

# LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES POUR LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

O.S. DESCAMPS (1), G. DE BACKER (2), L. ANNEMANS (3), E. MULS (4), A.J. SCHEEN (5),  
BELGIAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY / BELGIAN LIPID CLUB (6)

**RÉSUMÉ :** Les nouvelles recommandations publiées par l'European Atherosclerosis Society et l'European Society of Cardiology comptent de nombreuses innovations. Nous résumons ici les 4 améliorations qui nous semblent les plus significatives. Premièrement, la stratification du risque cardiovasculaire compte désormais 4 (et non plus 2) catégories : «risque très élevé» (patients avec maladie cardiovaseulaire, diabétiques d'âge > 40 ans avec au moins un autre facteur de risque, en insuffisance rénale, ou en prévention primaire avec SCORE  $\geq 10\%$ ); «risque élevé» (prévention primaire avec SCORE entre 5 et 10%, ou présence d'un facteur de risque particulièrement sévère tel qu'une hypercholestérolémie familiale, ou diabétique < 40 ans sans autre facteur de risque); «risque modéré» (prévention primaire avec SCORE entre 1 et 5%); et «risque faible» (prévention primaire avec SCORE < 1%). Cette estimation du SCORE chez les patients en prévention primaire se fera à l'aide de la table SCORE (calibrée pour la Belgique), dans laquelle le risque peut être éventuellement nuancé selon le taux de cholestérol HDL. Deuxièmement, pour chaque catégorie, les cibles thérapeutiques ont été renforcées : cholestérol LDL < 70 mg/dl (ou sa réduction d'au moins 50%) si le risque est «très élevé», < 100 mg/dl si le risque est «élevé», et < 115 mg/dl si le risque est «modéré». Troisièmement, chez les patients à «risque élevé ou très élevé», particulièrement chez les patients avec une dyslipidémie combinée, on prendra soin de prendre en compte et de corriger aussi deux autres cibles thérapeutiques : le cholestérol non-HDL et le taux d'apolipoprotéine B. Quatrièmement, le suivi des paramètres d'efficacité (profil lipidique) et de tolérance (enzymes hépatiques et musculaires) est, à présent, mieux détaillé de manière à harmoniser les prises en charge en pratique clinique.

**MOTS-CLÉS :** Prévention - Maladie cardiovaseulaire - Diabète - Cholestérol - Triglycérides - Risque cardiovaseulaire - Cible thérapeutique

## INTRODUCTION

La prévention des maladies cardiovaseulaires (CV) reste un objectif prioritaire dans nos sociétés industrialisées. Parmi les facteurs de

(1) Centre de Recherche Médicale de Jolimont et Département de Médecine Interne, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul

(2) Département de Cardiologie, Hôpital Universitaire de Gand, Gand.

(3) I-CHER, Ghent Universitry, VUB

(4) Service d'Endocrinologie, Hôpital Universitaire de Gasthuisberg, KU Leuven.

(5) Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

(6) Belgian Atherosclerosis Society / Belgian Lipid Club (Bureau 2011-2012): Y. Carpentier, G. De Backer, O. Descamps, J. Ducobu, A. Herman, M. Langlois, R. Radermecker, E. Rietzschel

## NEW EUROPEAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIA IN CARDIOVASCULAR PREVENTION

**SUMMARY :** The new guidelines from the European Atherosclerosis Society and the European Society of Cardiology include a number of updated items. In this paper, we summarize 4 of these changes that we consider to be the most pertinent. Firstly, cardiovascular risk is now stratified according to 4 (previously 2) categories : “very high risk” (patients with cardiovascular disease, patients with diabetes > 40 years old who have at least one other risk factor, patients with kidney failure, or patients in primary prevention with a SCORE value  $\geq 10\%$ ); “high risk” (patients in primary prevention with a SCORE value  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$  or patients with a particularly serious risk factor such as familial hypercholesterolaemia or patients with diabetes <40 years old without any other risk factor); “moderate risk” (primary prevention with SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$ ); and “low risk” (primary prevention with SCORE  $< 1\%$ ). The SCORE value for patients in primary prevention is estimated using the SCORE table (calibrated for Belgium). Risk in this table may now be corrected according to HDL cholesterol level. Secondly, the therapeutic targets for each category are now more stringent : LDL cholesterol < 70 mg/dl (or reduced by at least 50%) if the risk is “very high”; < 100 mg/dl if the risk is “high”; and < 115 mg/dl if the risk is “moderate”. Thirdly, for patients at “high” or “very high” risk, particularly in patients with combined dyslipidaemia, two further therapeutic targets should be considered : non-HDL cholesterol and apolipoprotein B levels. Fourthly, the follow-up of efficacy (lipid profile) and tolerance (hepatic and muscular enzymes) is described in more details so as to harmonize case management in clinical practice.

**KEYWORDS :** Cardiovascular disease - Cardiovascular risk - Cholesterol - Diabetes - Prevention - Therapeutic target - Triglycerides

risque, les dyslipidémies jouent un rôle majeur, notamment pour ce qui concerne la maladie coronarienne (1, 2). L'exemple type est l'hypercholestérolémie familiale (3), mais d'autres anomalies du profil lipidique, rencontrées plus fréquemment en pratique clinique, jouent également un rôle important. Le cholestérol LDL (LDL-C) est désigné comme la lipoprotéine la plus athérogène (1-4), mais un taux abaissé de cholestérol HDL (HDL-C) et une hypertriglycéridémie (deux anomalies souvent observées dans le syndrome métabolique) sont également considérés comme des facteurs de risque CV. Il est admis que la correction du profil lipidique constitue un élément capital de la prévention CV. Il ne faut cependant pas oublier l'importance de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque, dans toute la mesure du possible.

