

COMMENT JE TRAITE ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire

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

RESUME : Les nouvelles recommandations publiées par l'European Atherosclerosis Society et l'European Society of Cardiology comptent de nombreuses nouveautés que nous mettons en pratique à travers l'analyse de quelques cas cliniques. Nous mettons surtout l'accent sur 4 adaptations significatives pour la pratique médicale, à savoir, 1° la stratification du risque de maladie cardiovasculaire en 4 catégories (risque très élevé, élevé, modéré et faible) incluant, en prévention primaire, l'utilisation de la table SCORE, calibrée pour la Belgique, où le risque peut être nuancé selon le taux de cholestérol HDL et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque; 2° le choix d'une cible thérapeutique plus stricte pour le taux de cholestérol LDL (<70, 100 ou 115 mg/dl), respectivement, pour les patients à risque «très élevé», «élevé» ou «modéré»; 3° le choix éventuel d'autres cibles thérapeutiques (cholestérol non-HDL et taux d'apolipoprotéine B) chez les patients à «risque élevé ou très élevé» avec une dyslipidémie combinée; et enfin 4° le suivi programmé des paramètres lipidiques et enzymatiques musculaires et hépatiques.

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

HOW I TREAT ... DYSLIPIDAEMIA ACCORDING TO THE CARDIOVASCULAR RISK PROFILE

SUMMARY : The new guidelines from the European Atherosclerosis Society and the European Society of Cardiology include a number of new items. Here we demonstrate their application in several different clinical examples. We focus on the 4 items most pertinent for medical practice: 1) the stratification of risk of cardiovascular disease into 4 categories ('very high', 'high', 'moderate' and 'low risk'), involving —for primary prevention cases— the use of the SCORE table, which has been calibrated for Belgium and where the risk can be adjusted according to HDL cholesterol and the presence of other risk factors; 2) the choice of more stringent therapeutic targets for LDL cholesterol (< 70 mg/dl for 'very high' risk patients, 100 mg/dl for 'high' risk patients and 115 mg/dl for patients at 'moderate' risk); 3) the choice of other therapeutic targets (non-HDL cholesterol and apolipoprotein B levels) for patients at 'very high' or 'high' risk with combined dyslipidaemia; and 4) follow-up of lipid parameters and muscular and hepatic enzymatic profiles.

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

INTRODUCTION

Les récentes recommandations publiées par l'European Atherosclerosis Society et l'European Society of Cardiology (1) ont apporté quelques nouveautés qui sont intéressantes à examiner à travers les 4 étapes de la prise en charge des éventuelles anomalies du profil lipidique : 1° évaluer le niveau de risque cardiovasculaire (CV) des individus; 2° choisir la cible thérapeutique du taux de cholestérol LDL (LDL-C); 3° prendre en compte éventuellement d'autres cibles thérapeutiques (cholestérol non-HDL et taux d'apolipoprotéine B) chez les patients à «risque élevé ou très élevé» avec une dyslipidémie combinée; et 4° suivre au cours du temps les paramètres lipidiques et enzymatiques

musculaires et hépatiques. Nous avons résumé les points forts de ces nouvelles recommandations européennes dans un autre article (2). Ces quatre étapes sont résumées dans l'algorithme de la figure 1. Le but du présent article est d'illustrer les considérations théoriques présentées précédemment (2), en mettant l'accent sur les principales implications, en pratique clinique, concernant la gestion des patients avec risque CV et/ou dyslipidémie.

Nous évoquerons également les possibilités et limites d'applicabilité *stricto sensu* de ces recommandations en Belgique, compte tenu des réglementations en matière de remboursement des statines et d'associations médicamenteuses édictées par l'INAMI (3) en septembre 2010.

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

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

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

(4) I-CHER, Gent University, VUB.

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

(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.

