HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE MÉMO

Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge

RAPPORT D'ÉLABORATION

Février 2017

La méthode d'élaboration des fiches mémo est une méthode pour produire des recommandations ou messages-clés dans un temps court (six mois environ) et dans un format court (recto-verso).

Les fiches mémo s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Les fiches mémo ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans la prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette fiche mémo a été élaborée selon la méthode décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Méthode d'élaboration des fiches mémo. La recherche documentaire est précisée en annexe 1.

La fiche mémo est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service Communication – Information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été adopté par le Collège de la Haute Autorité de Santé en février 2017.
© Haute Autorité de Santé – 2017

Table des matières

Abréviations et acronymes 4
Préambule 5

1. Données issues de la recherche documentaire 7
1.1 Repérage et diagnostic 7
1.1.1 Risque cardiovasculaire 7
1.1.2 Evaluation du risque cardiovasculaire 11
1.1.3 Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique 19
1.2 Modalités de la prise en charge 22
1.2.1 Seuils d'intervention et objectifs thérapeutiques 22
1.2.2 Modifications du mode de vie dans le cadre de la prévention globale du risque cardiovasculaire 32
1.2.3 Modalités de la prise en charge médicamenteuse 40
1.3 Situations particulières 59
1.3.1 Diabète 59
1.3.2 Insuffisance rénale chronique 62
1.3.3 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote 63
1.3.4 Hypertriglycéridémie isolée 66

2. Version soumise aux parties prenantes 70

3. Avis des parties prenantes 80

4. Validation 101
4.1 Avis de la commission 101
4.2 Adoption par le Collège de la HAS 101
Annexe 1. Recherche documentaire 102
Annexe 2. Présentation de la méthode des recommandations retenues 105
Annexe 3. Tables d'estimation du risque cardiovasculaire selon SCORE 109
Annexe 4. Indications thérapeutiques et propriétés pharmacodynamiques des médicaments hypolipémiants selon l'AMM (extraits du RCP). 111
Annexe 5. Équivalence thérapeutique des statines en fonction de leur effet sur le LDL-C 151
Annexe 6. Coût du traitement par statine, ézétimibe, et leurs associations 152
Annexe 7. Critères diagnostiques de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote selon le *Dutch Lipid Clinic Network* 153
Références 154
Participants 158
Remerciements 158
Fiche descriptive 159

Abréviations et acronymes

CT	cholestérol total
CTT	*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*
DFG	débit de filtration glomérulaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL-C	*high density lipoprotein cholesterol* : cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité
HTA	hypertension artérielle
IC95%	intervalle de confiance à 95 %
LDL-C	*low density lipoprotein cholesterol* : cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité
LSN	limite supérieure à la normale
non-HDL-C	*non-high density lipoprotein cholesterol*
RCV	risque cardiovasculaire
RCP	résumé des caractéristiques du produit

Préambule

Contexte d'élaboration

Le Collège de la médecine générale et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ont concomitamment demandé l'inscription de l'élaboration de recommandations sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie, au programme de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS), du fait de l'obsolescence des recommandations nationales émises par l'Afssaps en 2005 (1) et du fait de la publication de recommandations internationales, notamment américaines et européennes (2, 3). Par ailleurs, un consensus français relatif à la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte a été finalisé, en 2016, par un groupe de travail commissionné par la Société française d'endocrinologie (SFE), la Société française de diabétologie (SFD) et la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA) (4).

L'hypercholestérolémie est fréquente (prévalence de 30 % dans la population française) (5) et constitue avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques…), celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France avec encore 150 000 décès en 2008 (6).

L'objectif de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est la réduction de la mortalité ainsi que de la survenue des événements cardio/neurovasculaires, ceci par l'intermédiaire de la diminution de la concentration sanguine du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-cholestérol : LDL-C). En outre, il est indispensable de corriger les autres facteurs de risque d'athérosclérose éventuellement présents pour prévenir globalement les maladies cardiovasculaires.

Le traitement de l'hypercholestérolémie isolée[1] (élévation du LDL-cholestérol sanguin) ou de la dyslipidémie mixte[2] (élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides sanguins) consiste en la mise en pratique de mesures hygiéno-diététiques (alimentation saine, activité physique…) accompagnées ou non d'un traitement médicamenteux par statine essentiellement. Il est nécessaire au préalable de s'être assuré du caractère primaire de la dyslipidémie, en ayant exclu une cause secondaire de dyslipidémie (comorbidité ou iatrogénie).

Les statines, médicaments inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, sont toutes indiquées (AMM) dans le traitement de l'hypercholestérolémie isolée (« hypercholestérolémie pure ») ou de la dyslipidémie mixte (« hyperlipidémie mixte »). Elles sont efficaces en prévention secondaire mais aussi en prévention primaire chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Toutes statines confondues, le traitement par statine réduit de 10 % la mortalité toutes causes, de 15 % le risque de décès cardiovasculaire, de 19 % la survenue d'un AVC et de 23 % la survenue d'un événement coronarien selon le rapport d'évaluation de la HAS sur les statines (7).

Les modalités de ce traitement chez un sujet varient en fonction du contexte :

- en présence d'antécédents d'événements cardiovasculaires (prévention secondaire) ;
- en l'absence d'antécédents d'événements cardiovasculaires, mais avec un risque cardiovasculaire significatif (prévention primaire).

Au-delà du traitement par statine justifié en prévention secondaire et en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire, les recommandations européennes (3) et américaines (2) ont élargi la prévention primaire par statine aux patients à risque cardiovasculaire modéré.

[1] Type IIa de la classification de Fredrickson.

[2] Type IIb de la classification de Fredrickson.

Parallèlement, des actualisations de deux méta-analyses, la *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* (8) et une revue « Cochrane » (9), ont conclu à l'efficacité des statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire.

En l'absence d'augmentation de l'incidence des cancers ou de la mortalité par cancer ou d'une autre cause non vasculaire, la tolérance des statines a été jugée satisfaisante, et la *CTT Collaboration* a conclu à la possibilité d'utiliser les statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (risque < 10 % à 5 ans), d'autant plus que des médicaments génériques sont disponibles (8).

D'autre part, la revue « Cochrane », initialement réservée (en 2011) sur l'utilisation des statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (10), souligne à son tour, dans sa dernière version (en 2013), le bénéfice potentiel de l'utilisation des statines en prévention primaire, y compris chez les sujets à plus bas risque cardiovasculaire (< 1 % par an) (9). Cette revue rappelle cependant la nécessité de données complémentaires sur le rapport coût-efficacité pour élargir l'utilisation des statines aux sujets à bas risque cardiovasculaire.

Du point de vue des pratiques, les médecins généralistes n'utilisent pas de façon systématique les outils composites de calcul de risque cardiovasculaire (moins de 7 médecins sur 10) (11) et prescrivent les statines sans connaître parfaitement les facteurs de risque cardiovasculaire à prendre en compte pour évaluer le risque cardiovasculaire global, ni maîtriser exactement les valeurs cibles de LDL-C dans la prévention primaire (12).

En outre, l'étude MONA LISA montre que si les sujets sans facteur de risque ont globalement une concentration plasmatique de LDL-C normale, la majorité des sujets à haut ou très haut risque cardiovasculaire ont une concentration de LDL-C supérieure à la concentration cible, même sous traitement hypolipémiant, et ceci de façon plus marquée en prévention primaire qu'en prévention secondaire (13). Le traitement prescrit est peut-être insuffisamment efficace dans la réduction du LDL-C plasmatique en raison d'un choix inadapté de la nature et de la dose de la statine, ou bien souvent d'un défaut d'adhésion (« observance ») au traitement, surtout en prévention primaire (14).