TABLEAU I. QUATRE ÉTAPES IMPORTANTES DANS LA PRISE EN CHARGE  
LIPIDIQUE EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE  
COMPARAISON DES NOUVELLES (4) ET ANCIENNES (5) RECOMMANDATIONS  
EUROPEENNES. CV : CARDIOVASCULAIRE

Etapes	Recommandations précédentes	Recommandations 2011
1. Evaluer le niveau de risque du patient.	Stratification en 2 catégories de risque «bas» et «élevé»	Stratification en 4 catégories avec deux nouvelles : risque «modéré» et «très élevé». En prévention primaire, le calcul du risque tient compte aussi du taux de cholestérol HDL (SCORE HDL)
2. Fixer le taux de LDL-C à atteindre, cible première de toute prévention portant sur les dyslipidémies.	Deux cibles de LDL-C selon la catégorie de risque : <115 mg/dl (risque bas) et <100 mg/dl (risque élevé), avec une option de cible à moins de 80 mg/dl si le patient cumule diabète et maladie CV	Trois cibles de LDL-C selon la catégorie de risque : <115 mg/dl (risque modéré), <100 mg/dl (risque élevé), <70 mg/dl ou réduire de > 50% (risque très élevé)
3. Proposer des cibles alternatives si le taux de LDL-C n'est pas mesurable ou des cibles complémentaires si le profil lipidique reste altéré et le risque reste élevé.	Pas de cible secondaire	Le non-HDL-C devient une cible de deuxième intention, ou cible-substitut au LDL-C (si celui-ci n'est pas mesurable) (idem pour l'apo-B)
4. Suivi du patient	Pas de proposition détaillée	Description précise des suivis lipidiques et enzymatiques

Dans le traitement des altérations du profil lipidique, la stratégie préventive peut se diviser en 4 étapes (Tableau I). L'étape initiale, la plus importante, est d'évaluer le niveau de risque des individus. Dans chacune de ces étapes, les récentes recommandations publiées par l'European Atherosclerosis Society et l'European Society of Cardiology (4) ont apporté quelques nouveautés par rapport à celles du précédent «Joint European Societies' Task Force guidelines on the prevention of Cardiovascular Disease in clinical practice» de 2007 (5, 6). Elles sont résumées pour l'essentiel dans le tableau I.

#### PREMIÈRE ÉTAPE : STRATIFICATION DU RISQUE CV EN 4 CATÉGORIES

##### DE DEUX CATÉGORIES POUR LES ANCIENNES RECOMMANDATIONS ...

Les anciennes recommandations (1, 5-7) proposaient une stratification en 2 catégories basées en partie sur la table SCORE («Systematic Coronary Risk Evaluation») (Fig. 1) : risque «bas» (prévention primaire avec SCORE <5%)

ou «élevé» (prévention primaire avec SCORE ≥ 5% ou présence d'un facteur de risque extrême, ou prévention secondaire ou diabète). Ceci ne laissait que peu de nuances, en particulier chez les patients diabétiques, tous considérés avec le même risque, chez les patients en prévention primaire «à risque élevé» (mais pouvant varier de 5% à 40%) considérés tous comme assimilables à des patients en prévention secondaire. Ce manque de discernement concernait aussi les patients en prévention primaire au risque «bas» qui comprenaient des individus au risque SCORE nul ou quasi nul et des patients au risque SCORE proche de la limite des 5% du «risque élevé».

##### ... A QUATRE CATÉGORIES DE RISQUE DANS LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Pour pallier ces lacunes, les nouvelles recommandations proposent 4 niveaux de risque. D'une part, l'ancienne catégorie «risque élevé» est maintenant subdivisée en «risque très élevé» et «risque élevé». Ainsi, il est recommandé de séparer, chez les patients diabétiques, ceux plus âgés (>40 ans) avec au moins un autre facteur de risque ou ceux portant des marqueurs d'une atteinte des organes cibles, comme, par exemple, la présence d'une microalbuminurie (considérés maintenant comme à «risque très élevé») des autres (restant dans la catégorie «risque élevé») (Fig. 2). En prévention primaire, les nouvelles recommandations dissocient aussi, chez les patients au SCORE ≥ 5%, ceux dont le risque est ≥ 10% («risque très élevé») des autres (risque entre 5 et 10% = «risque élevé»). Les patients en insuffisance rénale modérée à sévère (filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ont été incorporés dans la catégorie de patients à «risque très élevé». D'autre part, l'ancienne catégorie «risque bas», qui correspondait aux patients avec un SCORE <5%, est subdivisée, dorénavant, en deux sous-catégories, celle regroupant les patients dont le risque est entre 1 et 5% («risque modéré») et celle incluant les autres (risque < 1% = «risque bas»).

Deux nouvelles catégories de risque se sont ainsi ajoutées (Tableau II) («risque très élevé» et «risque modéré»). L'ancienne catégorie de «risque élevé» inclut, maintenant, les patients en prévention primaire avec SCORE entre 5 et 10%, ou avec diabète mais non classés comme «risque très élevé», ainsi que les patients présentant un facteur de risque particulièrement extrême telle une hypertension sévère (au dessus de 180 mm Hg de pression systolique, par exemple) ou une hypercholestérolémie sévère isolée, avec un taux de cholestérol au dessus de 300 mg/dl (telle qu'on la trouve - mais pas