PRÉSENTATION DE CAS CLINIQUES

ILLUSTRATIFS

Cinq cas cliniques sont proposés et seront discutés pour ce qui concerne les 4 étapes de la prise en charge. Les principales caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le tableau I. Ces patients se distinguent par les caractéristiques cliniques (âge, sexe, corpulence, ...), par les particularités du profil lipidique et par la présence éventuelle d'autres facteurs de risque

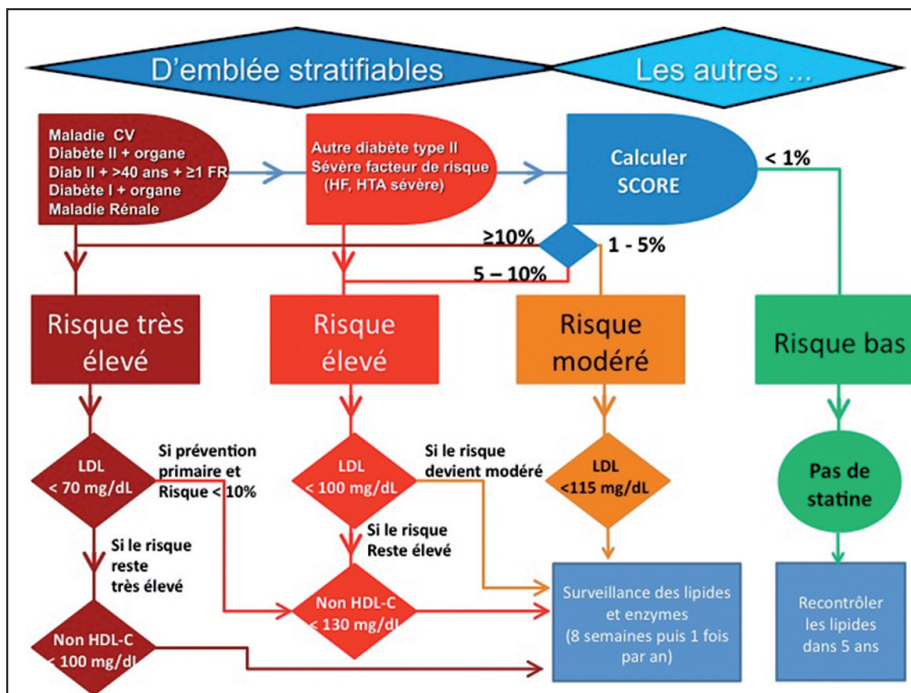


Figure 1. Algorithme décisionnel résumant la stratégie thérapeutique en fonction du profil de risque cardio-vasculaire

CV associés (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, ...). Ces patients ont été choisis à dessein parce que leurs différences, assez sensibles, imposent pour chacun d’eux, d’une part, une approche spécifique pour l’évaluation du niveau de risque CV, d’autre part, une stratégie thérapeutique individualisée, optimisée en termes de prescription médicamenteuse et de suivi.

à «risque très élevé» puisque diabétique, âgé de plus de 40 ans et présentant plus d’un autre facteur de risque (sexe masculin, cholestérol HDL ou HDL-C < 45 mg/dl, triglycérides ou TG > 150 mg/dl, obésité), tandis que les 4 autres patients (cas 2 à 5) ne peuvent être classés qu’après calcul de leur risque par la table SCORE (Tableau II) (1, 2).

COMMENT JE STRATIFIE LE RISQUE CV DE CHAQUE PATIENT

En pratique, selon les nouvelles recommandations (2), le cas 1 peut être classé d’emblée comme

CALCUL DU SCORE ET MODULATION PAR LES AUTRES FACTEURS DE RISQUE

En fonction du sexe, du statut tabagique ou non, de l’âge, du taux de cholestérol total et de la pression artérielle systolique, il est possible de replacer

TABEAU I. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES CINQ PATIENTS SÉLECTIONNÉS

Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Homme, 54 ans, non fumeur diabétique	Femme 59 ans, fumeuse	Femme 49 ans, fumeuse	Homme 44 ans, non fumeur. Infarctus chez le frère à 48 ans	Femme 42 ans, non fumeuse
PA : 135/80 mm Hg	PA : 135/80 mm Hg	PA : 155/85 mm Hg	PA : 130/80 mm Hg	PA : 125/75 mm Hg
CT : 235 mg/dl	CT : 208 mg/dl	CT : 289 mg/dl	CT : 276 mg/dl	CT : 237 mg/dl
LDL-C : 135 mg/dl	LDL-C : 135 mg/dl	LDL-C : ND*	LDL-C : 192 mg/dl	LDL-C : 159 mg/dl
HDL-C : 27 mg/dl	HDL-C : 33 mg/dl	HDL-C : 31 mg/dl	HDL-C : 47 mg/dl	HDL-C : 48 mg/dl
TG : 367 mg/dl	TG : 198 mg/dl	TG : 498 mg/dl	TG : 185 mg/dl	TG : 148 mg/dl
IMC : 29,5 kg/m ²	IMC : 27,2 kg/m ²	IMC : 30,2 kg/m ²	IMC : 28,5 kg/m ²	IMC : 25,1 kg/m ²
Glyc : 114 mg/dl;	Glyc : 84 mg/dl;	Glyc : 106 mg/dl;	Glyc : 96 mg/dl	Glyc : 77 mg/dl
HbA _{1c} : 7%				Sédentarité