Enfin des différences existent parmi les recommandations sur la question des objectifs de concentration de LDL-C. Les recommandations américaines (2) se démarquent des autres recommandations internationales par l'absence d'objectifs ciblés de LDL-C, arguant du fait que les taux cibles de LDL-C n'auraient pas été utilisés comme critère d'efficacité dans les essais cliniques randomisés sur les statines en prévention primaire et secondaire. Cependant, les variations de LDL-C peuvent être mesurées pour évaluer la réponse et l'adhésion au traitement médicamenteux et aux mesures hygiéno-diététiques. Par ailleurs, les objectifs de concentration de LDL-C fixés par les recommandations européennes (3) sont plus stricts que ceux proposés par les recommandations de l'Afssaps (1).

Objectif de la fiche mémo

Les objectifs de ces recommandations sont de :

- adopter une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire dans le cadre de la prévention primaire ;
- définir le seuil d'intervention thérapeutique en prévention primaire ou secondaire ;
- définir la stratégie thérapeutique en fonction du niveau de risque ainsi que les modalités de suivi du traitement, en prévention primaire ou secondaire.

1. Données issues de la recherche documentaire

1.1 Repérage et diagnostic

1.1.1 Risque cardiovasculaire

► Définition du risque cardiovasculaire

L'hypercholestérolémie constitue avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques…), celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France avec encore 150 000 décès en 2008 (6). Ces facteurs de risque sont induits notamment par les facteurs de risque comportementaux que sont la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool ainsi que le stress.

Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardiovasculaire sur une période donnée (ex. : à 5 ans, à 10 ans).

► Facteurs de risque

Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie sont (1) :

- l'âge :
  - homme de 50 ans ou plus ;
  - femme de 60 ans ou plus ;
- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans ;
- une hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- un diabète de type 2 traité ou non ;
- HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L).

À l'inverse, il existe un facteur protecteur, conduisant à soustraire « un risque » au score de niveau de risque :

- HDL-C ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L).

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs à considérer chez un sujet dyslipidémique sont (4) :

- Âge (homme ≥ 50 ans et femme ≥ 60 ans) ;
- Antécédents familiaux cardiovasculaires ischémiques (homme ≤ 55 ans et femme ≤ 60 ans) ;
- Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans ;
- Hypertension artérielle ;
- HDL-cholestérol ≤ 0,40 g/L (≤ 1,0 mmol/L) ;
- Diabète de type 2 ou diabète de type 1 de plus de 15 ans d'évolution et âge > 40 ans ;

- Insuffisance rénale (DFG < 45 mL/min, < 60 mL/min chez un adulte jeune*).

* Cette restriction est liée à la fréquence de l'insuffisance rénale chronique chez les personnes âgées.

DFG : débit de filtration glomérulaire ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Les éléments suivants sont des facteurs de risque cardiovasculaire et leur présence incite à réaliser une exploration d'une anomalie lipidique dans le cadre d'une évaluation du risque cardiovasculaire global (3) :

- diabète de type 2, diabète de type 1 avec atteinte des organes cibles ;
- maladie cardiovasculaire avérée ;
- hypertension artérielle ;
- tabagisme ;
- IMC ≥ 30 mg/kg² ou tour de taille > 94 cm chez l'homme (> 90 cm pour les Asiatiques), > 80 cm chez la femme ;
- antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce ;
- maladie inflammatoire chronique ;
- insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
- antécédent familial de dyslipidémie ;
- homme âgé de plus de 40 ans et femme à partir de 50 ans.

Le risque cardiovasculaire est par ailleurs augmenté dans les cas suivants :

- les sujets socialement défavorisés ;
- les sujets sédentaires ;
- les sujets avec :
  - une diminution des concentrations de : HDL-C ou apolipoprotéine A1 (apo A1) ;
  - une augmentation des concentrations de : triglycérides, fibrinogène, homocystéine, apolipoprotéine B (apo B), lipoprotéine(a) [Lp(a)], hs-CRP ;
- les sujets asymptomatiques avec une preuve préclinique d'athérosclérose, telle que la présence de plaques d'athérome ou un épaississement de l'intima-média carotidienne à l'échographie-doppler des artères carotides.

Inversement, le risque peut être abaissé chez les sujets avec des concentrations élevées de HDL-C ou en cas de longévité familiale.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Les recommandations de l'*American Heart Association / American College of Cardiology* ne proposent pas de liste des facteurs de risque cardiovasculaire.

Recommandations du NICE

Les facteurs de risque cardiovasculaire comprennent des facteurs non modifiables tels que l'âge, le genre, les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, les origines ethniques et des facteurs modifiables tels que le tabagisme, une pression artérielle élevée, un cholestérol élevé, ainsi que des faibles revenus.

Le score du risque cardiovasculaire peut être sous-estimé chez les sujets qui ont des risques supplémentaires liés à des comorbidités ou des traitements non prévus dans le calcul du score (15) :

- patients traités pour le VIH, maladie psychiatrique sévère, maladie auto-immune (ex. : lupus érythémateux et autres troubles inflammatoires systémiques), obésité sévère (IMC > 40 kg/m^2) ;
- sujets prenant des médicaments pouvant causer une dyslipidémie (ex. : antipsychotiques, corticostéroïdes ou médicaments immunosuppresseurs) ;

Le score du risque cardiovasculaire peut être également sous-estimé chez les sujets qui ont récemment arrêté de fumer.

Recommandations du SIGN

Les facteurs majeurs de risque cardiovasculaire sont (16) :

- âge, sexe (masculin) ;
- tabagisme (en fonction du nombre de cigarettes par jour) ;
- antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (angor, infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, ou accident vasculaire cérébral ischémique) chez un parent du premier degré (père ou mère, frère ou sœur) avant l'âge de 60 ans ;
- statut économique (populations défavorisées) ;
- hypertension artérielle ;
- obésité, obésité abdominale ;
- dyslipidémie ;
- diabète, altération de la tolérance au glucose, altération de la glycémie à jeun ;
- insuffisance rénale ;
- ménopause prématurée ;
- origines ethniques (populations d'Asie du Sud…).

Recommandations canadiennes (CCS)

Il est recommandé de rechercher une dyslipidémie chez les sujets âgés d'au moins 40 ans pour l'homme et un âge d'au moins 50 ans ou en période de post-ménopause pour la femme, ou en présence d'une maladie ou d'un contexte suivant quel que soit l'âge (17) :

- tabagisme actuel ;
- diabète ;
- hypertension artérielle ;
- antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce ;
- antécédent familial de dyslipidémie ;
- dysfonction érectile ;
- insuffisance rénale chronique ;
- maladie inflammatoire ;
- infection par le VIH ;
- bronchopneumopathie chronique obstructive ;
- athérosclérose symptomatique ou anévrysme de l'aorte abdominale symptomatique ;
- manifestations cliniques d'hyperlipidémie ;
- obésité (IMC > 27).

Recommandations de BCGuidelines.ca

Les facteurs majeurs de risque cardiovasculaire sont l'âge, le sexe, le tabagisme, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies (18).

Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire sont catégorisés en :

- facteurs de risque modifiables :
  - tabagisme ;
  - faibles niveaux d'activité physique, mode de vie sédentaire ;
  - mauvais régime alimentaire ;
  - poids du corps ou IMC (indice de masse corporelle) ou tour de taille excessifs ;
  - pression artérielle élevée, hypertension ;
  - diabète ;
  - dyslipidémies ;
  - facteurs socio-économiques (ex. : revenu, niveau d'éducation, emploi) ;

- facteurs psycho-sociaux (ex. : niveau de stress, dépression, anxiété) ;

- facteurs de risque non-modifiables :
  - âge (chronologique et âge biologique – fragilité) ;
  - genre (homme) ;
  - antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire ou dyslipidémie familiale ;
  - origines ethniques ;
  - insuffisance rénale chronique ;
  - certaines maladies auto-immunes inflammatoires (ex. : polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, lupus érythémateux systémique, vascularite – périartérite noueuse).