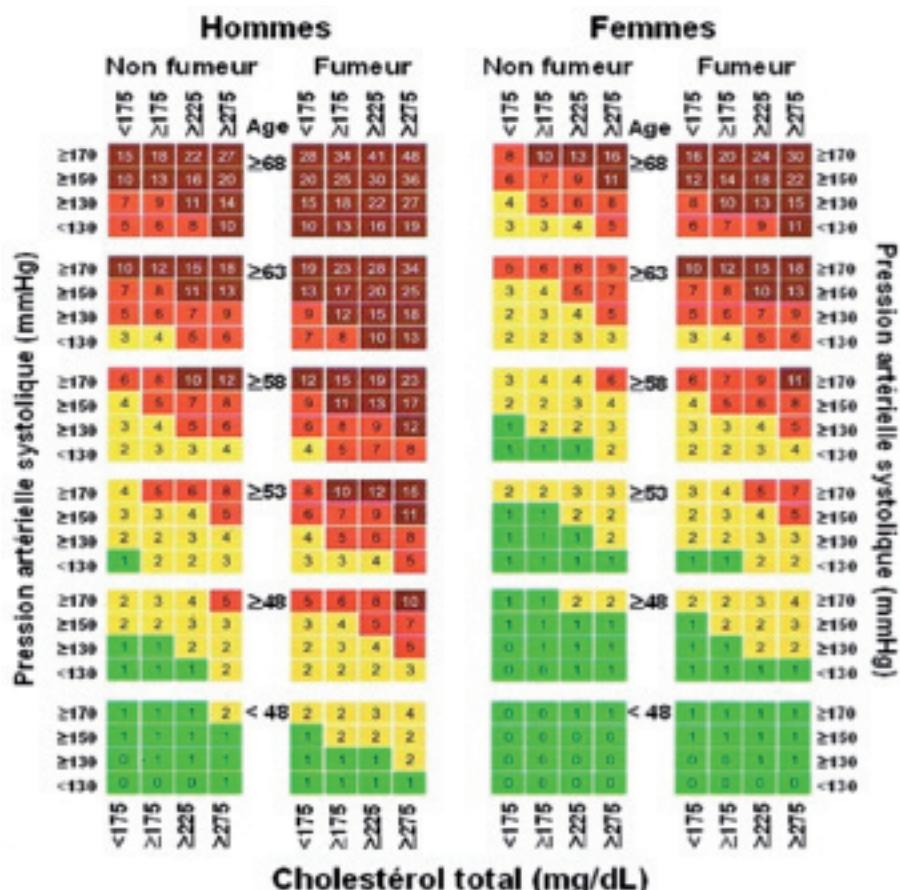


Figure 1. Table de risque SCORE, calibrée pour la Belgique (risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans).  
De Backer et al. Rev Med Liège 2005 (1).

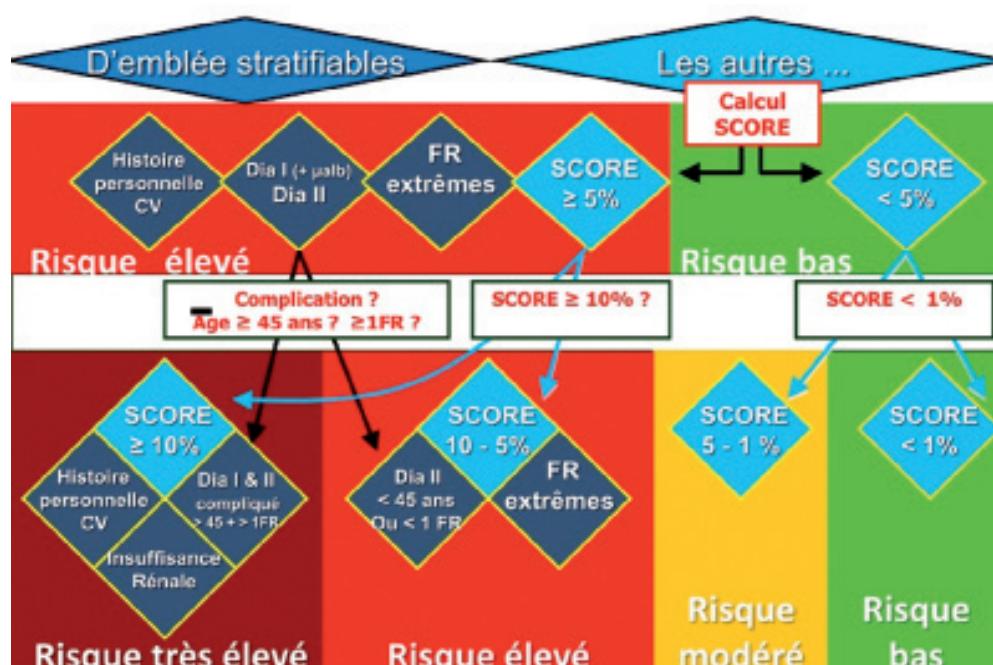


Figure 2. Stratification de risque : des recommandations 2007 (partie supérieure, 2 catégories de risque) aux recommandations 2011 (partie inférieure, 4 catégories de risque). Voir commentaires dans le texte.

TABLEAU II. DÉFINITION DES 4 CATÉGORIES DE RISQUE DANS LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

Niveau de risque	Critères
Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histoire personnelle de maladie CV</li> <li>- Diabète de type 1 avec atteinte d'organe (exemple : microalbuminurie)</li> <li>- Diabète de type 2 avec complications CV ou rénales</li> <li>- Diabète de type 2, âge de plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque</li> <li>- Insuffisance rénale modérée à sévère (<math>FG &lt; 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2</math>).</li> <li>- SCORE HDL <math>\geq 10\%</math></li> </ul>
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un facteur de risque particulièrement élevé (hypercholestérolémie ou dyslipidémie familiale, hypertension sévère)</li> <li>- Diabète de type 2, âge de moins de 40 ans ou pas d'autre facteur de risque</li> <li>- SCORE HDL <math>\geq 5\%</math> et <math>&lt; 10\%</math>.</li> </ul>
Modéré	- SCORE HDL $\geq 1\%$ et $< 5\%$
Bas	- SCORE HDL $< 1\%$

CV : cardiovasculaire. FG : filtration glomérulaire  
Sous le vocable « maladie CV », sont inclus aussi bien l’infarctus du myocarde, le syndrome coronaire aigu, la revascularisation coronaire (chirurgicale ou dilatation percutanée), l’accident vasculaire cérébral ischémique ou l’artérite périphérique, qu’une maladie artérielle (non symptomatique) documentée par des explorations invasives ou non (coronarographie, scintigraphie, échocardiographie de stress, présence de plaque carotidienne à l’échographie)

seulement - dans l’hypercholestérolémie familiale), ou associée à d’autres variations lipidiques excessives (comme dans les dyslipidémies combinées familiales associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie). Enfin, la catégorie de «risque bas» inclut les personnes en prévention primaire avec SCORE de moins de 1%.

#### CALCUL DU RISQUE DE MORTALITÉ CV À 10 ANS EN PRÉVENTION PRIMAIRE PAR «SCORE HDL»

Chez les patients en prévention primaire, l’estimation du risque se fait toujours au moyen de la table SCORE (Fig. 1), qui permet le calcul du risque de mortalité CV à 10 ans en fonction des 5 facteurs classiques de risque (sexe, âge, habitude tabagique, pression artérielle systolique et taux de cholestérol total). Ce SCORE prédit le risque de développer un accident CV fatal (donc pas uniquement coronarien, mais devant conduire obligatoirement au décès) dans les 10 années chez des sujets asymptomatiques apparemment en bonne santé.

Une version belge de SCORE a été développée et validée (8); elle est basée sur les chiffres de mortalité CV belge ainsi que sur les chiffres belges de prévalence des facteurs de risque coronarien. Par rapport au modèle SCORE

europeen, le modèle SCORE belge a été adapté en tenant compte de la population âgée de plus de 65 ans. La version belge définit également, de façon plus précise, les intervalles des valeurs de la cholestérolémie et de la pression artérielle systolique. C’est cette version de SCORE qui a été adoptée pour les critères de remboursement des médicaments hypolipidémiants en Belgique.