CT : cholestérol total; TG : triglycérides; IMC : index de masse corporelle; Glyc : glycémie à jeun; PA : pression artérielle
 *Le LDL-C est non disponible (ND) car impossible à calculer par la formule de Friedewald (LDL-C = CT - HDL - TG/5) lorsque le taux de TG est supérieur à 400 mg/dl. Tabagisme : le statut «fumeur» signifie que l’habitude tabagique a été considérée incorrigible dans l’immédiat malgré plusieurs essais de motivation.

TABLEAU II. PREMIÈRE ÉTAPE : STRATIFIER LE RISQUE DU PATIENT (POUR LES CRITÈRES SE RÉFÉRER À LA FIGURE 1)

Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Diabète et > 40 ans et > 1 autre FR (ici mâle, HDL-C bas, TG élevé, obésité)	SCORE = 3% HDL-C ~ 30 (F) : x 1,8 + autres FR : TG et IMC élevés	SCORE = 5% HDL-C ~ 30 (F) : x 1,8 + autres FR : TG et IMC élevés, glycémie élevée (syndrome métabolique)	SCORE = 1% HDL-C ~ 46 (H) : x 1 Antécédents familiaux (H) : x 2 + autres FR : TG et IMC élevés	SCORE = 0% HDL-C ~ 54 (F) : x 1 Pas d'autre FR
==> SCORE inutile, risque d'embolie très élevé	==> SCORE >5,4% (et < 10%)	==> SCORE >10%	==> SCORE > 2%	==> SCORE = 0%
Risque très élevé	Risque élevé	Risque très élevé	Risque modéré	Risque faible
FR : facteur de risque cardio-vasculaire. H : homme; F : femme				

chaque patient dans une case type pour déterminer le risque de mortalité CV à 10 ans grâce à la table SCORE (voir figure 2 de la référence (2)). Nous pouvons maintenant nuancer ce risque en multipliant par le facteur correcteur spécifique du taux de HDL-C (4). Par exemple, chez le patient 2, le taux de HDL-C approche 30 mg/dl dont le multiplicateur est 1,8; il faut donc multiplier 3% (son risque SCORE de base) par 1,8 (idem pour les cas 3, 4). Cet exemple est une bonne illustration de l'importance de tenir compte du taux de HDL-C puisque le risque d'abord calculé sur base de SCORE comme «modéré» (SCORE = 3%) est reclassé comme «élevé» par le seul fait du taux très bas de HDL-C (SCORE HDL devient 5,4%).

Nous pouvons encore moduler ces valeurs de SCORE en fonction de la présence d'autres facteurs de risque tels que obésité (cas 2, 3, 4), TG > 150 mg/dl (cas 2, 3, 4) et glycémie légèrement élevée (sans atteindre les critères de diagnostic du diabète) (cas 3). Le risque SCORE du cas 4 qui possède un antécédent familial de maladie CV précoce (infarctus du myocarde chez son frère avant 55 ans) peut être multiplié par 2 (soit risque SCORE de 1% x 2 = 2%). Cependant, pour ce patient 4, il est important de s'assurer, vu le taux très élevé de LDL-C et l'antécédent familial, qu'il n'ait pas une hypercholestérolémie familiale (5). Il faudra donc vérifier les taux de cholestérol dans la famille et, en particulier, chez les enfants, la présence de xanthomes tendineux ou d'arcs cornéens chez le patient, et éventuellement demander un test génétique. La démonstration (clinique ou par test génétique) d'une hypercholestérolémie familiale fera reclasser le patient dans la catégorie à «risque élevé».