Recommandations du Toward Optimized Practice (TOP)

Les recommandations du TOP (*Toward Optimized Practice*) endossées par le Collège des médecins de famille du Canada (19, 20) recommandent le dépistage du risque cardiovasculaire en prévention primaire, chez les hommes à partir de 40 ans et les femmes à partir de 50 ans.

Le dépistage peut être réalisé plus tôt chez les patients ayant un facteur de risque cardiovasculaire classique tel que :

- l'hypertension ;
- un antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce ;
- le diabète ;
- le tabagisme.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Chez les adultes sans maladie cardiovasculaire connue, une évaluation complète du risque cardiovasculaire doit prendre en compte (21) :

- les facteurs de risque modifiables :
  - tabagisme ;
  - pression artérielle ;
  - lipides sériques ;
  - tour de taille et Indice de masse corporelle (BMI) ;
  - nutrition ;
  - niveau d'activité physique ;
  - prise d'alcool ;
  - dépression (ou autres facteurs psychosociaux) ;
- les facteurs de risque non-modifiables :
  - âge et sexe ;
  - antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce ;
  - facteurs sociologiques incluant identité culturelle, origine ethnique (populations d'Asie du Sud, du Pacifique, du Moyen-Orient) et statut socioéconomique ;
- les maladies liées au risque cardiovasculaire :
  - diabète ;
  - insuffisance rénale chronique (albuminurie ± protéinurie, débit de filtration glomérulaire) ;
  - hypercholestérolémie familiale ;
  - fibrillation auriculaire avérée (antécédent, examen clinique, ECG).

Recommandations néo-zélandaises

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont (22) :

- l'âge (> 45 ans chez l'homme, > 55 ans chez la femme) ;
- les origines ethniques (Indiens, Asiatiques, populations du Pacifique…) ;
- antécédents familiaux :

- diabète chez des parents du premier degré (parent, frère ou sœur),
- maladie coronarienne précoce ou accident vasculaire cérébral ischémique chez des parents du premier degré (père ou frère < 55 ans et mère ou sœur < 65 ans) ;

- facteurs de risque personnels :
  - diabète de type 1 ou 2 ;
  - fumeur (ou qui a totalement arrêté dans les 12 derniers mois) ;
  - diabète gestationnel, syndrome ovarien polykystique ;
  - antécédent de pression artérielle ≥ 160/95 mmHg ou de rapport cholestérol total/HDL ≥ 7 ;
  - HbA1c entre 41 et 49 mmol/L ;
  - IMC ≥ 30 ou obésité abdominale (tour de taille ≥ 100 cm chez l'homme ou ≥ 90 cm chez la femme) ;
  - DFG < 60 ml/min/1,73 m² ;
  - fibrillation auriculaire.

1.1.2 Évaluation du risque cardiovasculaire

► Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Dans l'attente d'un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire validé en France, celle-ci se fait en additionnant le nombre de facteurs de risque présents chez un individu (1).

Au final, trois niveaux de risque cardiovasculaire sont définis :

- risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque :
  - antécédents de maladie cardiovasculaire avérée (prévention secondaire),
  - diabète de type 2 avec atteinte rénale ou au moins 2 facteurs de risque,
  - risque ≥ 20 % de faire un événement coronarien dans les dix ans.

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Une évaluation du risque en population générale est préconisée, à partir des tables SCORE. En cas de non-accessibilité à ces tables, il est suggéré de décompter les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels comme méthode de substitution (RCV faible : zéro ou un facteur de RCV ; risque intermédiaire : deux facteurs de RCV ; risque RCV élevé ≥ trois facteurs de RCV) (4).

Un diabète sans facteur de RCV additionnel est considéré à RCV intermédiaire (1 % ≤ SCORE < 5 %).

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Le risque cardiovasculaire est évalué à l'aide de l'outil SCORE (*Systematic coronary risk estimation*) (3, 23). Celui-ci estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à dix ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol (HDL-cholestérol, lipoprotéines de haute densité).

Il existe deux types de tables d'évaluation du risque, l'une pour les pays européens à bas risque, l'autre pour les pays à haut risque, établies à partir d'un calibrage par rapport aux statistiques de mortalité de chaque pays. La France se situe dans le groupe des pays à bas risque cardiovasculaire (cf. Annexe 3). Il existe également une version électronique interactive de

SCORE permettant la prise en compte de la concentration de HDL-C et qui effectue une estimation plus précise du risque[3].

Un score tenant compte de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'âge, du sexe et du tabagisme peut être calculé dans la version électronique. Il peut servir à donner une première évaluation du risque, mais ne doit pas être utilisé en remplacement d'une évaluation du risque plus complète par le SCORE complet.

Quatre niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à dix ans étaient définis en 2011 (3) :

- risque faible : risque < 1 % ;
- risque modéré : risque compris entre 1 et 5 % ;
- risque élevé :
  - un seul facteur de RCV nettement élevé, tel qu'une hypercholestérolémie familiale ou l'hypertension artérielle sévère,
  - risque compris entre 5 et 10 % ;
- risque très élevé : outre une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire) :
  - diabète de type 2, diabète de type 1 avec atteinte des organes cibles ;
  - insuffisance rénale chronique modérée à sévère (DFG < 60 mL/min/1,73m²) ;
  - risque ≥ 10 %.

L'actualisation des recommandations en 2016 (24) a repris les dernières recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (25) pour redéfinir les niveaux de RCV parmi les patients diabétiques et insuffisants rénaux, et préciser des valeurs seuils de cholestérol ou de tension artérielle suffisamment élevées permettant de classer à elles seules un patient à RCV élevé (cf. *infra*).

Le risque cardiovasculaire peut être évalué à partir de 40 ans chez l'homme et à partir de 50 ans chez la femme ou après la ménopause, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque.

Chez les sujets jeunes avec facteurs de risque élevés, le risque absolu estimé par SCORE est faible alors que le risque relatif est élevé (3). Des tables spécifiques permettent d'estimer le risque relatif chez ces sujets par rapport aux sujets sans facteurs de risque, et non pas le pourcentage de risque. De plus, l'âge cardiovasculaire d'un sujet avec plusieurs facteurs de risque correspond à l'âge d'un sujet avec le même risque absolu mais sans facteurs de risque (*i. e.* plus âgé) (26). Les tables de risque relatif et la notion d'âge cardiovasculaire ne sont pas une aide à la décision d'un traitement médicamenteux mais permettent d'informer en particulier les sujets jeunes sur le risque cardiovasculaire et les modifications nécessaires du mode de vie.

Recommandations européennes (ESC et autres sociétés)

Les recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires définissent en 2012 (26) les niveaux de RCV de la même façon que les recommandations européennes sur la prise en charge des dyslipidémies (3).

La version actualisée en 2016 des recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (25) a distingué les niveaux de RCV parmi les patients diabétiques et insuffisants rénaux :

- sont considérés à risque très élevé :
  - les patients avec diabète de type 1 ou 2 avec atteinte des organes cibles tel qu'une protéinurie ou avec un facteur majeur de RCV tel que le tabagisme, l'hypertension ou une dyslipidémie ;
  - les patients avec insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m²) ;
- sont considérés à risque élevé :

[3] Logiciel HeartScore® disponible sur : http://www.heartscore.org/fr/Pages/Accueil.aspx.

- la plupart des autres patients avec diabète (des patients jeunes avec diabète de type 1 peuvent être à risque faible à modéré) ;
- les patients avec insuffisance rénale chronique modérée (DFG : 30-59 mL/min/1,73m²).

