

A : Diagnostiquer les principales hyperlipidémies primaires et secondaires

1. Etre capable de définir une dyslipidémie primaire

Les dyslipidémies constituent un facteur de risque cardiovasculaire majeur avec l'HTA, le diabète et le tabac. Elles doivent être dépistées par un dosage du cholestérol total, des triglycérides et des sous fractions lipoprotéiniques chez tout Français à partir de l'âge de 20 ans, voire plus tôt s'il existe un contexte familial de dyslipidémie connu.

On distingue classiquement 5 grands types de dyslipidémies primaires selon la classification de Fredrickson en fonction du type de lipoprotéines le plus élevé :

- Type I : hyperchylomicronémie (triglycéridémie exogène)
- Type II : bétalipoprotéine et cholestérol LDL dominant
- Type IIa : hypercholestérolémie pure
- Type IIb : hypercholestérolémie mixte (LDL + VLDL augmentés)
- Type III : augmentation des béta et pré-bétalipoprotéines (LDL + VLDL)
- Type IV : augmentation des VLDL hypertriglycéridémie endogène
- Type V : hypertriglycéridémie endogène + exogène (Type I + type IV)

Les hyperlipidémies primaires sont des maladies génétiques en relation avec diverses mutations chromosomiques dont l'identification progresse régulièrement. Elles peuvent être monogéniques :

- Hypercholestérolémie familiale liée à un déficit relatif ou absolu des récepteurs aux LDL
- Hyperchylomicronémie liée à un déficit en Lipoprotéine lipase

Ou polygéniques

- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypoHDLémie dues à des polymorphismes de l'Apo E variables selon les ethnies et les conditions environnementales.

Dans la pratique on peut individualiser 3 principaux types de dyslipidémie selon le phénotype : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe du cholestérol et des triglycérides. Leur expression peut varier dans le temps en fonction des modifications du mode de vie des individus. Il n'y a pas de relation d'équivalence stricte génotype – phénotype en matière de dyslipidémies.

La découverte d'une dyslipidémie primitive impose une enquête familiale.

2. Etre capable de définir une dyslipidémie secondaire

L'interrogatoire, l'examen clinique et l'analyse du contexte sont essentiels pour orienter vers une des nombreuses étiologies des dyslipidémies secondaires qui seront confirmées par des examens complémentaires ciblés.

Hypercholestérolémie prédominante

Hypothyroïdie (TSH us)

Cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines)

Anorexie mentale

Hypertriglycéridémie prédominante

Diabète de type 2 (glycémie à jeun)

Syndrome métabolique (glycémie à jeun, tour de taille)

Syndrome néphrotique (protéinurie des 24 heures)

Glycogénoses

Hyperlipidémies iatrogènes

VIH et traitements anti rétroviraux

Alcool

Médicaments (corticoïdes, estroprogestatifs, immuno supprimeurs (ciclosporine, tacrolimus), rétinoïdes, bêta-bloquants non cardiosélectifs, diurétiques thiazidiques)

3. Savoir quel examen prescrire pour diagnostiquer une dyslipidémie

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL). Cette exploration doit être réalisée systématiquement avant l'âge de 20 ans et non renouvelée en cas de résultats normaux et d'absence de facteurs de risque. En cas de bilan anormal celui-ci devra être confirmé par un nouveau contrôle.

L'EAL comporte un prélèvement sanguin réalisé chez un patient à jeun depuis au moins 12 heures qui comprend :

- L'analyse de l'aspect du sérum (clair, opalescent ou lactescent)
- La mesure du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG) et du HDL cholestérol (HDLc)
- Le calcul du LDL cholestérol (LDLc) par la formule de Friedewald :
- $LDLc = CT - (HDLc + TG/5)$ (en g/l)

Ce calcul n'est autorisé que si les TG sont $< 4g/l$. Dans le cas contraire le LDLc devra être mesuré directement.

En France la plupart des résultats fournis par les laboratoires sont exprimés en g/l.