CALCUL DU RISQUE RELATIF CHEZ LES PATIENTS À RISQUE FAIBLE

Chez la patiente 5, le taux de cholestérol apparaît élevé, l'activité physique réduite, son index de masse corporelle accru et son taux de HDL-C abaissé; tous ces facteurs risquent de s'accen-

tuer avec l'âge et donc de placer cette patiente, à moyen ou long terme, dans la catégorie du risque élevé. Toutefois, comme le risque apparaît extrêmement faible (0% et en «vert») (figure 2 de la référence (2)) et peu variable quels que soient les taux de cholestérol, la pression artérielle systolique et le tabagisme, il sera difficile d'utiliser la table SCORE pour la motiver à changer ses habitudes. Il est recommandé alors d'utiliser la «charte de risque relatif» (voir figure 3 dans référence (2)). Dans cette charte, son risque relatif peut être estimé à 3 (cholestérol ~ 230 mg/dl; pression artérielle systolique ~120 mm Hg). Ce risque relatif de 3 peut encore être nuancé avec le multiplicateur spécifique de son taux de HDL-C (proche de 46 mg/dl, d'où risque x 1,2). Dès lors, le risque peut être estimé 4 fois plus élevé que celui d'un individu de même sexe et âge aux conditions optimales de cholestérol et pression artérielle systolique et au taux moyen de HDL-C (celui dont le multiplicateur = 1, soit 54 mg/dl chez la femme) (2). Arriver à motiver la patiente à accroître son activité physique (ce qui permettrait d'augmenter le taux de HDL-C et de réduire la pression artérielle), à arrêter ses habitudes tabagiques (ce qui la fera passer à la gauche du graphique et augmentera encore le taux de HDL-C) réduirait son risque relatif à 2 (soit une réduction de quelque 60% du risque CV).

CALCUL DU RISQUE CV GLOBAL CHEZ LES PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ

Un risque de décès CV à 10 ans d'au moins 5% (considéré comme «risque élevé») suppose encore 95% de chance de ne pas mourir de maladie CV, ce qui, pour certains patients, peut représenter une probabilité plutôt rassurante et donc peu propice à des actions préventives. Pour mieux peser le risque d'événements CV totaux fatals et non fatals, il est proposé de multiplier par 3 le risque SCORE chez les plus jeunes ou par 2 chez les femmes et les plus âgés (où le premier événement est plus souvent fatal). Ainsi, par exemple chez le patient 2, le risque global s'élève à plus de 16% de développer un événement CV (quel qu'il soit) dans les 10 ans.

COMMENT JE FIXE LA VALEUR CIBLE DE LDL-C ET CHOISIS LE TRAITEMENT EN CONSÉQUENCE

Une fois le risque CV calculé, il est assez facile de déduire la valeur cible de LDL-C à atteindre selon les nouvelles recommandations (Tableau III). Ainsi, les patients avec un risque très élevé devront atteindre un taux de LDL-C < 70 mg/dl (ou avoir au moins une réduction de la valeur initiale d'au moins 50 %). Les patients 1 (diabète avec autre facteur de risque) (6) et 3 (SCORE > 10%) se trouvent dans cette situation. Chez les patients à risque élevé (cas 2), la concentration de LDL-C doit être abaissée en dessous de 100 mg/dl. Enfin, chez les patients à risque modéré, une valeur de LDL-C inférieure à 115 mg/dl peut être considérée comme une cible acceptable (cas 4) (Tableau III) (Fig. 1).

Chez chaque patient, nous devons décider s'il faut prescrire un médicament en plus des conseils hygiéno-diététiques, les statines constituant, quelle que soit la situation, l'agent hypolipidémiant à prescrire en première ligne.

Cela ne doit pas faire oublier le rôle, de première importance, de la nutrition dans la prévention des maladies CV. Cependant, les facteurs diététiques n'affectent que modérément les taux de lipides (1). Ainsi, par exemple, l'un des effets diététiques hypolipémiants le plus important, tel le remplacement de chaque pour cent d'énergie apporté par les acides gras saturés par des acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés, ne permet de réduire le taux de LDL-C que de 1,6 à 2 mg/dl. L'influence de l'alimentation sur l'athéromatose se fait aussi via les effets sur d'autres risques traditionnels tels que la pression artérielle et la glycémie ou encore à travers des effets vasculaires plus directs.