Cette dernière version a également précisé des valeurs seuils pour définir « un seul facteur de RCV nettement élevé » permettant de classer un patient à RCV élevé, comme un cholestérol > 3,1 g/L (8 mmol/L) (par ex. dans l'hypercholestérolémie familiale) ou une tension artérielle ≥ 180/110 mmHg.

Par ailleurs, la prise en compte de l'ethnicité dans l'estimation du risque CV est désormais recommandée.

Les facteurs de correction suivants peuvent être utilisés lors de l'utilisation de SCORE, seulement chez les immigrés de première génération venant de :

- Asie du Sud : x 1,4 ;
- Afrique sub-saharienne ou des Caraïbes : x 1,3 ;
- Asie de l'Ouest : x 1,2 ;
- Afrique du Nord : x 0,9 ;
- Asie de l'Est ou l'Amérique du Sud : x 0,7.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Le risque cardiovasculaire est évalué selon l'outil *Pooled Cohort Equations* (2, 27). Celui-ci estime le risque de premier événement cardiovasculaire « dur », *i. e.* infarctus du myocarde mortel ou non mortel, ou accident vasculaire cérébral mortel ou non mortel à dix ans, en ajoutant, comme variable, les origines ethniques, aux variables utilisées par SCORE. Ce modèle a en effet été validé pour les populations blanches et noires américaines, de 40 à 79 ans.

Aucune catégorisation de sujets n'a été faite en fonction du risque cardiovasculaire, mais celui-ci permettra de définir l'intensité (modérée ou élevée) du traitement par statine (cf. § Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire).

Le risque cardiovasculaire à dix ans est évalué tous les quatre à six ans en prévention primaire, chez les patients non diabétiques, avec un LDL-C entre 70 et 180 mg/dL et non traités par statine.

Recommandations de la NLA (National Lipid Association)

L'estimation du RCV inclut les concentrations de lipoprotéines, l'évaluation d'autres facteurs de risque majeurs, une maladie cardiovasculaire avérée, et d'autres conditions spécifiques connues pour être associées à un haut ou très haut risque d'événement cardiovasculaire (LDL-C ≥ 1,9g/L, diabète de type 1 ou2, et IRC de stade 3B ou plus) (28).

Un score de risque quantitatif n'est généralement pas recommandé pour les groupes à haut ou très haut risque, à moins qu'une équation validée pour ce groupe de population ne soit utilisée.

Les catégories de RCV sont utilisées pour définir les objectifs thérapeutiques concernant le cholestérol athérogène (particules riches en apoB) et définir l'élévation des concentrations de cholestérol athérogène à partir desquelles une pharmacothérapie peut être envisagée (cf. § Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire).

Les patients avec maladie cardiovasculaire avérée, et les patients avec diabète et au moins deux facteurs majeurs de RCV ou atteinte des organes cibles, sont à très haut risque.

Les patients avec au moins trois facteurs majeurs de RCV ou une condition spécifique à haut risque (diabète avec zéro ou un facteur majeur supplémentaire de RCV, IRC de stade 3B ou 4, ou LDL-C > 1,9 g/L) sont à haut risque.

Les patients avec deux facteurs majeurs de RCV, en l'absence de conditions spécifiques les plaçant dans les catégories à haut ou très haut risque, sont à risque modéré.

Les patients avec zéro ou un facteur majeur de RCV sont généralement à bas risque d'événement cardiovasculaire, et un score de risque quantitatif n'est généralement pas nécessaire.

Un score de risque quantitatif, pour estimer le risque d'événement cardiovasculaire à dix ans ou à long terme ou sur la vie entière, est une possibilité pour les patients avec deux facteurs majeurs de RCV, en l'absence d'une condition spécifique à haut risque, pour faciliter l'identification d'un risque élevé. Les seuils de risque élevé comprennent les éléments suivants :

- ≥ 10 % de risque à dix ans d'événement coronarien dur (*ATP III Framingham*) ;
- ≥ 15 % de risque à dix ans d'événement cardiovasculaire dur (*Pooled Cohort Equation*) ;
- ≥ 45 % de risque de maladie cardiovasculaire (*Framingham* à long terme, risque à 30 ans).

Lorsqu'il est difficile d'attribuer une catégorie de risque et un seuil pour l'instauration de la pharmacothérapie, il est recommandé d'envisager des indicateurs de risque qui n'induisent pas de coût supplémentaire pour le patient, incluant les scores quantitatifs de risque.

Les indicateurs supplémentaires de risque incluant une sévère perturbation d'un facteur majeur de RCV, les indicateurs d'une maladie infraclinique (CAC, ≥ 300 unités d'Agatston), LDL-C ≥ 1,6 g/L et/ou non-HDL-C ≥ 1,9 g/L, protéine C-réactive de haute sensibilité ≥ 2,0 mg/L, Lp (a) ≥ 50 mg/dL, et le ratio urinaire albumine/créatinine ≥ 30 mg/g peuvent également être envisagés lorsqu'il est difficile d'attribuer une catégorie de risque et un seuil pour l'instauration de la pharmacothérapie.

Recommandations du NICE

Pour la prévention primaire d'une maladie cardiovasculaire, il est recommandé de repérer de façon systématique à partir du dossier médical les sujets de plus de 40 ans susceptibles d'être à haut risque cardiovasculaire, et pour les sujets, à risque supérieur de 10 % à dix ans, d'effectuer prioritairement une évaluation précise du risque par l'outil QRISK2, qui est validé pour le Royaume-Uni chez les sujets âgés jusqu'à 85 ans (15).

Recommandations du SIGN

L'outil d'évaluation du risque cardiovasculaire ASSIGN permet d'estimer à dix ans le risque d'événements cardiovasculaires, chez les sujets asymptomatiques, en tenant compte de la précarité et de l'histoire familiale comme facteurs de risque (16).

Les sujets considérés à haut risque cardiovasculaire sont :

- les sujets ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire ;
- les sujets âgés de plus de 40 ans :
  - ayant un diabète de type 1 ou 2 ;
  - ou une hypercholestérolémie familiale ;
- les sujets asymptomatiques ayant un RCV ≥ 20 % à dix ans.

Il est recommandé de surveiller les facteurs de risque au moins tous les ans chez les patients traités par antihypertenseur ou hypolipémiant :

- tous les six à 12 mois si RCV ≥ 20 % ;
- tous les trois à six mois si RCV ≥ 20 % et cliniquement déterminé (prévention secondaire).

Il est recommandé d'estimer le risque cardiovasculaire au moins tous les cinq ans chez les adultes de plus de 40 ans sans maladie cardiovasculaire, hypercholestérolémie familiale ou diabète, et sans traitement antihypertenseur ou hypolipémiant :

- tous les cinq ans si RCV < 10 % ;
- tous les un à cinq ans, en fonction du contexte clinique, si 10 % ≤ RCV < 20 %.

Recommandations canadiennes (CCS)

Il est recommandé d'utiliser le Score de Framingham « modifié » chez les hommes de 40 à 75 ans et chez les femmes de 50 à 75 ans pour évaluer le risque cardiovasculaire à dix ans (17). Celui-ci peut être « modifié » (*i.e.* score de risque doublé) en cas d'antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce (si hommes < 55 ans et femmes < 65 ans chez des parents du premier degré).

Le Score de Framingham modifié garde la même stratification du risque à dix ans que le Score de Framingham original :

- bas risque < 10 % ;
- risque intermédiaire entre 10 et 19 % ;
- haut risque ≥ 20 %.

Sont également considérés à haut risque cardiovasculaire les sujets ayant :

- une athérosclérose clinique ;
- un anévrisme de l'aorte abdominale ;
- un diabète :
  - depuis plus de 15 ans et âgés de plus de 30 ans,
  - et âgés de plus de 40 ans,
  - et une maladie microvasculaire, une insuffisance rénale chronique, ou une hypertension.