Le facteur de correction pour passer de g/l en mmol/l est de : cholestérol $\times 2,568$, TG $\times 1,14$. Le facteur de correction pour passer de mmol/l en g/l est de : cholestérol $\times 0,387$ et TG $\times 0,875$.

Le dosage des apolipoprotéines ne fait pas partie de l'EAL et n'est pas justifié en pratique clinique. L'apo A1 évolue parallèlement aux taux d'HDLc et sa diminution correspond à une augmentation du risque cardiovasculaire. L'apo B100 est corrélé positivement au taux de LDLc, son augmentation correspond à une augmentation du risque cardiovasculaire.

4. Savoir interpréter un bilan lipidique

Chez un sujet sans facteur de risque l'EAL est considérée comme normal si :

LDLc $< 1,6$ g/l

TG $< 1,5$ g/l

HDLc $> 0,4$ g/l

Les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) à prendre en compte pour déterminer les objectifs thérapeutiques du LDLc sont :

- L'âge : homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus
- Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
- Tabagisme actuel ou interrompu depuis moins de 3 ans
- HTA permanente traitée ou non
- Diabète de type 2 traité ou non
- HDLc < 0,4 g/l (1 mmol/l)

* un HDLc > 0,6 g/l est considéré comme un facteur protecteur et permet de retirer un risque au score des FRCV

Définition des 4 catégories à risque cardiovasculaire (RCV)

Très haut risque CV

- patient avec maladie cardiovasculaire
- diabète type 2 ou diabète type 1 avec dommages d'organes
- insuffisance rénale modérée à sévère avec clairance de la créatinine < 60 ml/mn (Cockcroft)
- risque d'événement CV sur 10 ans calculé > 10 %

Haut risque CV

- augmentation significative d'un facteur de risque individuel comme la dyslipidémie familiale et l'hypertension sévère
- risque d'événement CV sur 10 ans calculé > 5 % et < 10 %

Risque moyen

- risque d'événement CV sur 10 ans calculé > 1 % et < 5 %

Risque faible

- risque d'événement CV sur 10 ans calculé < 1 %

B : Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies

1. Connaître les différentes thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses utilisées dans la prise en charge des dyslipidémies

1.1 Les thérapeutiques non médicamenteuses

Quel que soit le niveau de risque les règles hygiéno-diététiques doivent être appliquées chez tous les patients :

Arrêt de l'intoxication tabagique en ayant recours à des substituts nicotiniques et à des consultations spécialisées

Restriction calorique chez les patients en surpoids

Diminution des graisses saturées

Apports complémentaires d'oméga-3

Consommation de 5 fruits et légumes par jours

Réduction de la consommation de boissons alcoolisées à 2 verres de vin / jour chez l'homme et 1 verre de vin /jour chez la femme.

Activité physique modérée mais régulière : 30 à 60 minutes de marche chaque jour.

2.2 les thérapeutiques médicamenteuses

Les principales classes de médicaments utilisés dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont :

les statines (simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine)

les résines (colestyramine)

les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe)

les fibrates (gemfibrozil, bézafibrate, fenofibrate),

l'acide nicotinique (non commercialisé en France)

Les statines

Les statines ont démontré, depuis plus de 20 ans, des bénéfices significatifs > à 20 % de réduction de la morbi-mortalité tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire. C'est la classe thérapeutique à utiliser en première intention dès lors qu'un traitement médicamenteux est nécessaire pour le traitement d'une hypercholestérolémie ou d'une dyslipidémie mixte. Les myalgies sont fréquemment signalées par les patients (13% des cas). Les rhabdomyolyses sont exceptionnelles mais méritent d'être recherchées par un dosage de CPK chez les patients qui présentent des douleurs musculaires sous statines. Leur risque augmente proportionnellement à

l'utilisation de fortes posologies. Il existe un risque d'hépatites, rares, mais qui doivent être recherchées par un dosage des transaminases au début du traitement puis à 1 an.

Les résines

Les résines sont peu utilisées en France du fait d'un problème de tolérance (constipation sévère aux doses efficaces de 2 g/j) et par la nécessité de les prendre à distance de plus de 6 heures de tout autre médicament liposoluble dont elles peuvent compromettre l'absorption. Elles sont surtout utilisées en cas d'intolérance aux statines. La preuve de leur efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité CV ne repose que sur un seul essai clinique datant de plus de 30 ans.

Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol sont surtout utilisés en association avec les statines quand l'objectif cible de LDLc n'a pas pu être atteint avec la seule statine. Ils peuvent représenter une alternative en cas d'intolérance aux statines.

Les fibrates

Les fibrates, bien qu'utilisés très largement en France puis plus de 40 ans, n'ont jamais démontré d'efficacité pour faire baisser la morbi-mortalité cardiovasculaire en-dehors du cas particulier de sujets avec LDL-C bas et baisse du HDL-cholestérol. Sur le plan métabolique ils permettent une diminution significative des VLDL (TG) > à 20% et une augmentation d'environ 8% des HDLc. Leur efficacité sur la baisse du LDLc est très inférieure à celle des statines. L'absence de bénéfice clinique démontré conduit à ne pas recommander leur prescription en première intention dans le traitement des hypercholestérolémies et à réserver leur utilisation en cas de contre-indications aux autres thérapeutiques médicamenteuses hypocholestérolémiantes ou au traitement des hypertriglycéridémies pures après échec de la diététique.

Les associations d'hypolipémiants

Une bithérapie peut s'avérer nécessaire en deuxième intention chez certains patients à haut risque CV et qui gardent une hypertriglycéridémie malgré un traitement par statine. La tolérance musculaire peut poser des problèmes, notamment avec le gemfibrozil qui ne doit pas être utilisé dans ce cas. En fonction de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie, sont possibles :

Pour diminuer le LDLc :

statine + ézétimibe ou statine + résine

Pour diminuer le LDL-c, diminuer les TG et augmenter le HDLc :

statine + acide nicotinique ou statine + fibrate

L'association de plusieurs hypolipémiants appartenant à la même classe pharmacologique :

Elle est illogique et dangereuse.

L'association statine + fénofibrate :

Elle est déconseillée en routine mais peut se discuter après avis spécialisé. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse.

La combinaison gemfibrozil + statine

Elle est formellement contre-indiquée (risque majeur de rhabdomyolyse).

2. Savoir déterminer la cible du LDLc en fonction du terrain

La valeur cible du LDLc dépend du niveau de risque estimé. Cette valeur cible n'est pas toujours la même en Europe et aux USA où les critères d'évaluation du RCV ne sont pas toujours identiques et surtout elle fluctue en fonction de l'évolution des données épidémiologiques et des résultats des essais cliniques. Les propositions des sociétés savantes, très souvent mises à jour, diffèrent des données de l'AFSSAPS dont les dernières recommandations datent de 2005. Les recommandations européennes récentes tiennent compte des résultats de méta-analyses récentes (Lancet 2010) qui démontrent sur un suivi de plus de 170 000 patients, qu'une baisse de 1 mmol/l de LDLc s'accompagne d'une baisse de 28 % sur un an du risque relatif de voir survenir un événement cardiovasculaire grave.

Les valeurs cibles du LDLc retenues par l'ESC (European Society of Cardiology) et l'EAS (European Atherosclerosis Society) en 2012 sont les suivantes :

Patients à très haut risque : LDLc < 1,8 mmol/l (0,70g/l) ou > 50 % de réduction

Patients à haut risque : LDLc < 2,5 mmol/l (1 g/l)

Patients à risque moyen : LDLc < 3 mmol/l (1,17 g/l)

Patients à risque faible : LDLc < 4 mmol/l (1,6 g/l)

Les recommandations américaines (AHA) ont proposé une autre stratégie, utilisant les traitements par statines de haute intensité pour les sujets à haut risque et les statines de faible intensité pour les sujets à risque modéré.

3. Connaître les recommandations françaises pour la prise en charge des dyslipidémies

Les recommandations de l'AFSSAPS datent maintenant de 10 ans et doivent être supplantées par celles de la SFC (Société Française de Cardiologie) qui reprennent intégralement les recommandations de l'ESC 2012.