Les nouvelles recommandations européennes proposent maintenant de nuancer aussi le risque SCORE selon le taux de HDL-C (4, 9). Une telle prise en compte du HDL-C peut modifier, parfois de manière importante, le calcul du risque à l’échelle individuelle. Ainsi, par exemple, une femme de 60 ans, fumeuse, avec un taux de cholestérol à 240 mg/dl et une pression artérielle systolique de 140 mm Hg a un risque SCORE de 4,4. Cependant, le risque calculé par SCORE HDL varie de 3,2 (risque modéré) à 8,5 (risque élevé) selon que son taux de HDL-C passe de 70 à 30 mg/dl, respectivement.

Pour estimer le risque CV de façon plus précise, les nouvelles recommandations proposent d’utiliser 4 tables, appelées «SCORE HDL», chacune précisant le risque en fonction du taux de HDL-C (30, 40, 55, et 70 mg/dl) en plus des 5 facteurs classiques de risque sus-mentionnés (9). Cette manière de faire s’avérait toutefois peu pratique pour le médecin, peu précise (seulement 4 concentrations de HDL-C) et difficile à adapter pour le SCORE belge. Une méthode alternative a donc été mise au point (10) consistant simplement à multiplier le risque calculé sur base de la charte de SCORE belge par un facteur de correction spécifique correspondant au taux de HDL-C (Tableau III). L’utilisation du SCORE HDL et ses implications pour la prise en charge des patients seront documentées par l’analyse de cas cliniques exemplaires dans un prochain article (11).

En même temps que le taux de HDL-C, d’autres facteurs de risque permettent aussi de moduler le calcul du risque SCORE, tant quantitativement (la présence d’antécédents familiaux) que semi-quantitativement (taux élevés de triglycérides ou TG, obésité, précarité sociale, ...) (Tableau III).

C’est dans la catégorie de «risque modéré» avec risque SCORE entre 1 et 5%, où est incluse la majorité des sujets d’âge moyen, qu’il faudra prêter attention à bien moduler l’estimation en fonction des autres facteurs de risque. Outre les facteurs aggravants (Tableau III), des facteurs de bon pronostic, susceptibles de diminuer le

TABLEAU III. COMMENT NUANCER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE (CV) À PARTIR DU TAUX DE CHOLESTÉROL HDL, DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE MALADIES CV PRÉCOCES ET DE LA PRÉSENCE DE DIABÈTE.

Facteur de risque	Femme	Homme
HDL-C		
Environ 30 mg/dl	x 1,8	x 1,3
Environ 38 mg/dl	x 1,5	x 1,1
Environ 46 mg/dl	x 1,2	x 1
Environ 54 mg/dl	x 1	x 0,9
Environ 62 mg/dl	x 0,8	x 0,8
Environ 70 mg/dl	x 0,7	x 0,7
Antécédents familiaux de maladies CV précoces (hommes avant 55 ans, femmes avant 60 ans)	x 1,7	x 2,0
Diabète	x 5	x 3
Sédentarité Précarité sociale Obésité abdominale	Considérer le risque comme plus élevé (toutefois, sans précision quantitative)	
Taux plasmatiques élevés de TG (> 150 mg/dl), apolipoprotéine B (> 120 mg/dl), CRP élevée (> 3-10 mg/l), fibrinogène élevé (> 320 mg/dl), lipoprotéine (a) élevée (> 30 mg/dl), hyperhomocystéinémie (>15 µmol/l) (*)		
Taux plasmatique bas d'apolipoprotéine A (< 120 mg/dl)		
Signe préclinique d'athérosclérose (exemple : plaque(s) ou épaississement du complexe intima media détecté à l'échographie carotidienne)		
(*) Valeurs données à titre indicatif, non officiellement mentionnées dans les recommandations européennes (4)		

niveau de risque (histoire familiale de grande longévité, HDL-C très élevé, mode de vie très bien équilibré) doivent également être pris en compte. De cette façon, un «risque modéré» pourra parfois muer en «risque élevé» ou en «risque bas», ce qui modifiera la stratégie thérapeutique, comme nous le documenterons dans un autre article illustré par des cas cliniques (11).

Même si le diabète conditionne d'emblée un «risque (très) élevé», il peut être intéressant, en pratique, de mieux préciser la valeur de ce risque. Cela peut se faire en multipliant le risque de mortalité CV à 10 ans, estimé grâce à l'outil SCORE, par 5 chez les femmes diabétiques et par 3 chez les hommes diabétiques (4, 5).

#### CALCUL DU RISQUE RELATIF PAR LA CHARTE DU RISQUE RELATIF CHEZ LES PATIENTS À «RISQUE BAS»

Chez les patients jeunes (moins de 48 ans), le risque apparaît toujours extrêmement faible (en «vert» pour quasi tous les jeunes individus) et peu variable, quels que soient la cholestérolémie, la pression artérielle et le tabagisme (Fig. 1). Il est difficile, dans ces conditions, d'utiliser les tables SCORE pour motiver le patient à

Pression artérielle systolique	Non fumeur						Fumeur					
	180	190	200	210	220	230	180	190	200	210	220	230
180	3	3	4	5	6		6	7	8	10	12	
160	2	3	3	4	4		4	5	6	7	8	
140	1	2	2	2	3		3	3	4	5	6	
120	1	1	1	2	2		2	2	3	3	4	
	150	190	230	270	310		150	190	230	270	310	

#### Cholestérol total

Figure 3. Table des risques relatifs. Adaptée en français de Reiner Z, et al. (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2011). Cette table montre les risques relatifs et non les risques absolus comme la table de risque SCORE HDL (figure 1). Le risque relatif est de 1 en bas à gauche. Une personne située la plus au sommet à droite a un risque relatif 12 fois plus élevé qu'une personne en bas à gauche.

arrêter les habitudes tabagiques, à adopter une alimentation plus saine et mieux équilibrée ou à mettre en route une activité physique régulière. La suggestion, déjà proposée en 2007 (5), d'utiliser une table des risques relatifs (Fig. 3) permet de remédier à ce problème. Ainsi, on peut aisément montrer à un individu jeune comment son risque, même s'il peut apparaître *a priori* «faible», peut être 10-12 fois plus élevé que celui d'une autre personne du même âge, mais sans facteur de risque (cholestérol < 175mg/dl, pression artérielle systolique < 120 mm Hg, et pas de tabagisme). En cas de risque absolu (SCORE) bas, un risque relatif augmenté signale simplement la nécessité d'insister plus vigoureusement sur les conseils hygiéno-diététiques, sans impliquer, en l'état actuel des connaissances, la prescription de médicaments pour corriger ces facteurs de risque. Prescrire des médicaments hypolipidémiants dans ce cas, comme cela a encore été démontré récemment, n'est pas «coût-efficace», même au prix des génériques (12).