Le risque évalué tous les trois à cinq ans en cas de risque inférieur à 5 %, ou tous les ans si le risque est supérieur ou égal à 5 %. Une évaluation du risque peut aussi être réalisée en cas de modification de facteur de risque. Les sujets jeunes, avec au moins un facteur de risque de maladie cardiovasculaire précoce, peuvent également bénéficier d'une évaluation du risque pour les motiver à améliorer leur mode de vie.

Il est recommandé de calculer et discuter de l' « âge cardiovasculaire » du patient pour augmenter, par la motivation de l'individu, les chances d'atteindre les objectifs de concentrations de lipides et de traiter l'hypertension mal contrôlée.

Recommandations de BC*Guidelines.ca*

Il est recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire avec le Score de Framingham chez (18) :

- tous les hommes asymptomatiques d'âge ≥ 40 ans et les femmes d'âge ≥ 50 ans ;
- tous les patients avec maladies liées au risque cardiovasculaire (ex. : hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale chronique) ;
- tous les patients avec antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce (hommes < 55 ans et femmes < 65 ans chez des parents du premier degré).

Le Score de Framingham définit arbitrairement les niveaux de risque cardiovasculaire suivants à dix ans :

- bas risque < 10 % ;
- risque intermédiaire ≥ 10 % et < 19 % ;
- haut risque ≥ 20 %.

Ces groupes sont une convenance arbitraire, non une stratification scientifiquement validée.

Un patient peut être réévalué tous les un à cinq ans en fonction de son risque initial ou de modification significative des facteurs de risque :

- tous les cinq ans pour les patients à bas risque ;
- tous les trois à cinq ans pour les patients à risque intermédiaire ;
- tous les un à trois ans pour les patients à haut risque.

Recommandations du *Toward Optimized Practice* (TOP)

Les recommandations du TOP (*Toward Optimized Practice*) endossées par le Collège des médecins de famille du Canada (19, 20) recommandent l'utilisation d'un outil de calcul du risque cardiovasculaire, tel que Framingham, à chaque fois qu'une exploration d'une anomalie lipidique est réalisée.

Il est inutile d'évaluer le risque en cas de maladie cardiovasculaire préexistante car ces patients sont considérés à haut-risque.

L'estimation du risque cardiovasculaire global, comprenant une estimation du risque par un calculateur de risque et une exploration d'une anomalie lipidique, ne doit pas être répétée avant cinq ans, si le patient n'est pas traité par hypocholestérolémiant. Le dépistage du risque cardiovasculaire peut être réalisé plus tôt si un facteur de risque apparaît entretemps.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Une évaluation du risque cardiovasculaire global avec le Score de Framingham est recommandée pour prédire le risque d'événement cardiovasculaire dans les cinq ans, chez les adultes âgés de plus entre 45 et 74 ans, sans maladie cardiovasculaire connue, ni à haut risque cliniquement déterminé (21).

Il en est de même pour les sujets au-delà de 74 ans, avec un calcul du risque réalisé en utilisant l'âge de 74 ans. Bien que le Score de Framingham puisse sous-estimer le risque dans cette population, les données suggèrent que cette approche apporte une estimation du risque cardiovasculaire minimal.

Les différentes catégories de risque cardiovasculaire global sont à cinq ans :

- bas risque : < 10 % ;
- risque intermédiaire : entre 10 et 15 % ;
- haut risque : > 15 %.

La fréquence des évaluations du risque cardiovasculaire global varie en fonction du niveau de risque initial :

- bas risque : tous les deux ans ;
- risque intermédiaire : entre six et 12 mois ;
- haut risque : selon le contexte clinique.

Les sujets ayant une des maladies suivantes ne requièrent pas d'estimation du risque cardiovasculaire global par le Score de de Framingham, car déjà connus pour être à haut risque cliniquement déterminé :

- diabète et âge > 60 ans ;
- diabète avec microalbuminurie (> 20 µg/min ou rapport albuminurie/créatinine urinaire > 2,5 mg/mmol pour les hommes et 3,5 mg/mmol pour les femmes) ;
- insuffisance rénale chronique modérée à sévère (protéinurie persistante ou débit de filtration glomérulaire < 45 mL/min/1,73 m²) ;
- un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale ;
- pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg ;
- cholestérol total sérique > 7,5 mmol/L.

Recommandations néo-zélandaises

Le risque cardiovasculaire global est estimé par le Score de Framingham adapté pour la Nouvelle Zélande (22), qui prédit à cinq ans le risque à la fois chez les personnes asymptomatiques sans facteur de risque connu (à partir de 45 ans chez l'homme et 55 ans chez la femme), mais aussi chez les sujets à risque ou antécédent cardiovasculaire connu ou à haut risque d'avoir un diabète (à partir de 35 chez l'homme et 45 ans chez la femme).

Les différents niveaux de risque sont :

- bas risque : < 10 % ;
- risque intermédiaire : 10 à 15 % ;
- haut risque : > 15 à 20 % ;
- très haut risque : > 20 %.

Les sujets suivants sont classés à très haut risque cardiovasculaire du fait de leur maladie :

- antécédent d'événement cardiovasculaire : angor, infarctus du myocarde, intervention coronaire percutanée, pontage aorto-coronarien, accident ischémique transitoire, accident ischémique cérébral, maladie vasculaire périphérique ;
- certains troubles héréditaires du métabolisme lipidique : hypercholestérolémie familiale, déficit familial en Apo B, hyperlipidémie familiale combinée ;
- néphropathie diabétique (rapport albumine/créatinine de 30 mg/mmol ou albuminurie de 200 mg/ml) ;
- diabète avec insuffisance rénale chronique (DFG ≤ 60 ml/min/1,73 m²).

La fréquence des évaluations du risque cardiovasculaire global à cinq ans varie en fonction du niveau de risque initial :

- RCV < 5 % : tous les dix ans ;
- RCV < 10 % : tous les cinq à dix ans ;
- 10 % ≤ RCV ≤ 20 % : selon le contexte clinique, avec une attention plus forte pour les patients à plus haut RCV ; si patient non traité, tous les deux ans si 10 % ≤ RCV ≤ 15 % et tous les ans si 15 % ≤ RCV ≤ 20 % ;
- RCV > 20 % : tous les ans ou selon le contexte clinique ;
- MCV avérée : dans un premier temps à trois mois, puis selon le contexte clinique.

► Autres publications

La multiplicité des critères considérés par chacun des outils d'évaluation de risque (scores) existants rend leur comparaison difficile, voire impossible (29). Néanmoins, quelques scores ont été évalués sur la population française. Il est à noter que la dernière version de l'outil d'évaluation du RCV de l'AHA/ACC, le *Pooled Cohort Equations* (27), n'a pas fait l'objet d'une tentative de validation externe sur la population française.

Types de critères considérés par les outils d'évaluation du risque cardiovasculaire

Les outils d'évaluation du risque cardiovasculaire évaluent soit le risque cardiovasculaire fatal et non-fatal (mortalité et morbidité), soit uniquement le risque cardiovasculaire fatal (mortalité).

A la différence des outils qui estiment la morbi-mortalité cardiovasculaire en considérant de nombreux critères de morbidité cardiovasculaire, le *Pooled Cohort Equations* permet de se focaliser sur des critères cliniquement pertinents (critères « durs ») des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde mortel ou non mortel, ou accident vasculaire cérébral mortel ou non mortel) (2, 27).

Un outil tel que SCORE, centré uniquement sur la mortalité cardiovasculaire, permet de (26) :

- avoir un critère « dur » et reproductible : le décès ; un événement non-fatal est variable et dépend des définitions, des critères diagnostiques et des tests diagnostiques, pouvant varier dans le temps ;
- réaliser une recalibration précise pour les autres pays et cultures afin de s'ajuster aux tendances locales de prévalence de mortalité et de facteurs de risque.