Outre l'amélioration de l'équilibre alimentaire, on élabore actuellement un autre type de stratégie consistant en supplémentation par ce

qu'on appelle des nutriceutiques ou nutriceutiques. Ceux-ci peuvent constituer une alternative ou être utilisés en combinaison avec les médicaments hypolipémiants (1). Par exemple, la consommation journalière de 2 g de phytostérols, ajoutés à des margarines, des huiles végétales ou des yaourts, peut réduire les taux de cholestérol total et de LDL-C de 7–10%. Actuellement, il n'y a cependant pas encore d'évidence indiquant que cet effet biologique des stérols végétaux s'accompagne d'une réduction des maladies CV. Dans ces suppléments, on conseille aussi un apport enrichi en caroténoïdes et en vitamines liposolubles pour prévenir un possible déficit en ces éléments.

A QUI PRESCRIRE UNE STATINE ?

En fonction des recommandations européennes (1) et comme expliqué dans l'article précédent (2), les cas 1 à 3, à risque élevé ou très élevé, doivent recevoir impérativement et rapidement une statine, en plus des mesures hygiéno-diététiques, tandis que le cas 5 ne doit pas en recevoir puisque son risque est bas (Tableau III). Pour le cas 4, la prescription d'une statine se discute. Même si le risque est modéré (> 2%), le patient présente un taux de LDL-C très élevé, un antécédent familial d'accident coronarien précoce, un taux d'HDL-C limite, un taux de TG élevé et une obésité. Nous nous assurerons aussi chez ce patient de l'existence d'autres facteurs biologiques de risque tels que des taux élevés de lipoprotéine (a) [Lp(a)], de C-réactive protéine hautement sensible (hsCRP), de fibrinogène, d'homocystéine, qui seront autant de facteurs qui motiveront la mise en route d'un traitement médicamenteux. En l'absence d'une hypercholestérolémie familiale ou de ces facteurs additionnels, nous veillerons surtout à renforcer les conseils hygiéno-diététiques pour que le patient reste dans la catégorie de bas risque et nous contrôlerons régulièrement (dans ce cas-ci, 1 fois par an) ses facteurs de risque. En principe,

TABLEAU III. SECONDE ÉTAPE. SE FIXER LES OBJECTIFS (CIBLES) EN MATIÈRE DE LDL-C ET CHOISIR LES MOYENS POUR LES ATTEINDRE

Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Cible LDL-C < 70 mg/dl	Cible LDL-C < 100 mg/dl	Comme le LDL-C n'est pas mesurable, évaluer la cible sur base du non-HDL-C	Cible LDL-C < 115 mg/dl	Pas de cible
Ce qui nécessite une réduction du LDL-C de : (135 - 70)/135 = 48%	Ce qui nécessite une réduction du LDL-C de : (135 - 100)/135 = 26%		Ce qui nécessite une réduction du LDL-C de : (192 - 115)/192 = 40%	Pas de cible
Prescrire statine, d'emblée puissante qui réduit le LDL-C de plus de 45%	Prescrire statine qui réduit le LDL-C de plus de 25%	Prescrire statine et se référer aux taux de non HDL-C ou d'apoB	Si échec du régime et vu certains facteurs de risque, prescrire une statine qui réduit le LDL-C de plus de 40%	Pas de médicament, mais simplement conseils hygiéno-diététiques
R/ Rosuvastatine 10-20 mg, ou Atorvastatine 20-40 mg	R/ Simvastatine 20 mg ou Pravastatine 40 mg ou Fluvastatine 40-80 mg	R/ / Simvastatine 80 mg ou Rosuvastatine 10 mg ou Atorvastatine 20 mg	R/ Simvastatine 80 mg ou Rosuvastatine 10 mg ou Atorvastatine 20 mg	R/ 0

si rien ne change, son SCORE dépassera 5% dans une dizaine d'années (après 58 ans). Pour cet exercice, nous avons opté de traiter le patient 4, vu la présence d'un taux de Lp(a) élevé et, par ailleurs, de plaques athéromateuses objectivées à l'échographie carotidienne.

QUELLE STATINE ET QUEL DOSAGE ?

En calculant les pourcentages de réduction de LDL-C à obtenir (variables selon la catégorie de risque, voir figure 1) et en connaissant ce que chaque dose de l'une ou l'autre statine peut entraîner comme baisse du taux de LDL-C (voir tableau V, publication précédente (2)), nous pouvons orienter le choix thérapeutique. Notons que les pourcentages de réduction calculés sont des minima requis pour atteindre la cible. Comme il existe une importante variabilité de réponse aux statines, il est souhaitable d'opter pour un traitement qui donne une réduction supérieure (ajouter + 5%). Chez l'un des patients (cas 3), il n'était pas possible d'estimer son taux de LDL-C (en raison d'un taux de TG dépassant 400 mg/dl) et donc d'utiliser ce paramètre biologique comme cible (Tableau III).