#### DEUXIÈME ÉTAPE : FIXER LES VALEURS CIBLES DE LDL-C ET LES MOYENS POUR Y PARVENIR

Les conseils hygiéno-diététiques sont susceptibles de bénéficier à tous, y compris aux patients à risque faible, dont le taux de LDL-C est au dessus de 100 mg/dl. Ces conseils diététiques sont considérés comme coût-efficace (13). Pour les traitements médicamenteux, les conditions d'initiation, l'intensité de la réduction souhaitée et le traitement à prescrire d'emblée devraient être adaptés en fonction du risque CV total et du taux basal de LDL-C.

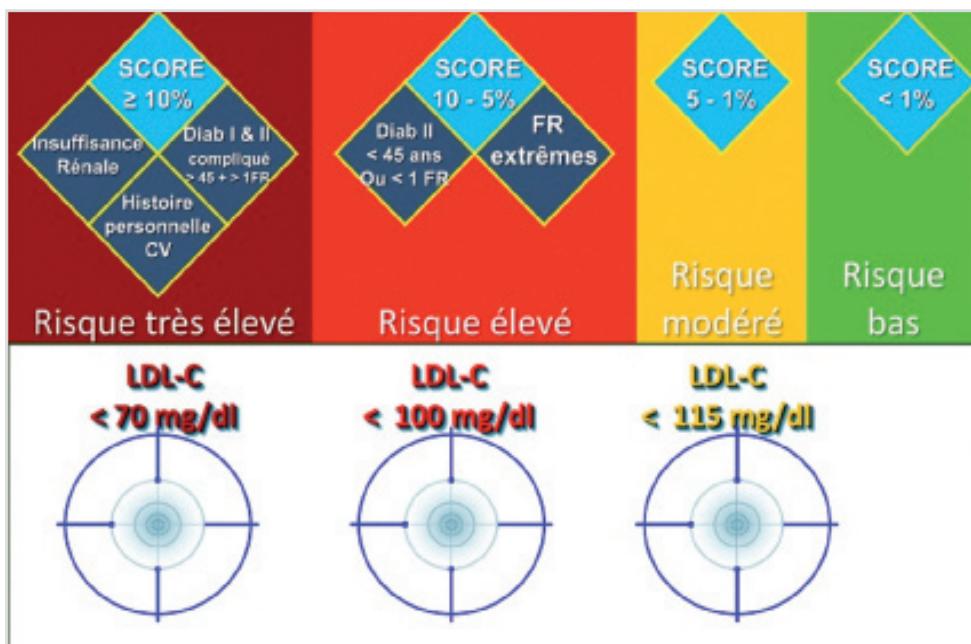


Figure 4. Cibles en fonction du risque stratifié.

TABLEAU IV. QUAND FAUT-IL COMMENCER UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX SELON LE NIVEAU DE RISQUE ET LES TAUX DE CHOLESTÉROL LDL (LDL-C) ET QUELLE(S) CIBLE(S) FAUT-IL ATTEINDRE ?

Niveau de risque	Quand traiter ?	Comment traiter ?	Cholestérol LDL mg/dl
Très élevé	Si LDL-C > 70 mg/dl	Conseils hygiéno-diététiques et médicament(s) d'emblée	< 70 ou – 50% LDL-C
Elevé	Si LDL-C > 100 mg/dl	Conseils hygiéno-diététiques et médicament(s) d'emblée	< 100
Modéré	Si LDL-C > 115 mg/dl	Conseils hygiéno-diététiques et médicament parfois	< 115
Bas	.	Conseils hygiéno-diététiques afin de maintenir le niveau de risque bas	Pas de cible

Le taux de LDL-C n'est pas calculable par la formule de Friedewald lorsque les taux de triglycérides dépassent 400 mg/dl. Dans ce cas, il vaut mieux utiliser le cholestérol non-HDL comme cible (cfr. Tableau VI).

#### QUELLES VALEURS CIBLES DE LDL-C ?

L'abaissement du taux de LDL-C reste l'objectif thérapeutique principal. Dans une récente méta-analyse réunissant les 170.000 participants des 26 études d'intervention avec les statines, on observait une relation linéaire entre la réduction du taux de LDL-C et celle de l'incidence des maladies CV à 4-5 ans : chaque diminution de 40 mg/dl (= 1 mmole/l) du LDL-C par une statine était associée à une diminution de 23 % des évènements coronariens, de 17 % des accidents

vasculaires cérébraux, de 20 % de la mortalité cardiaque et de 10 % de la mortalité totale, sans augmentation de la mortalité non CV incluant les cancers (14). Ce bénéfice s'observait dans tous les sous-groupes de patients (il s'agit donc d'un traitement universel) et atteignait la signification statistique dès la première année. Avec les nouvelles recommandations, les cibles du LDL-C ont toutefois été abaissées et varient en fonction du niveau de risque estimé (Tableau IV, Fig. 4): taux de LDL-C en dessous de 70 mg/dl pour les patients «à risque «très élevé»; en dessous de 100 mg/dl pour les patients «à risque élevé»; en dessous de 115 mg/dl pour les patients «à risque modéré». Pour certains patients «à risque très élevé», où la cible de 70 mg/dl ne peut être atteinte, on recommandera d'au moins réduire le taux de LDL-C de 50 %, ce qui exigera, dans la majorité des cas, la prescription d'une statine puissante à dose appropriée (rosuvastatine ≥ 20 mg, atorvastatine ≥ 40 mg).