Validation des outils d'évaluation du risque cardiovasculaire sur la population française

Le premier outil d'évaluation du risque cardiovasculaire validé au moins partiellement avec des données françaises est SCORE, mais sur une population française uniquement masculine âgée de 43 à 53 ans (Étude prospective parisienne, n = 7 337) (23).

L'outil de l'équation de Framingham dans sa version de 1998 (validé sur la population nord-américaine), et l'outil PROCAM dans sa version de 2002 (validé sur la population allemande masculine) ont été testés sur une population française masculine âgée de 50 à 59 ans (étude de cohorte PRIME, n = 7 359) (30). Le nombre des événements coronariens prédits par le score de Framingham et le score PROCAM étaient surestimés d'un rapport de 2,53 et de 2,76 respectivement en comparaison avec les événements observés. De plus, leur capacité à discriminer à cinq ans les individus à haut risque des individus à bas risque est modeste, avec un index C = 0,68 pour le score de Framingham et un index C = 0,64 pour le score PROCAM.

Une comparaison de l'outil de l'équation de Framingham et de SCORE a été réalisée sur une modélisation de la population française, dans une fourchette d'âge de 35 à 64 ans (31). Le score de Framingham a surestimé les incidences des décès cardiovasculaires d'un rapport de 1,48 chez les hommes et de 1,27 chez les femmes, alors que SCORE les sous-estimait d'un rapport de 0,94 et 0,85 respectivement. La capacité de discrimination de ces outils n'a pas été évaluée dans cette étude.

La version de 2008 de l'outil de l'équation de Framingham, après avoir été calibrée sur une population française masculine âgée de 50 à 59 ans (cohorte PRIME, n = 7 259) (32), permet d'estimer précisément le nombre d'événements coronariens et cérébrovasculaires dans la population française (rapport événements prédits/observés = 0,99 ; test de Chi^2 de Hosmer-Lemeshow non significatif). Cependant, sa capacité à discriminer les individus à haut risque des individus à bas risque reste modeste (index C = 0,67).

Enfin, une étude récente a évalué l'outil SCORE sur la population française, à partir des données issues de 6 915 participants âgés de 35 à 64 ans, provenant de la cohorte MONICA et d'une cohorte de patients d'un Service de cardiologie préventive (33). L'incidence à dix ans des décès cardiovasculaires prédite par l'outil SCORE était de 0,97 %, non différente de l'incidence observée : 1,05 % ; IC95% : 0,81 - 1,37. Ceci correspond à une sous-estimation globale d'un rapport de 0,92 (soit - 8 %) de l'incidence des décès cardiovasculaires, de façon non significative. Plus en détails, une sous-estimation de cette incidence apparaît chez les sujets du groupe 35-44 ans (0,25 % *vs* 0,41 %, soit un écart de - 39 %), ainsi qu'une surestimation chez les sujets du groupe 45-54 ans (0,90 % *vs* 0,61 %, soit un écart de + 48 %) même si ces différences ne sont pas statistiquement significatives, alors que l'estimation est meilleure chez les 55-64 ans (2,40 % *vs* 2,14 %, soit un écart de + 12 %). De plus, le risque est surestimé lorsqu'il est compris entre 2 et 2,9 %, (0,60 % [IC 95% : 0,23 ; 1,60] vs 2,41 %), et plus globalement paraît surestimé lorsqu'il est modéré (≥ 1 % et < 5 %) ou haut (≥ 5 % et < 10 %), mais de façon non statistiquement significative. Néanmoins, l'estimation est meilleure chez les sujets à bas risque (< 1 %) : (0,42 % vs 0,38%), mais aussi chez les sujets à très haut risque (≥ 10 %). D'autre part, l'outil SCORE a montré une bonne capacité de discrimination entre les sujets à haut risque (≥ 5 %) et les sujets à risque bas ou modéré, avec un index C = 0,79 (0,73 - 0,85).

Enfin, en ce qui concerne le sujet âgé de plus de 65 ans, une étude a évalué la validité externe du score de Framingham chez 6 913 français issus de la cohorte 3C pour la prédiction du risque d'AVC à 6 ans (34). L'outil de Framingham recalibré sur les données de la cohorte 3C ne surestime pas le risque d'AVC chez l'homme et la femme, contrairement au score de Framingham original. Néanmoins, sa capacité à discriminer les individus à haut risque des individus à bas risque est modeste, avec un index C = 0,67 pour les hommes et 0,70 pour les femmes.

Conclusion

Bien que l'outil SCORE soit imparfait, il est le plus adapté à la population française parmi les différents outils existants pour une estimation du RCV. Le groupe de travail a donc choisi l'outil SCORE pour une aide à l'évaluation du RCV par le médecin chez le sujet de 40 à 65 ans, ainsi que les tables de risque relatif chez le sujet jeune.

1.1.3 Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique

► Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Le bilan lipidique doit être fait après 12 heures de jeûne (1). En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable. Le bilan en première intention doit consister en une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comportant la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-C par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/L (4,6 mmol/L) :

- LDL-cholestérol (g/L) = cholestérol total (g/L) – HDL-cholestérol (g/L) – triglycérides (g/L) ÷ 5 ;
- LDL-cholestérol (mmol/L) = cholestérol total (mmol/L) – HDL-cholestérol (mmol/L) – triglycérides (mmol/L) ÷ 2,2.

En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement cardiovasculaire ou d'une augmentation du poids, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les cinq ans n'est pas justifiée. En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée.

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

La réalisation d'un bilan lipidique est nécessaire lors de l'évaluation initiale pour disposer d'une appréciation du niveau de risque individuel (4).

Le dosage de LDL-C est nécessaire pour disposer de repères permettant de situer le sujet à risque par rapport aux niveaux observés lors des essais de prévention cardiovasculaire à l'inclusion et sous traitement.

Il est possible d'effectuer un bilan lipidique non à jeun lorsque le praticien l'estime nécessaire en situation de dépistage.

Bien que le HDL-cholestérol soit remis en cause comme facteur causal de protection cardiovasculaire, son dosage plasmatique fournit un puissant marqueur de risque cardiovasculaire.

Le dosage du cholestérol non lié aux HDL (non-HDL-C = cholestérol total – HDL-cholestérol) peut être utilisé en situation d'hypertriglycéridémie ; il prend en compte les remnants, ne nécessite pas de dosage de LDL-C et sa valeur se situe 0,3 g/L (0,77 mmol/L) au-dessus des concentrations de LDL-C.

Le dosage de la concentration plasmatique de l'apolipoprotéine B (apoB) n'apporte pas d'avantage substantiel dans l'estimation du risque cardiovasculaire. Le dosage de la lipoprotéine (a) [Lp(a)] ne doit pas être réalisé de façon systématique.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Il est recommandé de doser les concentrations de CT, LDL-C et HDL-C dans le cadre de l'évaluation du RCV et de la caractérisation de la dyslipidémie ; le dosage des TG apporte également une information sur le risque (3).

Le non-HDL-C et l'apoB sont recommandés comme des marqueurs de risque alternatifs, particulièrement en cas d'hyperlipidémie mixte, de diabète, de syndrome métabolique et d'insuffisance rénale chronique.

Le prélèvement de sang doit être fait après 12 heures de jeûne si possible, même si cela est seulement obligatoire pour doser les TG, qui sont par ailleurs nécessaires pour le calcul de LDL-C par la méthode de Friedewald.

Bien que la méthode de Friedewald soit toujours largement utilisée malgré ses limites (approximation du fait de la complexité de la formule, nécessité de TG < 4 g/L, obligation de prélèvement à jeun), une méthode directe de dosage du LDL-C est recommandée lorsqu'elle est disponible car elle est réalisée en une seule étape et n'est pas autant sensible aux variations de concentrations de TG.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Il est préférable de réaliser à jeun l'exploration d'une anomalie lipidique (2).