PRÉCAUTIONS AVANT LA PRESCRIPTION D'UNE STATINE

Avant la mise en route d'un traitement, il faudra s'assurer que le taux de CK (créatine phosphokinase) n'est pas élevé. Si c'est le cas, il est recommandé de s'abstenir d'instaurer immédiatement un traitement pharmacologique, de vérifier le taux 4 à 6 semaines plus tard et de chercher une cause à cette augmentation (exercice physique intense, traumatisme, injection intramusculaire récente, ...). Si ce n'est pas le cas, nous admettons que les taux de CK sont dans des limites acceptables, ce qui permet d'initier un traitement par statine.

Pour limiter le risque d'effets secondaires musculaires, il faudra être plus vigilant chez les patients âgés, avec un traitement concomitant susceptible d'interférer (par exemple, modifiant le métabolisme de la statine susceptible d'être prescrite), recevant une polymédication, ou avec une insuffisance hépatique ou rénale.

COMMENT JE RECOURS À DES CIBLES ALTERNATIVES AU TAUX DE LDL-C

Lorsque nous revoyons 8 semaines plus tard les patients chez qui nous avons prescrit une statine, il est conseillé de vérifier le profil lipidique pour contrôler l'efficacité thérapeutique du traitement prescrit, notamment en termes de réduction des taux de LDL-C et de rencontre des

objectifs (Tableau IV) (7). Le patient 1 a bien atteint sa cible de LDL-C. Chez le patient 2, dont le taux de LDL-C reste limite (106 mg/dl) alors que la cible est moins de 100 mg/dl), nous lui proposerons un dosage plus important de sa statine ou une autre statine plus puissante. Chez le patient 3, chez qui il n'était pas possible d'estimer le taux de LDL-C, nous utiliserons le taux de non-HDL-C comme cible alternative (2).

Trois patients (cas 1, 2, 3) illustrent les enjeux et la prise de décision quant à traiter ou non le taux de non-HDL-C (Tableau IV). Les exemples les plus courants de cette situation sont, comme dans ces 3 cas, des patients avec une dyslipidémie mixte (élévation du cholestérol, mais aussi des TG ou taux bas de HDL-C), souvent présentant un diabète (cas 1) ou un syndrome métabolique (cas 2 et 3), deux conditions courantes où les taux de TG sont élevés et les taux de HDL-C sont bas (dyslipidémie athérogène).

Chez le patient 2, chez qui le risque SCORE est devenu inférieur à 5% après la baisse du cholestérol total, nous pourrions proposer d'augmenter la dose de statine pour obtenir un taux de LDL-C bien en dessous de 100 mg/dl (et, dès lors, moins susceptible de remonter au-dessus de 100 mg/dl à moyen ou long terme). Intensifier davantage le traitement pour s'assurer que le taux de non-HDL-C descend aussi en dessous des 130 mg/dl (cible pour les patients à risque élevé) n'est peut-être pas vraiment justifié chez ce patient dont le risque atteint maintenant environ 2%.

Chez les patients 1 et 3, malgré l'atteinte de la cible LDL-C chez l'un (cas 1) et la prescription d'une statine puissante chez l'autre (cas 3), le risque SCORE reste encore élevé. Selon que le risque résiduel après statine restait supérieur à 10% ou entre 5 et 10%, nous envisagerons d'atteindre un taux de non-HDL-C de moins de 100 ou de 130 mg/dl (voir explications dans référence 2).

Dans le cas 1, comme le patient présente un diabète et que le risque estimé au départ est très élevé, nous pouvons opter pour une cible du non-HDL-C inférieure à 100 mg/dl plutôt que 130 mg/dl (6). Nous augmenterons le dosage de statine et/ou combinerons ce traitement avec un fibraté (ce qui réduira le taux de TG, mais sans effet notable sur le taux de LDL-C) (8) ou avec l'ézétimibe (ce qui réduira le taux de LDL-C, mais sans effet sur le taux des TG) (9). Nous corrigerons aussi au mieux les autres facteurs de risque.