#### QUELLES CONDITIONS POUR PRESCRIRE UNE STATINE ?

Les conditions pour initier un traitement du LDL-C sont également présentées au tableau IV. Ainsi, chez les patients avec «risque élevé» ou «risque très élevé», un traitement médicamenteux est généralement indiqué si le taux de LDL-C est supérieur à la valeur cible : 100 mg/dl ou 70 mg/dl, selon les cas (Tableau IV). Toutefois, selon les nouvelles recommandations européennes (4), il pourrait être envisagé de prescrire une statine lorsque les taux de LDL-C sont plus bas dans certaines circonstances : par exemple, chez des patients très jeunes à risque élevé ou très élevé, ou lorsque l'on rencontre des

TABLEAU V. CHOIX DES STATINES OU COMBINAISON AVEC UN AUTRE HYPO-LIPIDÉMIANT POUR RÉDUIRE LE CHOLESTÉROL LDL. TG : TRIGLYCÉRIDES

Traitement par statine ou combinaison possible avec une statine	réduction du LDL-C.
• Pravastatine 20 mg *	- 25%
• Fluvastatine 40 mg *	- 35%
• Atorvastatine 10 mg *	- 45%
Doublement de la dose de statine	- 4 à 6% supplémentaire
Combinaison	(réduction supplémentaire)
• avec ezétimibe	- 18 à 25 %
• avec fibrate	- 0 à 10 % (+ ↓ TG)
• avec chélateur de type résine	- 10 à 20% (+ ↑ TG)
• avec niacine	- 15 à 25% (+ ↓ TG et ↑ HDL-C)

\* Les doses présentées sont les doses minimales disponibles en Belgique.

difficultés pour corriger d'autres facteurs de risque (hypertension résistante ou diabète difficile à équilibrer) chez les patients à risque élevé, ou lorsque le risque est vraiment extrêmement élevé. Chez ces patients, le taux de LDL-C à atteindre devrait, idéalement, être le plus bas possible (< 50 mg/dl).

#### QUELLES STATINES ?

Le choix des statines doit être basé sur la réduction du LDL-C à obtenir. Le pourcentage de réduction souhaitée peut être facilement estimé par l'écart entre le taux actuel de LDL-C et la valeur cible à atteindre (fonction du niveau de risque) divisé par le taux actuel de LDL-C. Plusieurs études comparatives directes ont montré que toutes les statines n'avaient pas la même puissance hypocholestérolémiant, avec le classement suivant par ordre décroissant (mg par mg: rosuvastatine > atorvastatine > simvastatine > pravastatine > fluvastatine (4, 15) (Tableau V). Un doublement de la dose de statine conduit, en moyenne, à une diminution supplémentaire du taux de LDL-C de 6 %. Par ailleurs, si l'écart entre le taux actuel de LDL-C et la valeur cible à atteindre est important, il peut être proposé d'utiliser d'emblée une statine puissante et de la titrer en conséquence pour atteindre la valeur cible ou s'en rapprocher le plus possible. Avec les statines les plus puissantes, titrées à dose maximale, la diminution du taux de LDL-C peut dépasser les 50 % et avoisiner les 55 % (14). Il est important de contrôler les taux de LDL-C après 8 semaines pour éventuellement adapter le traitement (augmenter la dose, remplacer par une statine plus puissante ou associer un autre médicament à la statine) si l'objectif n'est pas atteint (voir plus loin).

#### TROISIÈME ÉTAPE : PROPOSER DES CIBLES ALTERNATIVES AU-DELÀ DE LA SEULE MESURE DU LDL-C

Si le taux de LDL-C est, en pratique, considéré comme la cible privilégiée pour réduire le risque CV, il persiste un risque résiduel non négligeable après réduction du LDL-C sous statine. Une partie de ce risque résiduel peut être attribué à la persistance d'autres altérations du profil lipidique. Plusieurs études ont montré que d'autres paramètres pouvaient s'avérer intéressants à corriger parmi lesquels la concentration de l'apolipoprotéine B (apoB) et le taux de cholestérol non-HDL (non-HDL-C) (16). L'originalité de ces deux paramètres est qu'ils intègrent toutes les lipoprotéines potentiellement athérogènes, à savoir les LDL et les VLDL.

Le taux du non-HDL-C résulte d'un simple calcul (non-HDL-C = cholestérol total - HDL-C) et correspond au LDL-C + cholestérol VLDL (ce dernier étant calculé, selon la formule de Friedewald, en divisant les taux de TG par 5). L'apoB est la protéine de transport des particules LDL et VLDL, les deux lipoprotéines athérogènes. La mesure du taux d'apoB impose un dosage supplémentaire, plus onéreux. Pour des raisons économiques, les nouvelles recommandations européennes privilégient donc plutôt le calcul du taux de non-HDL-C pour affiner la stratégie thérapeutique. Mais à l'avenir, il est possible que la mesure du taux d'apoB remplace le calcul des taux de non-HDL-C et de LDL-C, ou même le dosage direct du taux de LDL-C; la détermination de l'apoB est, en effet, plus précise et plus informative sur le plan du risque athérogène.

Bien qu'il n'y ait pas, dans les recommandations européennes (4), de valeurs cibles en tant que telles pour les taux de HDL-C et de TG, ces valeurs sont intégrées dans le calcul du non-HDL-C. Pour une concentration donnée de cholestérol, plus le taux de HDL-C est haut, plus le taux de non-HDL-C sera bas. Pour un taux de LDL-C donné, plus les taux de TG sont élevés, plus le taux de non-HDL-C sera haut. Abaisser la concentration de non-HDL-C peut donc être obtenue soit en réduisant le taux de LDL-C, soit en diminuant la concentration de TG, soit encore en augmentant le taux de HDL-C.

Les conditions et les taux cibles du non-HDL-C sont faciles à déduire des valeurs cibles du taux de LDL-C puisqu'on prend en compte l'objectif d'atteindre un LDL-C < 70 ou 100 mg/dl auquel s'ajoute un taux idéal de VLDL-C de moins de 30 mg/dl (la valeur de 30 est obtenue en divisant les taux idéaux de TG, soit moins de 150 mg/dl, par 5, selon la formule de

TABLEAU VI. QUAND FAUT-IL COMMENCER UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX SELON LE NIVEAU DE RISQUE ET LES TAUX OBSERVÉS POUR LES CIBLES ALTERNATIVES (LORSQUE LE LDL-C N'EST PAS MESURABLE) OU COMPLÉMENTAIRES (LORSQUE, APRÈS RÉDUCTION DU TAUX DE LDL-C SOUS LA CIBLE, LE RISQUE RESTE ÉLEVÉ) : CHOLESTÉROL NON-HDL ET APOB ?

