

PROCOLE CONSENSUEL SUR LES HYPOLYPEMIANTS

Coordinateurs :

- Pr Hédia Slimane Houissa
- Pr Ag Faouzi Kanoun

Participants :

- Pr Claude Ben Slama
- Pr Nejib Ben Abdallah
- Pr Habib Haouala
- Pr Ag Fahima Bouguerra
- Dr Slim Malek
- Pr Samira Blouza.
- Pr Borni Zidi
- Pr Mohamed Abid
- Pr Larbi Chaieb
- Pr Ahmed Achour

- LE TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT

Le traitement hypolipémiant vise essentiellement à prévenir les complications secondaires aux hyperlipidémies. Les principales complications des hyperlipidémies sont les lésions cardiovasculaires, dues essentiellement à l'hypercholestérolémie, et la pancréatite due à l'hypertriglycéridémie majeure. Le traitement d'une hyperlipidémie doit être adapté au profil lipidique du patient et aux risques qui lui sont inhérents après avoir déterminé son caractère primaire ou secondaire.

LE BILAN LIPIDIQUE

Les prélèvements sanguins pour dosages lipidiques doivent être faits après 9 à 12 heures de jeun.

Les dosages demandés sont :

Le cholestérol total (CT)

Le HDL cholestérol (HDLc)

Les triglycérides (TG)

Le LDL cholestérol (LDLc) est calculé par la formule de Friedwald applicable seulement si le taux des TG est inférieur à 4 g/l (4,6 mmol/l)

$$\text{LDLc}_{\text{g/l}} = \text{CT}_{\text{g/l}} - \text{HDLc}_{\text{g/l}} - (\text{TG}_{\text{g/l}} / 5)$$

$$\text{LDLc}_{\text{mmol/l}} = \text{CT}_{\text{mmol/l}} - \text{HDLc}_{\text{mmol/l}} - (\text{TG}_{\text{mmol/l}} / 2,2)$$

Le non HDLc désigne le cholestérol des lipoprotéines autres que le HDL, il est bien corrélé avec le risque cardiovasculaire. Il est également calculé.

$$\text{Non HDLc} = \text{CT} - \text{HDLc}$$

Les anomalies lipidiques qui comportent un risque cardiovasculaire sont les augmentations du LDLc et du non HDLc et la baisse du HDLc. L'hypertriglycéridémie comporte un risque cardiovasculaire essentiellement chez le diabétique et dans le syndrome métabolique, où elle est souvent associée à l'hypercholestérolémie et à la baisse du HDLc. L'hypertriglycéridémie majeure expose à un risque de pancréatite aiguë.

NORMES LIPIDIQUES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

La notion de valeurs normales pour les paramètres lipidiques tend actuellement à disparaître au profit des valeurs seuils à partir desquelles le risque cardiovasculaire augmente. Ces valeurs seuils sont variables et dépendent du niveau du risque cardiovasculaire de chaque individu. Le niveau du risque est déterminé par :

1. la présence ou non d'une lésion d'athérosclérose ou d'une atteinte équivalente,
2. le nombre de facteur(s) de risque présent(s),
3. le risque calculé de survenue d'un accident vasculaire dans les 10 ans.

Lésions d'athéroscléroses et atteintes équivalentes

- Coronaropathie
- Atteinte carotidienne
- Atteinte artérielle périphérique (ex : artérite des membres inférieures)
- Anévrisme de l'Aorte abdominale
- Le diabète de type 2 est considéré comme une affection équivalente à une atteinte coronaire et notamment en présence d'une protéinurie ou d'une amputation de jambe.

Les facteurs de risque cardiovasculaire

- Tabagisme
- Hypertension artérielle (TA \geq 140/90 mmHg ou traitement antihypertenseur)
- Anomalies de la tolérance glucidique (hyperglycémie à jeun)
- HDLc \leq 0,40 g/l (1,00 mmol/l) quelque soit le sexe.
A noter qu'un taux de HDLc \geq 0,60g/l (1,5 mmol/l) est considéré comme facteur protecteur et doit faire soustraire « 1 » du nombre total des facteurs de risque présents.
- Antécédents familiaux de premier degré, d'accidents vasculaires précoces : < 55 ans chez les parents de sexe masculin et < 65 ans chez les parents de sexe féminin
- Age > 45 ans pour les hommes et > 55 ans pour les femmes (respectivement 50 et 60 ans dans les recommandation de l'AFSSAPS)

Le risque calculé

c'est le risque de survenue d'un accident vasculaire dans les 10 ans. Ce risque est calculé à partir des formules tirées de certaines études prospectives de suivi de cohorte dont la plus célèbre est l'étude de Framingham (annexe-1 et 2). Ce risque peut être estimé à partir du nombre de facteurs de risque chez le patient.