Dans le cas 3, il paraît, par contre, plus raisonnable de ne se fixer qu'une cible du non-HDL-C

TABLEAU IV. TROISIÈME ÉTAPE. 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

Cas 1 après traitement par une statine puissante	Cas 2 après traitement par une statine	Cas 3 après traitement par une statine puissante	Cas 4 (après échec des conseils hygiéno-diététiques et prescription d'une petite dose de statine)	Cas 5 (seulement conseils hygiéno-diététiques)
TC : 163 mg/dl LDL-C : 67 mg/dl HDL-C : 28 mg/dl TG : 342 mg/dl	TC : 178 mg/dl LDL-C : 105 mg/dl HDL-C : 43 mg/dl TG : 187 mg/dl	TC : 187 mg/dl LDL-C : ND* HDL-C : 32 mg/dl TG : 471 mg/dl	TC : 190 mg/dl LDL-C : 109 mg/dl HDL-C : 52 mg/dl TG : 164 mg/dl	Revoir le taux de cholestérol dans 1 an
SCORE non calculé (diabète) LDL-C < 70 mg/dl Mais non-HDL-C = 141 mg/dl	SCORE recalculé = 1% HDL-C ~ 46 ==> x 1,2 Autres FR (TG, poids) Donc SCORE <5% LDL-C > 100 mg/dl non-HDL-C = 128 mg/dl	SCORE recalculé = 3% HDL-C ~ 32 ==> x 1,8 Autres FR (TG, poids) Donc SCORE > 5 % LDL-C non mesurable non-HDL-C = 155 mg/dl	SCORE recalculé = 1% HDL-C ~ 54 ==> x 1 Autres FR (TG, poids) Donc SCORE ~ 1% LDL-C < 115 mg/dl non-HDL-C = 149 mg/dl	SCORE initial ~ 0%
Essayer d'atteindre non-HDL < 100 mg/dl*. Réduire encore LDL-C et/ou réduire TG et/ou augmenter HDL-C	Augmenter la puissance de la statine, mais vu le risque en dessous de 5%, ne pas nécessairement abaisser davantage le taux de non-HDL-C	Essayer d'atteindre non-HDL-C < 130 mg/dl * Combiner une statine avec un autre hypolipidémiant qui réduit le LDL-C et/ou les TG, et/ou augmente le HDL-C	Le risque n'étant pas élevé ou très élevé, ne pas traiter le non-HDL-C	
Voir texte pour les explications sur le choix de la cible		*ND : Non Disponible (TG > 400 mg/dl)		

inférieure à 130 mg/dl, car son risque a déjà été bien réduit pour atteindre un niveau à la limite entre «élevé» et «modéré». Il n'est donc pas nécessaire de viser la cible la plus basse (non-HDL-C <100 mg/dl) au prix d'une escalade thérapeutique à visée anti-lipémiant. Nous nous astreindrons surtout à corriger les autres facteurs de risque CV, réduire la pression artérielle et aider le patient à cesser de fumer.

COMMENT J'ASSURE LE SUIVI BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT HYPOLIPIDÉMIANT

Le suivi biologique sous traitement proposé dans les récentes recommandations européennes (1) a été détaillé dans l'article précédent (2). Les patients sont 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 (cible atteinte) et que la bonne tolérance se maintient, un contrôle annuel est suffisant. A titre illustratif, nous avons imaginé quelques scénarios différents chez les patients évoqués dans cet article.

Chez le patient 1, nous observons après un an, une réaugmentation du taux de TG et de

non-HDL-C. Il faut en chercher la cause, pour la corriger. Ceci peut être dû à un déséquilibre du diabète, une prise de sang en dehors du jeûne (ou le lendemain d'un repas de fête), à une mauvaise observance (10), à une prise de poids, à des excès alimentaires (graisses, sucres, alcool), à la prescription de traitement potentiellement hypertriglycéridémiant (cortisone, diurétique,...). Si ces causes sont absentes et si l'observance est optimale, nous veillerons à augmenter la dose de la statine ou prescrire une statine plus puissante.