Niveaux de risque	Quand traiter ?	Cholestérol non-HDL mg/dl	ApoB mg/dl
Très élevé	<b>Condition 1</b> (objectif secondaire) : si le risque reste élevé malgré réduction du taux de LDL-C et si les taux de TG et/ou de HDL sont anormaux Ou	< 100	< 80
Elevé	<b>Condition 2</b> (objectif primaire) : si le LDL-C n'est pas mesurable ( $TG > 400 \text{ mg/dl}$ ) *	< 130	< 100
Modéré	Si les taux de TG sont élevés, il faut rechercher la présence d'une dyslipidémie familiale ou l'accumulation de facteurs de risque accompagnant l'hypertriglycéridémie et, le cas échéant, réévaluer le risque CV		
Bas			
TG : triglycérides * Le taux de LDL-C n'est pas calculable par la formule de Friedewald lorsque les taux de triglycérides dépassent 400 mg/dl			

Friedewald). Le taux de non-HDL-C devrait donc être inférieur à 100 mg/dl ou 130 mg/dl selon que le risque est «très élevé» ou «élevé», respectivement. Des recommandations pratiques sont données dans le tableau VI.

La réduction du taux de non-HDL-C et/ou d'apoB devra d'abord être entreprise par la

prescription d'une statine plus forte ou d'un dosage plus élevé (en cas de bonne tolérance). Si cela ne suffit pas, on associera à la statine, un fibrate (17) (le plus utilisé en Belgique et le plus étudié est le fénofibrate) ou de la niacine (sous forme magistrale ou sous la forme commercialisée mais non remboursée Tredaptive® (18)). La réduction du taux de non-HDL-C sera la conséquence de la réduction des taux de TG (éventuellement associée à une élévation du taux de HDL-C) dans le cas des fibrates ou de la réduction conjointe des taux de TG et de LDL-C associée à l'augmentation du taux de HDL-C dans le cas de la niacine (17). Il est encore possible d'abaisser le taux de non-HDL-C et d'apoB (via l'abaissement du taux de LDL-C) par une association des traitements précédents avec l'ézétimibe ou les chélateurs des acides biliaires (résines).

#### QUATRIÈME ÉTAPE : SUIVRE LE PATIENT SOUS TRAITEMENT VISANT À CORRIGER LES DYSLIPIDÉMIES

Le suivi biologique proposé chez les patients sous hypolipidémiants (statines) a pour but de vérifier l'efficacité et, en cas de plaintes éventuelles, de s'assurer de la bonne tolérance du traitement. Les recommandations européennes donnent des conseils précis à ce sujet (Tableau VII, Fig. 5) (4).

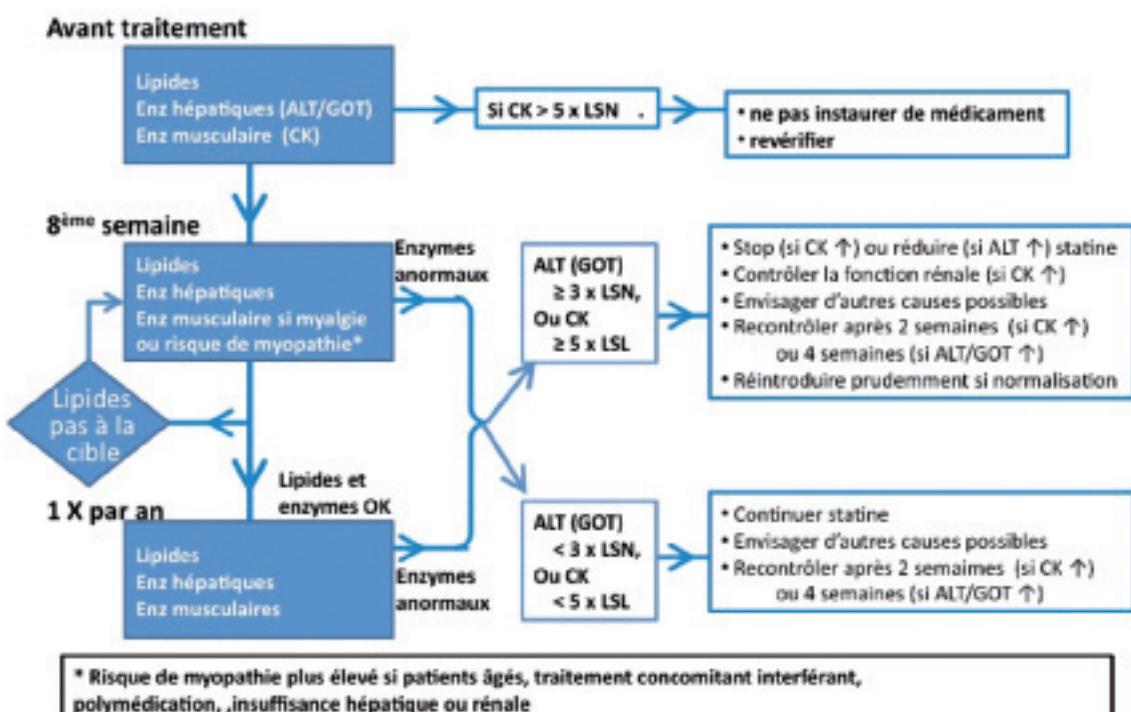


Figure 5. Surveillance biologique des enzymes hépatiques et musculaires

TABLEAU VII. SURVEILLANCE DES LIPIDES CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT HYPOLIPIDIÉMIANT

<b>À quelle fréquence les lipides sanguins doivent-ils être contrôlés ?</b>
• Avant d'instaurer un traitement hypolipidémiant, il faut procéder à deux mesures au moins, à un intervalle de 1-12 semaines, sauf dans les cas où un traitement médicamenteux immédiat est suggéré, comme dans les syndromes coronariens aigus.
<b>À quelle fréquence faut-il contrôler les lipides d'un patient après instauration d'un traitement hypolipidémiant ?</b>
• 8 ( $\pm 4$ ) semaines après le début du traitement médicamenteux. • 8 ( $\pm 4$ ) semaines après des adaptations du traitement jusqu'à obtention des valeurs cibles.
<b>À quelle fréquence faut-il contrôler le cholestérol ou les lipides lorsque le patient a atteint le taux de cholestérol cible ou optimal ?</b>
• Chaque année (sauf en cas de problèmes de respect du traitement par le patient ou pour une autre raison particulière justifiant des examens plus fréquents).