Les niveaux de risque :

Niveau 1 : risque faible

Nombre de facteur de risque \leq 1
Niveau optimal de LDLc < 1,90g/l

Niveaux 2 : risque modéré

Nombre de facteurs de risque = 2
Niveau optimal de LDLc < 1,60 g/l

Niveau 3 : risque élevé

Nombre de facteurs de risque > 2
Risque calculé à 10 ans entre 10 à 20%
Niveau optimal de LDLc < 1,30 g/l

Niveaux 4 : risque très élevé

Patients ayant déjà eu une atteinte coronarienne ou une lésion clinique d'athérosclérose (accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs ou anévrisme de l'aorte abdominale).

Patients atteints d'une maladie équivalente à une maladie coronarienne : diabète avec atteinte rénale ou associé à 2 autres facteurs de risque

Risque calculé à 10 ans > 20%
Niveau optimal de LDLc < 1,00g/l

LES HYPERLIPIDEMIES

Les hypercholestérolémies primaires

Les hypercholestérolémies primaires, de loin les plus fréquentes, correspondent aux excès de lipoprotéines très athérogènes, riches en cholestérol, qui sont essentiellement les LDL et les IDL. Elles sont dues à des anomalies génétiques du métabolisme ou des structures des lipoprotéines ou de leurs récepteurs.

Les hypertriglycéridémies :

Elles correspondent à l'accumulation de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL ou Chylomicrons) due à un excès de production, par augmentation des substrats, ou à un défaut d'épuration par diminution de certaines activités enzymatiques ou par une insulino-résistance.

Les hyperlipidémies secondaires

La découverte d'une hyperlipidémie impose la recherche d'une étiologie (tableaux 1 et 2), entièrement ou partiellement, responsable de cette anomalie et dont le traitement, quand il est possible, permet la régression de cette hyperlipidémie.

Tableau 1 : Etiologies des hyperlipidémies secondaires

Etiologies	Anomalies lipidiques	
Nutritionnelles (excès en AGS*, cholestérol, calories)	CT	TG
diabète	CT	TG
hypothyroïdie	CT	TG
Cholestase et cirrhose biliaire primitive	CT	
Rénales :		
néphropathies glomérulaire (syndrome néphrotique)	CT	TG
Insuffisance rénale en hémodialyse		TG
Greffe rénale	CT	TG
grossesse	CT	TG
alcool		TG
anorexie mentale	CT	
syndrome de Cushing	CT	TG
Dysglobulinémies (myélome multiple)	CT	
Glucogénoses	CT	TG
Porphyrie intermittente aiguë	CT	
infections à VIH		TG
Médicaments (tableau A2)	CT	TG

* AGS : acides gras saturés

Tableau 2 : influences médicamenteuses sur les lipides plasmatiques

MÉDICAMENTS	ANOMALIES LIPIDIQUES			
	CT	TG	LDLc	HDLc
Corticoïdes	↑	↑↑	± ↑	± ↑
Œstrogènes	↑	↑	↓	↑
Progestatifs	± ↑	± ↑	± ↑	↓
Androgènes	↓	-	± ↑	↓
β bloquants	↑	↑	± ↑	↓
(Sans activité sympathomimétique intrinsèque)				
Diurétiques (thiazidiques)	↑	↑	± ↑	↓
Rétinoïdes	± ↑	↑↑	↓	↓
Cimétidine	± ↑	↑	↓	↓
cyclosporine	↑	-	↑	-
Phénitoïne	↑	-	-	↑
Barbituriques				↑

OBJECTIFS LIPIDIQUES

LDLc : Le traitement hypolipémiant visant à réduire le taux de LDLc doit cibler un taux de LDLc adapté à chaque patient et déterminé en fonction de son niveau de risque cardiovasculaire (Tableau 3).

HDLc : Toute augmentation du niveau de HDLc est bénéfique pour le patient. Il n'y a pas de niveau cible.

