 1 et 5%).*

Le seuil de déclenchement se situe à 1,3 g/l (voire 1.15 g/l en fonction des circonstances selon les recommandations ESC/EAS).

En pratique après 40 ans, si le LDL est supérieur à 1,6 g/L, on atteint un niveau du risque intermédiaire avec au moins trois facteurs de risque majeur (exemple de fac-

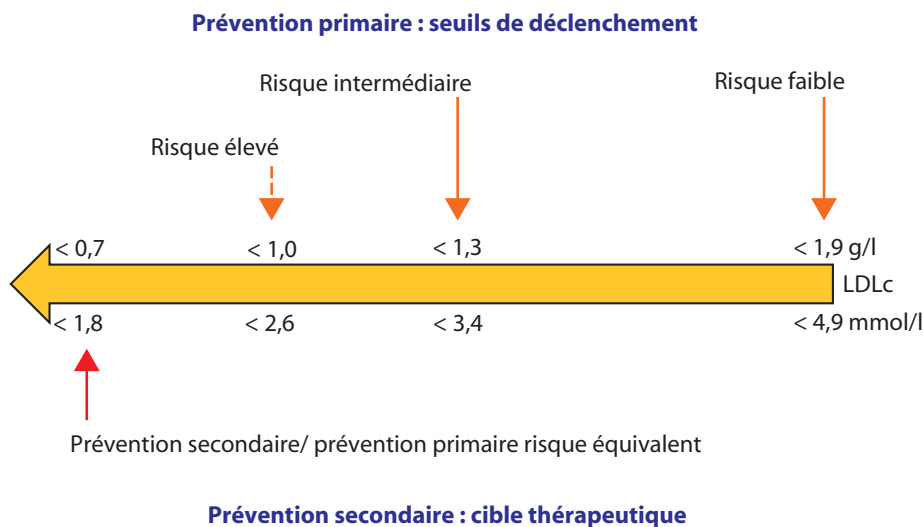


Figure 1. Repères thérapeutiques conduisant à introduire/intensifier un traitement.

teur de risque majeur : décennie d'âge en plus, sexe masculin, tabac, HTA, diabète, HDLc < 0,40 g/L).

Il ne s'agit pas d'indication prioritaire et la décision finale doit prendre en compte les éléments suivants :

Le choix du patient.

1) Un athérome infra clinique plus important que celui attendu pour l'âge.

2) Les antécédents familiaux précoces de maladie CV au premier degré (55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme),

3) L'existence d'une maladie associée à un sur-risque : maladie inflammatoire chronique, apnée du sommeil, radiothérapie incluant le territoire cardiaque

4) L'existence d'autres facteurs de risque non conventionnels (élévation de la Lp(a), obésité abdominale), facteurs psychosociaux (dépression, stress majeur chronique).

*Risque cardiovasculaire élevé (risque d'évènement CV > 20%, risque de décès CV > 5%.*

Chez ces patients l'objectif du traitement en prévention primaire est de maintenir un LDL-c inférieur à 1 g/L.

Des catégories particulières de patient à très haut risque peuvent justifier d'un objectif plus ambitieux (LDL<0,7 g/L). Ce groupe restreint comprend l'insuffisance rénale sévère et le diabète avec atteinte des organes cibles et avec cumul

de facteurs de risque majeurs. En cas d'hémodialyse ou de greffe rénale, il n'y a pas d'indication à introduire une statine ou à arrêter une statine. En cas d'insuffisance cardiaque hors cardiomyopathie ischémique, il n'y a pas d'indication à introduire une statine ou à arrêter une statine.

### Prise en charge des hypercholestérolémies et des hyperlipidémies mixtes en prévention secondaire

Aucune étude randomisée contrôlée (RCT) avec les statines n'a été réalisée avec une stratégie de titration de dose pour atteindre une cible LDLc spécifique en prévention secondaire, que ce soit pour un seuil de LDLc < 1g/l ou pour un seuil < 0,70 g/l. Cependant, la concentration plasmatique du LDLc initial et celle obtenue sous traitement lors des essais cliniques fournissent des repères objectifs permettant de guider les traitements. En métarégession d'études d'intervention, la relation entre l'amplitude de la baisse du LDLc et la réduction du risque relatif d'évènements ischémiques majeurs est linéaire.

Le seuil de 0,70 g/l a été considéré sur la base des résultats de RCT qui ont testé les stratégies fortes doses de statines (atorvastatine 40-80 mg ou simvastatine 80 mg) vs doses intermédiaires (atorvastatine 10 mg ou simvastatine 20 à 40 mg) à doses

fixes, au vu de l'essai clinique « *Improve it* » (intensification via l'adjonction d'ezetimibe), en prenant en compte l'extrapolation de méta-analyses et l'analyse de sous-groupes extrêmes (Figure 1).

### Prévention cardio-vasculaire secondaire

Recommandation basée sur les études RCT :

Le groupe de travail recommande l'utilisation d'emblée d'une forte dose de statine en prévention secondaire (atorvastatine 40-80 mg) sauf en cas de LDLc initialement peu élevé. Une cible de LDLc < 0.70 g/l est préconisée. Si elle n'est pas atteinte sous monothérapie avec une dose maximale tolérée de statine, l'adjonction d'ezetimibe sera envisagée (Figure 1).