Chez le patient 2, nous observons, après un an, une augmentation des transaminases hépatiques (GOT à moins de 3 fois la limite supérieure de la normale). Cette augmentation peut être due à d'autres causes que la statine. Par exemple, le patient peut avoir pris du poids et développé une stéatose hépatique (bien que celle-ci élève surtout les taux de GPT) ou avoir consommé de l'alcool de manière excessive (cela ferait en principe monter les TG). Une échographie peut donc être nécessaire pour vérifier l'état stéatosique du foie. En l'absence de cause, nous poursuivrons le traitement en vérifiant les enzymes dans 4 à 6 semaines. Si, après ce délai, les transaminases continuent d'augmenter, pour dépasser 3 fois la limite supérieure de la normale, nous stopperons le traitement, contrôlerons les enzymes hépati-

ques toutes les 4 à 6 semaines. Si les enzymes reviennent à la normale, nous envisagerons une réintroduction prudente du traitement (en changeant éventuellement de statine et en commençant avec une plus petite dose).

Le patient 3 revient plus tôt que prévu car il se plaint de myalgie. Dans ce cas, le taux de CK doit être vérifié. Si celui-ci n'est pas très élevé ou si les myalgies persistent malgré des taux de CK normaux, nous proposerons éventuellement au patient de réduire la dose de statine. Plus tard, lorsque les plaintes disparaîtront ou que les CK se normaliseront, nous tenterons de nouveau d'atteindre la valeur cible de LDL-C, en changeant de statine ou en associant de l'ézétimibe à la faible dose de la statine déjà prescrite.

Si le taux de CK devient supérieur à 5 fois la limite de la normale, nous nous assurerons de l'absence d'autres causes responsables d'une augmentation temporaire des CK (effort musculaire, ...). Sans autre cause évidente, nous procéderons à l'arrêt de la statine, contrôlerons la fonction rénale et surveillerons les CK toutes les 2 semaines. Si le taux de CK reste élevé, il faut envisager de chercher des causes secondaires de myopathie.

CONCLUSION

La présentation sous forme de cas cliniques permet de clarifier certains des principes des nouvelles recommandations européennes présentées dans un article précédent (2).

D'un point de vue pratique, il faudra aussi tenir compte des réglementations actuelles de l'INAMI (3) visant à favoriser les traitements par statine bon marché [la simvastatine (générique ou Zocor®) : 20-40 mg/j, éventuellement jusqu'à 80 mg/jour; la pravastatine (générique ou Prareduct®) : 10-20 mg/jour, éventuellement jusqu'à 40 mg/jour; bientôt, l'atorvastatine (générique ou Lipitor®) : 10 à 40 mg, éventuellement jusqu'à 80 mg/jour]. Actuellement, il est, en effet, demandé au médecin de prescrire ce type de statine en premier choix pour débiter le traitement, «toujours» en prévention primaire et «en général» en prévention secondaire et en cas de diabète. Le terme «en général» pour la prévention secondaire et les patients diabétiques laisse donc la possibilité de commencer avec une autre statine plus forte telle que l'atorvastatine (Lipitor® 10 - 80 mg/j) ou la rosuvastatine (Crestor® 5-40 mg/j), notamment en cas d'écart important entre la concentration de LDL-C et la valeur cible à atteindre en fonction du profil de risque CV (2). Pour l'option «en général», il n'est malheureusement pas fait mention, dans cette législation, des patients en prévention primaire à risque SCORE

≥ 10% et des patients en insuffisance rénale qui, pourtant, devraient atteindre des taux de LDL-C de moins de 70 mg/dl en raison d'un risque très élevé. Les autres différences notoires par rapport aux nouvelles recommandations sont qu'il est impossible, en Belgique, de faire rembourser un traitement médicamenteux aux patients à risque modéré (entre 1 et 5%) et que les limites de taux de LDL-C pour justifier le traitement sont malheureusement encore celles des recommandations de 2003, à savoir un LDL-C < 115 mg/dl en prévention primaire (avec SCORE ≥ 5%) et un LDL-C < 100 mg/dl en prévention secondaire ou en cas de diabète. Il est à souhaiter que la réglementation puisse s'ajuster dans le futur à ces nouvelles recommandations européennes.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Descamps OS, De Backer G, Muls E, Scheen AJ, Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club.— Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**.
3. INAMI.— Usage et prescription des statines 2010. http://www.inami.be/drug/fr/drugs/recommendation/pdf/table_statines.pdf
4. 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.
5. 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.
6. Paquot N, Scheen AJ.— Quelles cibles glycémiques et lipidiques viser chez un patient diabétique de type 2 ? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 98-103.
7. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardiovasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
8. 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.
9. Scheen AJ, Radermecker RP.— Ezétimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 606-611.
10. 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.

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