TG : Le taux optimal de TG est inférieur à 1,5 g/l. C'est un objectif de seconde intention après avoir atteint l'objectif thérapeutique de LDLc sauf dans les cas d'hypertriglycéridémie majeure (TG > 4 g/l) qu'il faut traiter en premier lieu.

Tableau 3 : niveau cible de LDLc en fonction du niveau de risque

Niveau de risque	Niveau cible de LDLc	
	g/l	mmol/l
Niveau 1	< 1,90	< 4,9
Niveau 2	< 1,60	< 4,1
Niveau 3	< 1,30	< 3,4
Niveau 4	< 1,00	< 2,6

MOYENS THERAPEUTIQUES

Mode de vie

Diététique :

L'impact des mesures diététique sur l'amélioration du profil lipidique et la réduction du risque cardiovasculaire est scientifiquement prouvé. Ces mesures permettent dans certains cas d'atteindre les objectifs lipidiques escomptés sans recours aux médicaments hypolipémiants (tableau – 4). Les principales mesures consistent à :

- Réduire l'apport calorique global pour les sujets en surpoids tout en respectant une répartition calorique normale (glucides 55%, lipides 30%, protéide 15%)
- Réduire l'apport des acides gras saturés (graisses animales) et les remplacer par les acides gras monoinsaturés (huile d'olives) et poly insaturés ω_3 et ω_6 retrouvés dans les huiles de poisson et les huiles végétales.
- Apport en fibres d'environ 30 g/j (fruits, légumes et céréales)
- Éviter les acides gras hydrogénés en trans (utilisés dans la fabrication de certaines margarines)
- Encourager le retour à notre alimentation traditionnelle, basée essentiellement sur les dérivées des céréales peu raffinées (le raffinage traditionnel permet de garder une quantité suffisante de fibres), les légumes et l'huile d'olive tout en conseillant la réduction de la consommation des viandes rouges et son remplacement par les poissons (toutes sorte de poissons) et les viandes pauvres en graisses cachées (poulet sans peau, lapin et chèvre). Il est prouvé que le régime de type méditerranéen, composé de céréales, légumes secs et verts, fruits, huile d'olives, poisson, et des quantités modérées de produits laitiers et de viande, réduit significativement la morbi –mortalité cardiovasculaire.
- Arrêter la consommation d'alcool et de tabac

Toute prescription diététique doit être précédée par une enquête alimentaire visant à identifier les erreurs alimentaires pour les corriger de façon personnalisée.

Tableau 4 : Les Apports de la diététique

Type de modification	Changement à réaliser	Diminution du LDLc
Graisses saturées	< 7 % des calories	8 à 10%
Cholestérol alimentaire	< 200 mg/j	3 à 5 %
Réduction du poids	4 - 5 kg	5 à 8 %
fibres	5 -10 g/j	3 à 5 %
Esters de stérols et stanols	2 g/j	6 à 15 %
Effet cumulé		25 à 50%

Exercice physique

Objectif : lutter contre la prise de poids et l'obésité qui favorisent les dyslipidémies.

Effets : L'exercice physique favorise le catabolisme des lipoprotéines riches en CT et en TG et augmente les taux de HDLc.

L'impact du sport sur les lipides dépend des modalités de l'entraînement (intensité, durée, régularité /semaine/an) et du contrôle du poids et de la diététique

L'exercice physique prescrit doit

- être régulier et soutenu pendant au moins 30 à 45 minutes tous les jours
- être adapté à chaque patient selon ces capacités physiques, cardiaques et locomotrices.
- permettre de dépenser 1200 à 2400 Kcal/semaine pour augmenter le HDLc de 0,02 à 0,08 g/l et diminuer les TG de 0,05 à 0,38 g/l

La marche est l'activité la plus conseillée.

Les médicaments hypolipémiants :

Il existe actuellement plusieurs types de médicaments hypolipémiants qui agissent à différents niveaux du métabolisme des lipoprotéines (tableau 5). Toute prescription d'hypolipémiants doit être adaptée au type de la dyslipidémie à traiter et à l'objectif recherché.