En cas d'effets secondaires avec une forte dose de statine ou une association statine-ezetimibe, l'utilisation d'une dose modérée de statine avec une cible de LDLc < 1 g/l est préconisée (IA). En cas d'intolérance aux statines, une monothérapie par ezetimibe sera employée.

### Prise en charge des hypertriglycéridémies isolées

Les mesures diététiques et l'activité physique jouent un rôle particulièrement important pour contrôler les hypertriglycéridémies.

Les données épidémiologiques les plus récentes suggèrent que l'hypertriglycéridémie a une action pro-athérogène indépendante, même en l'absence d'un diabète ou d'un syndrome métabolique. Globalement l'athérogénicité des hypertriglycéridémies est moins intense que celle des hypercholestérolémies

#### Devant une hypertriglycéridémie modérée entre 2 et 5 g/l :

- Si LDL-C non à l'objectif :
  - La priorité est d'atteindre l'objectif de LDLc en employant une statine :
  - Si malgré statine à dose optimale et MHD, le LDL-C n'est pas à l'objectif, de l'ezetimibe sera adjoint à la statine.
- Si LDL-C à l'objectif avec MHD sous statine.

- avec TG  $\geq 2$  g/l et HDL-C  $\leq 0,4$  g/l et patient à haut risque cardiovasculaire : du fénofibrate sera adjoint à la statine après avis spécialisé.

**Devant une hypertriglycéridémie  $\geq 5$  g/l :**

- Si persistance hyperTG  $\geq 5$  g/l malgré MHD :
  - Fibrate en monothérapie de première intention.
- Si persistance hyperTG  $\geq 5$  g/l malgré MHD et fibrate à dose optimale :
  - Ajout d'acides gras  $\omega$ -3 à forte dose (4g/j) au fibrate après avis spécialisé
- Si TG  $< 5$  g/l sous MHD et fibrate à dose optimale et LDL-C non à l'objectif :
  - Ajout d'une statine au fénofibrate après avis spécialisé.

**Devant un HDL-C  $\leq 0,4$  g/l survenant sans facteur secondaire :**

- Avis spécialisé
- Statine si haut risque cardiovasculaire, avec un niveau de preuve limité.

## Cas des personnes âgées

Lorsque les études épidémiologiques sont réalisées en ajustant sur les indicateurs de l'état de santé (albumine, fer...), l'association positive entre cholestérol et risque cardiovasculaire est retrouvée même dans les populations âgées.

• La mise en évidence d'une hypercholestérolémie chez un sujet âgé sans antécédent cardiovasculaire doit faire rechercher une éventuelle hyperlipidémie secondaire (IIa C).

• La poursuite d'un traitement par statine ou son introduction doit s'intégrer en fonction des comorbidités de la personne âgée et du gain potentiel que peut constituer le traitement.

• Il est conseillé de poursuivre un traitement par statines après 75 ans chez les sujets déjà traités et supportant le traitement.

• En prévention secondaire, il est recommandé de traiter les sujets âgés par statines, avec un objectif de LDL-cholestérol  $< 1$  g/l (I B)

• En prévention primaire, un traitement par statine à faible dose peut être introduit en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associés et d'athérome non compliqué évolué, en évitant les fortes doses et en l'absence de comorbidités sévères.

## Conclusions

Ce consensus s'appuie sur des éléments dont le niveau de preuve est hétérogène, il repose sur l'analyse d'une littérature en évolution continue.

Les dyslipidémies génétiques rares, relèvent de recommandations spécifiques et de centres référents car l'estimation du risque et les enjeux thérapeutiques sont différents.

Le diabète et la prise en charge de la dyslipidémie diabétique font également l'objet de recommandations spécifiques de la SFD et de l'EASD.

Après une phase de décroissance des coûts du traitement des dyslipidémies, consécutive à l'apparition des statines génériques, l'apparition de nouvelles molécules onéreuses telles que les anticorps monoclonaux anti PCSK9 va conduire à rediscuter certaines indications dans la perspective d'une efficacité suffisante.

---

### Correspondance

**Philippe Moulin**

Fédération d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Diabète, et Nutrition, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 69677 Bron Cedex, France  
e-mail : philippe.moulin@chu-lyon.fr

**Bruno Vergès**

Service Endocrinologie-Diabétologie, CHU Dijon, 14 rue Gaffarel 21000 Dijon,  
Tel : 03 80 29 34 53, Fax 03 80 29 35 19,  
Email : bruno.verges@chu-dijon.fr

### Références

1. Catapano AL, et al. Atherosclerosis 2011; 217:3e46.
2. Perk J, et al. Atherosclerosis 2012;223:1e68.
3. Expert Panel on Dyslipidemia. Atherosclerosis 2014;232: 410e413.
4. Stones NJ et al. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
5. Guideline Development Group BMJ 2014;349:g4356.
6. Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2010; 31:2844-2853.