Idéalement, les patients devraient être revus 8 semaines après chaque changement de traitement pour évaluer l'atteinte des objectifs lipidiques et mesurer les taux d'enzymes hépatiques (et musculaires s'il existe des plaintes musculaires). Par après, dès que les taux de lipides sont satisfaisants (atteignant la valeur cible) et que la bonne tolérance se maintient, un contrôle annuel est suffisant.

La vérification de l'efficacité (Tableau VII) a pour but de contrôler que les valeurs (pour le LDL-C, par exemple) sont bien atteintes en fonction de la cible définie selon le niveau de risque. Si ce n'est pas le cas, il faut d'abord s'assurer de la bonne observance (19). Si les objectifs lipidiques (LDL-C ou non-HDL-C) ne sont pas atteints malgré une observance correcte, il faudra augmenter la dose de la statine, la remplacer par une statine plus puissante ou associer un autre médicament hypolipidémiant (voir plus haut et Tableau V).

La surveillance des enzymes hépatiques et musculaires obéit plus ou moins au même schéma (Fig. 5). Toutefois, il est recommandé de suivre les enzymes hépatiques tout au long du traitement pharmacologique tandis que les enzymes musculaires ne doivent être analysés qu'en cas de plaintes subjectives évoquant une possible toxicité musculaire. Les modalités pratiques de cette surveillance seront détaillées par la description de quelques situations cliniques dans un prochain article (11).

## CONCLUSION

Les nouvelles recommandations européennes offrent une approche, à la fois plus précise et plus nuancée, dans la prise en charge du profil lipidique en prévention CV. Ainsi, la nouvelle stratification en 4 niveaux de risque, l'ajustement éventuel avec le taux de HDL-C et l'addition de nouvelles cibles (non-HDL-C ou apoB), à côté de la cible classique du LDL-C, permettront de mieux orienter le traitement vers une prise en charge hygiéno-diététique, associée ou non à un traitement médicamenteux. Les valeurs cibles en fonction du niveau de risque ont été précisées et renforcées et des conseils ont été donnés quant au traitement par une statine en fonction de la réduction de LDL-C souhaitée et aux modalités de surveillance biologique.

Il sera important de bien avoir présent à l'esprit ces nouvelles recommandations et, si possible, de les mettre en pratique, que ce soit en médecine générale ou en médecine spécialisée. Ceci est d'autant plus important que les différentes enquêtes européennes réalisées en prévention secondaire, chez des patients avec antécédents coronariens, comme dans les enquêtes EURO-ASPIRE (20, 21), ou en prévention primaire, comme dans l'étude EURIKA (22), ont montré, encore récemment, que de nombreux patients à risque ne sont pas bien contrôlés en termes de facteurs de risque, en particulier en ce qui concerne le taux de LDL-C. Il a été démontré récemment qu'une prévention plus intensive chez les patients à risque élevé est coût-efficace (23). La mise en pratique de ces nouvelles recommandations, appliquées à des cas cliniques concrets, sera illustrée dans un autre article intitulé «Comment je traite... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardio-vasculaire» (11).

## BIBLIOGRAPHIE

1. De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.; Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardiovasculaires.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique. Belgian Working Group on Prevention of Cardiovascular Diseases. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172.
2. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
3. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al.— Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults : consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*, 2011, **218**, 272-280.

4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.— ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 1769-1818.
5. 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 on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, **14** (Suppl 2), S1-S112.
6. H. Dereppe, C. Laruelle, G. De Backer, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique. Groupe de travail belge de prévention des maladies cardiovasculaires Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Rev Med Brux*, 2009, **30**, 37-46.
7. Descamps OS.— Nouvelles recommandations 2007 en matière de prévention cardiovasculaire. Aspects lipidiques\*. *Louvain Medical*, 2007, **126**, S196-S206.
8. De Bacquer D, De Backer G.— Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int J Cardiol*, 2010, **143**, 385-390.
9. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, et al.— How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, **16**, 304-314.
10. Descamps O, Cooney MT, Graham I, De Backer G.— A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis*, 2012, Submitted.
11. Descamps O, Scheen AJ, De Backer G, et al.— Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, sous presse.
12. Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A.— Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ*, 2011, **342**, d1672.
13. Brunner E, Cohen D, Toon L.— Cost effectiveness of cardiovascular disease prevention strategies : a perspective on EU food based dietary guidelines. *Public Health Nutr*, 2001, **4**, 711-715.
14. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barratt PJ.— Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*, 2010, **105**, 69-76.
15. Descamps O.— Prévention cardiovasculaire. Quelle statine et à quelle dose ? *Louvain Méd*, 2011, **130**, S23-30.
16. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA.— Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol*, 2011, **26**, 457-463.
17. Ducobu J, Scheen A, Van Gaal L, et al.— Belgian expert opinion : how to reduce the residual risk in atherogenic dyslipidaemic patients : place of fibrates. *Acta Cardiol*, 2008, **63**, 235-248.
18. Descamps OS, Hermans MP, Persu A.— Renaissance de la niacine sous une nouvelle forme galénique, le TRE-DAPTIVE. *Louvain Méd*, 2009, **128**, 308-318.
19. Radermecker RP, Scheen AJ.— Comment optimiser le traitement hypolipidémiant: ne pas oublier la problématique du défaut d'observance. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 311-317.
20. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.— Cardiovascular revention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009, **373**, 929-940.
21. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.— EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, **17**, 530-540.
22. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al.— Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe : the EURIKA study. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 2143-2152.
23. De Smedt D, Annemans L, De Backer G, et al.— EUROASPIRE III : modelling the clinical and cost-effectiveness of optimizing cardiovascular prevention in patients with established coronary heart disease in Europe (abstract). *Presentation at the European Congress of Cardiology*, 2011 (Paris, France, August 27-31, 2011), session number 711002.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au  
 Pr O. Descamps, Département de Médecine Interne,  
 Hôpital de Jolimont, 159, rue Ferrer, 7100 Haine  
 Saint-Paul, Belgique.  
 Email : olivierdescamps@hotmail.com