Tableau 5 : les médicaments hypolipémiants

Classe	Mécanismes d'action	Principaux effets
Statines*	Inhibiteurs de l'HMG Co A réductase → surexpression des récepteurs des LDL	↓ LDLc (± ↓ TG) (± ↑ HDLc)
Fibrates	Activent les PPAR α et agissent au niveau de la transcription de nombreux gènes (↓ la synthèse des VLDL)	↓ TG ↑ HDLc (± ↓ LDLc) (+ qualité LDL) [§]
Chélateurs biliaires	Fixent les acides biliaires dans l'intestin et interrompent leur cycle entéro-hépatique Augmentent leur élimination intestinale	↓ LDLc (↑ TG)
Acide nicotinique**	inhibe la mobilisation des AGL des tissus périphériques ↓ la synthèse hépatique des VLDL et la production de LDL	↓ LDLc ↓ TG ↑ HDLc
Ezétimibe**	inhibe sélectivement l'absorption intestinale du CT et des phytostérols	

* hors nomenclature hospitalière; ** : non disponible en Tunisie. § : Les LDL deviennent plus grandes, moins denses, moins sensibles à l'oxydation et plus rapidement éliminées.

DEMARCHE DU TRAITEMENT

Hypercholestérolémies

Le Premier objectif est d'atteindre le niveau cible de LDLc approprié au niveau du risque cardiovasculaire.

La première prescription est la modification du mode de vie par la correction des erreurs diététiques et l'institution d'une activité physique. La modification du mode de vie doit être considérée équivalente à une prise médicamenteuse.

Si, au bout de 3 mois, l'objectif n'est pas atteint, on prescrira une statine en commençant par les plus petites doses qu'on augmentera si l'objectif n'est pas encore atteint.

Si l'objectif n'est toujours pas atteint, on pourra avoir recours aux associations soit avec les chélateurs biliaires ou avec les fibrates en prenant les précautions nécessaires pour cette dernière associations qui augmente le risque de rhabdomyolyse. Il semble que ce risque est plus faible avec le fénofibrate.

Lorsque l'objectif LDLc est atteint, l'attention doit être portée sur les taux de TG et de HDLc. Le taux de TG doit être maintenu au dessous de 1,5g/l chez le diabétique en particulier.

Hypertriglycéridémies avec $TG \geq 4,00$ g/l,

Le premier objectif est, dans ces cas, de diminuer le taux de TG.

Les premières mesures sont également hygiéno-diététiques par la correction des erreurs diététiques et l'institution d'une activité physique.

les fibrates sont utilisées en premier lieu, si les mesures hygiéno diététiques n'ont pas permis d'atteindre les objectifs lipidiques.

Hyperlipidémies mixtes avec $TG < 4,00$ g/l

La prescription hygiéno-diététique reste toujours la première démarche thérapeutique.

Après 3 mois, si les objectifs lipidiques ne sont pas atteints, on choisira un seul hypolipémiant : fibrate ou statine.

Si les objectifs ne sont toujours pas atteint on pourra changer de classe d'hypolipémiant ou selon les cas les associer, en tenant compte du risque lié à l'association fibrates et statines.

Le diabète :

Objectifs lipidiques :

1. Diabète avec néphropathie ou 2 autres facteurs de risque,
le premier objectif est d'atteindre un taux de LDLc $< 1,00$ g/l
le deuxième objectif à atteindre est un taux de TG $< 1,50$ g/l
2. Diabète sans néphropathie, avec un autre facteur de risque vasculaire
le premier objectif est d'atteindre un taux de LDLc $< 1,30$ g/l
le deuxième objectif à atteindre est un taux de TG $< 1,50$ g/l
3. Diabète sans néphropathie, sans autre facteur de risque vasculaire
le premier objectif est d'atteindre un taux de LDLc $< 1,60$ g/l
le deuxième objectif à atteindre est un taux de TG $< 1,50$ g/l

Pour atteindre ces objectifs, il faut commencer par les mesures diététiques et l'exercice physique et bien contrôler le diabète par le traitement antidiabétique adapté. Si ces mesures sont insuffisantes, le traitement médicamenteux hypolipémiant est indiqué. On commencera par :

Fibrate si $TG > 4,00$ ou LDLc $<$ cible.