Chez les sujets non à jeun :

- un non-HDL-C ≥ 2,2 g/L peut révéler une hypercholestérolémie génétique qui nécessite une évaluation complémentaire, ou une étiologie secondaire ;
- si TG ≥ 5 g/L, une exploration d'une anomalie lipidique est nécessaire.

Recommandations de la NLA

Il est recommandé de réaliser au moins tous les cinq ans un bilan lipidique, à jeun ou non à jeun, incluant au moins le cholestérol total et le HDL-C (28).

Il est recommandé de considérer conjointement les concentrations de lipoprotéines et les autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse pour évaluer les stratégies et objectifs thérapeutiques.

Si le non-HDL-C et le LDL-C sont dans la fourchette souhaitable, il est recommandé de réaliser le bilan lipidique et une estimation du RCV tous les cinq ans, ou plus tôt selon le jugement clinique.

Il est recommandé d'insister sur les recommandations de santé publique vis-à-vis du mode de vie chez les sujets qui ont des concentrations de cholestérol athérogène normales.

Recommandations du NICE

Il est recommandé de mesurer le cholestérol total et le HDL-C pour estimer au mieux le risque cardiovasculaire (15).

En prévention primaire de la MCV, il est recommandé de réaliser une exploration d'anomalie lipidique comprenant la mesure du CT, HDL-C, non-HDL-C et TG. Il n'est pas nécessaire de recueillir l'échantillon à jeun.

Recommandations du SIGN

Pour des raisons pratiques, il est recommandé de mesurer le cholestérol total et le HDL-C sur un échantillon de sang non à jeun dans le cadre de l'estimation du RCV (16). Une estimation précise du LDL-C requiert que l'exploration d'une anomalie lipidique soit réalisée sur un prélèvement à jeun.

Chez les patients traités par hypolipémiant, les résultats des dernières analyses avant le traitement doivent être utilisés pour estimer le RCV.

Recommandations canadiennes (CCS)

Il est recommandé de réaliser une exploration d'une anomalie lipidique (LDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C), de mesurer la glycémie et le débit de filtration glomérulaire. En cas de risque intermédiaire (10 % < FRS < 19 %) ou de risque modérément bas (5 % < FRS < 9 %), un dosage de l'apo-B peut être réalisé, ainsi que le rapport albumine/créatinine (si DFG < 60 ml/min/1,73 m², hypertension, diabète) (17).

Recommandations de BC*Guidelines.ca*

L'exploration d'une anomalie lipidique est réalisée en prévention primaire dans le cadre de l'estimation du RCV, ou bien de sa réévaluation tous les un à cinq ans en fonction du risque initial ou de modification significative des facteurs de risque (cf. § Estimation du risque cardiovasculaire) (18). Elle consiste en une analyse à jeun (huit à dix heures) des paramètres biologiques suivants : CT, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, TG et éventuellement le ratio CT/HDL-C.

Recommandations du *Toward Optimized Practice* (TOP)

Les recommandations du TOP (*Toward Optimized Practice*) endossées par le Collège des médecins de famille du Canada indiquent que le dosage des lipides peut être réalisé à jeun ou non à jeun pour estimer le RCV (19, 20). En effet les résultats des analyses obtenus montrent des différences minimes entre les deux méthodes, et les concentrations de HDL et LDL non à jeun sont corrélées aux événements cardiovasculaires. De plus, un prélèvement non à jeun améliore l'observance à l'examen.

L'exploration d'une anomalie lipidique peut être réalisée au plus tous les cinq ans chez les sujets non traités par hypolipémiant. En effet, d'une part, les taux de lipides varient essentiellement à court terme et de façon minime à long terme, d'autre part, le profil lipidique ne constitue qu'une variable dans la détermination du risque global de MCV ; il reste donc pertinent pendant de nombreuses années.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Il est recommandé de réaliser une exploration d'une anomalie lipidique sur un prélèvement à jeun pour mesurer le CT, LDL-C, HDL-C non HDL-C et le rapport CT/HDL (21). En l'absence d'échantillon à jeun, un rapport CT/HDL peut être calculé pour une estimation initiale du RCV ; cependant, la décision de traiter devra être faite sur la base de concentrations de lipides à jeun.

Chez les sujets à bas RCV, les résultats de l'analyse sanguine peuvent être utilisés dans les cinq ans pour actualiser le risque cardiovasculaire global, sauf raison motivée.

Recommandations néo-zélandaises

Un simple rapport CT/HDL à partir d'un échantillon non à jeun est utilisé pour calculer le risque cardiovasculaire (22). Une exploration d'une anomalie lipidique, que ce soit non à jeun ou à jeun, n'est pas nécessaire pour estimer le risque cardiovasculaire.

Si le CT ou le rapport CT/HDL est au-dessus de 8 mmol/L, l'analyse doit être répétée.

Une dyslipidémie d'origine génétique (hypercholestérolémie familiale) est possible si CT ≥ 8 mmol/L ou en cas de multiples antécédents familiaux de maladie coronaire précoce.

Il est raisonnable d'utiliser les valeurs de CT et HDL-C non à jeun des mesures qui ont été enregistrés au cours des cinq années précédentes, si l'état de santé de la personne n'a pas changé significativement. Plus le niveau de risque établi initialement est élevé, plus il est important de réaliser une estimation actualisée.

1.2 Modalités de la prise en charge

Au-delà de la prise en charge de la dyslipidémie, il est nécessaire de prendre en charge les autres facteurs de risque cardiovasculaire ou comorbidités (ex. : diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique) dans tous les groupes de risque cardiovasculaire (2, 18).

1.2.1 Seuils d'intervention et objectifs thérapeutiques

► Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire

Ce chapitre ne concerne que la prévention primaire car un traitement hypolipémiant est systématiquement indiqué en prévention secondaire, afin de contribuer à la prévention des récidives d'événements cardiovasculaires (7).

Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Les hyperlipidémies secondaires (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, cholestase...) ou iatrogènes (corticoïdes, contraception œstro-progestative, rétinoïdes, antirétroviraux...) ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants, sans traiter la maladie causale ou arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible (1).

Chez tout sujet ayant un LDL-C > 1,60 g/L (4,1 mmol/L), ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au-delà de trois mois d'un régime diététique bien conduit, une thérapeutique médicamenteuse, visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL-C, doit être instituée, en complément du traitement diététique.

Sujet âgé

Chez les patients âgés de 70 à 80 ans, les mêmes règles de prise en charge s'appliquent en prévention secondaire que chez les sujets plus jeunes.

Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, les critères permettant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :

- le cumul de facteurs de risque ;
- l'absence de pathologie non cardiovasculaire réduisant notablement l'espérance de vie ;
- une bonne tolérance du traitement.

Il n'est pas recommandé de débuter un traitement en prévention primaire après 80 ans.

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Des mesures diététiques sont préconisées chez tous les patients sauf ceux ayant un LDL-C inférieur à 1,3 g/L (3,4 mmol/L) et un RCV faible (SCORE < 1 %), ou lorsque la triglycéridémie est supérieure à 1,5 g/L (1,7 mmol/L) (4).

Les seuils de déclenchement ou d'intensification de traitement sont confondus avec les cibles de concentrations de LDL-C à atteindre (cf. *infra* dans le chapitre « Définition des objectifs thérapeutiques »).

Recommandations européennes (ESC/EAS)

La possibilité d'une hypercholestérolémie secondaire à une autre cause ou maladie doit être envisagée avant de débuter un traitement (ex. : hypothyroïdie, syndrome néphrotique, grossesse, syndrome de Cushing, anorexie mentale, traitement immunosuppresseur, corticoïdes).

La stratégie thérapeutique en prévention primaire varie en fonction du RCV global et de la concentration en LDL-C (3).