Statine si $TG < 4,00$ g/l et LDLc $>$ cible

ANNEXE - 1

CALCUL DU RISQUE CORONARIEN A 10 ANS PAR LA METHODE DU SCORE DE FRAMINGHAM

HOMMES

I - AGE :

Nombre de points attribués selon la tranche d'âge

Age	Points
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

II - CHOLESTEROL TOTAL :

Nombre de point attribués selon la cholestérolémie par tranche d'âge

CT (g/l)	Nombre de point selon la tranche d'âge				
	20 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 à 69 ans	70 à 79 ans
<1,60	0	0	0	0	0
1,60-1,99	4	3	2	1	0
2,00-2,39	7	5	3	1	0
2,40-2,79	9	6	4	2	1
≥ 2,80	11	8	5	3	1

III - HDLc :

Nombre de point attribués selon le taux de HDLc

HDL-C (g/l)	Points
≥ 0,60	-1
0,50 à 0,59	0
0,40 à 0,49	1
<0,40	2

IV - TENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE

Nombre de point attribués selon La TAS

TAS (mmHg)	Non traitée	Traitée
< 120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥ 160	2	3

V - TABAGISME

Nombre de point attribués selon le tabagisme par tranche d'âge

	Nombre de point selon la tranche d'âge				
	20 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 à 69 ans	70 à 79 ans
Non fumeur	0	0	0	0	0
fumeur	8	5	3	1	1

VI - SOMME DES POINTS

Facteur de risque	Score
Age	...
CT	...
HDLc	...
TAS	...
Tabac	...
Score total	...

VII - RISQUE CORONARIEN CALCULE

Score total	Risque à 10 ans
<0	<1%
0	1%
1	1%
2	1%
3	1%
4	1%
5	2%
6	2%
7	3%
8	4%
9	5%
10	6%
11	8%
12	10%
13	12%
14	16%
15	20%
16	25%
≥ 17	≥ 30%

ANNEXE - 2

CALCUL DU RISQUE CORONARIEN A 10 ANS PAR LA METHODE DU SCORE DE FRAMINGHAM

FEMMES

I - AGE :

Nombre de points attribués selon la tranche d'âge

Age	Points
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	10
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

II - CHOLESTEROL TOTAL :

Nombre de point attribués selon la cholestérolémie par tranche d'âge

CT (g/l)	Nombre de point selon la tranche d'âge				
	20 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 à 69 ans	70 à 79 ans
<1,60	0	0	0	0	0
1,60-1,99	4	3	2	1	1
2,00-2,39	8	6	4	2	1
2,40-2,79	11	8	5	3	2
≥ 2,80	13	10	7	4	2

III - HDLc :

Nombre de point attribués selon le taux de HDLc

HDL-C (g/l)	Points
≥ 0,60	-1
0,50 à 0,59	0
0,40 à 0,49	1
<0,40	2

IV - TENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE

Nombre de point attribués selon la TAS

TAS (mmHg)	Non traitée	Traitée
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥ 160	4	6

V - TABAGISME

Nombre de point attribués selon le tabagisme par tranche d'âge

	Nombre de point selon la tranche d'âge				
	20 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 à 69 ans	70 à 79 ans
Non fumeur	0	0	0	0	0
fumeur	9	7	4	2	1

VI - SOMME DES POINTS

Facteur de risque	Score
Age	...
CT	...
HDLc	...
TAS	...
Tabac	...
Score total	...

VII - RISQUE CORONARIEN CALCULE

Score total	Risque à 10 ans
<0	<1%
0	1%
1	1%
2	1%
3	1%
4	1%
5	2%
6	2%
7	3%
8	4%
9	5%
10	6%
11	8%
12	10%
13	12%
14	16%
15	20%
16	25%
≥ 17	≥ 30%

BIBLIOGRAPHIE

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Mars 2005.

2004 Update to ATP III Guidelines on Cholesterol Management. Lipid Management, VO L.9, No 3
FAL L 2004

Costa J, Borgers M, David C, Vaz Carneiro A.
Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials . BMJ, 3 June 2006 -1-10

HPS collaborative group, HRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial
The lancet 200, 360 9236 : 7-22

La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shera C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Heiner Greten P, Kastelein JJP, Scepheerd J, Wenger N. Intensive lipid lowering atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1425-35

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin Therapy, LDL cholesterol, C-Reactive Protein , and Coronary Artery Disease, ? Engl J Med 2005; 352 : 29-38.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. JAMA. 2001; 285(13): 1711-8

SEVER P.S. and al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than -average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Crdiac Outcomes Trial -Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicenter randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361 : 1149-1158.

Ravnskov U, Raoch J P, Sutter MC, Houston MC.
Should we lower cholesterol as much as possible?
BMJ , volume 332, 3 June 2006

Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN.
ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid inima medical thickness. Ciruclation; 2002; 106 : 2055-2060.