Les interventions thérapeutiques (modification du mode de vie ou traitement médicamenteux) suivantes sont recommandées en 2011 (3), et ajustées dans l'actualisation de 2016 (24) :

- chez les sujets à risque faible (SCORE < 1 %) :
  - avec un LDL-C ≥1,9 g/L ou 4,9 mmol/L, envisager un traitement hypolipémiant si l'hyperLDLémie reste incontrôlée malgré une modification du mode de vie ;
  - avec 1,0 g/L ≤ LDL-C <1,9 g/L, seule une modification du mode de vie est recommandée alors qu'aucune intervention n'est recommandée en 2016 (24) ;
- chez les sujets à risque modéré (1 ≤ SCORE < 5 %) :
  - avec un LDL-C >1,0 g/L ou 2,5 mmol/L, prescrire un traitement hypolipémiant si l'hyperLDLémie reste incontrôlée malgré une modification du mode de vie ;
  - avec 1,0 g/L < LDL-C, seule une modification du mode de vie est recommandée alors qu'aucune intervention n'est recommandée en 2016 (24) ;
- chez les sujets à risque élevé (5 ≤ SCORE < 10 %) :
  - avec un LDL-C ≥ 1,0 g/L ou 2,5 mmol/L, prescrire immédiatement un traitement hypolipémiant en association avec une modification du mode de vie ;
  - avec un LDL-C < 1,0 g/L ou 2,5 mmol/L, modifier le mode de vie et envisager un traitement hypolipémiant ; en cas d'infarctus du myocarde, envisager une statine indépendamment de la concentration de LDL-C ;
  - avec 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L ≤ LDL-C < 1,0 g/L ou 2,5 mmol/L, selon l'actualisation des recommandations de 2016, envisager un traitement hypolipémiant si l'hyperLDLémie reste incontrôlée malgré une modification du mode de vie ;
  - avec un LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, aucune intervention n'est recommandée en 2016 (24) ;
- chez les sujets à risque très élevé (SCORE ≥ 10 %) :
  - avec un LDL-C ≥ 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, prescrire immédiatement un traitement hypolipémiant ;
  - avec un LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, envisager un traitement hypolipémiant ; en cas d'infarctus du myocarde, envisager une statine indépendamment de la concentration de LDL-C.

Un traitement par statine peut être envisagé chez le sujet âgé en prévention primaire, particulièrement en présence d'au moins un facteur de risque en plus de l'âge.

Les conditions d'intervention médicamenteuse chez les patients diabétiques sont présentées dans le chapitre 1.3.1 Diabète.

Recommandations européennes (ESC et autres sociétés)

Les recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires en 2012 (26) sont identiques aux recommandations européennes sur la prise en charge des dyslipidémies en 2011 (3) en matière de seuils d'intervention thérapeutique (modification du mode de vie ou traitement médicamenteux), selon le RCV global et la concentration de LDL-C.

Là où la dernière version des recommmantions européennes sur la prise en charge des dyslipidémies en 2016 (24) ne préconisent aucune intervention thérapeutique, la dernière version des recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (25) recommandent une modification du mode de vie :

- chez les sujets à risque faible (SCORE < 1 %) avec LDL-C <1,9 g/L, et même jusqu'à des valeurs de LDL-C < 0,7 g/L ;
- chez les sujets à risque modéré (1 ≤ SCORE < 5 %) avec LDL-C <1,0 g/L, et même jusqu'à des valeurs de LDL-C < 0,7 g/L ;
- chez les sujets à risque élevé (5 ≤ SCORE < 10 %) avec LDL-C < 0,7 g/L.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Il est recommandé d'exclure des causes secondaires d'hyperlipidémie (régimes, médicaments, maladies, troubles métaboliques) (2).

Des habitudes de mode de vie saines pour le cœur sont la base de la prévention du risque cardiovasculaire.

Les propositions pour initier un traitement par statines en prévention primaire sont les suivantes :

- sujets à partir de 21 ans, ayant une hypercholestérolémie primaire avec un LDL-C ≥ 1,9 g/L : un traitement par statine est recommandé sans estimation du RCV à dix ans et en l'absence de cause secondaire ;
- patients diabétiques :
  - de 40 à 75 ans avec un LDL-C compris entre 0,70 et 1,89 g/L : un traitement par statine est recommandé ;
  - avant 40 ans, après 75 ans, ou si LDL-C < 0,7 g/L : il convient de considérer le rapport bénéfices/risques et les préférences du patient avant de décider l'initiation, le maintien ou l'intensification d'un traitement par statine ;
- sujets non diabétiques de 40 à 75 ans avec un LDL-C compris entre 0,70 et 1,89 g/L :
  - ayant un RCV ≥ 7,5 % à dix ans ; un traitement par statine est recommandé ;
  - ayant un RCV estimé entre 5 et < 7,5 % : il est raisonnable d'envisager une statine.

Avant de décider de l'initiation du traitement, il convient de discuter avec le patient du rapport bénéfices/risques du traitement et des préférences du patient.

- sujets avec un LDL-C < 1,9 g/L et < 40 ans ou > 75 ans, ou RCV < 5 % à dix ans : un traitement par statine peut être envisagé chez certains sujets, notamment si LDL-C ≥ 1,6 g/L ou antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce (avant 55 ans chez un parent du 1er degré de sexe masculin, ou avant 65 ans chez un parent du 1er degré de sexe féminin).

Recommandations de la NLA (National Lipid Association)

Chez les patients à très haut risque, un traitement médicamenteux est recommandé en cas de concentrations de cholestérol athérogène au-dessus des objectifs (non-HDL < 1 g/L et LDL-C < 0,7 g/L) (28).

Pour les patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse ou diabète, il est recommandé d'envisager d'utiliser un traitement par statine d'intensité modérée ou élevée, indépendamment des concentrations initiales de cholestérol athérogène.

Chez les patients à haut risque, il est recommandé d'envisager un traitement médicamenteux en cas de concentrations de cholestérol athérogène au-dessus de l'objectif (non-HDL < 1,3 g/L et LDL-C < 1 g/L) après instauration des modifications du mode de vie.

Chez certains patients à haut risque, le traitement médicamenteux peut être instauré concomitamment aux modifications du mode de vie (ex. : ceux qui ont peu de chance d'atteindre les concentrations cibles sans traitement médicamenteux ou avec diabète et zéro à un autre facteur majeur de RCV).

Chez les patients à risque modéré, il est recommandé d'envisager un traitement médicamenteux en cas de valeurs supérieures d'au moins 0,3 g/L aux concentrations cibles (non-HDL < 1,3 g/L et LDL-C < 1 g/L) après l'instauration des modifications du mode de vie.

Chez les patients à bas risque, les modifications du mode de vie sont la principale modalité de prise en charge, mais une pharmacothérapie peut être envisagée si 1,9 g/L ≤ non-HDL-C < 2,2 g/L (1,6 g/L ≤ LDL-C <1,9 g/L).

Sujet âgé

Les stratégies de prévention primaire chez les sujets âgés de 65 à 79 ans devraient être identiques à celles du sujet adulte (35).

Chez les patients âgés de 65 à 79 ans avec maladie cardiovasculaire ou diabète, il est recommandé d'envisager un traitement par statine d'intensité modérée à élevée après un examen minutieux du rapport bénéfice-risque.

Chez les patients en prévention secondaire à partir de 80 ans, il est recommandé d'envisager un traitement par statine d'intensité modérée sur la base d'une discussion avec le patient des risques et bénéfices d'un tel traitement.

Les calculateurs de risque tels que le calculateur *Pooled Cohort Equation* de l'ACC/AHA ou le calculateur Framingham de l'ATP III peuvent être utilisés pour certaines personnes âgées avec un facteur de risque supplémentaire pour mieux évaluer le risque, en utilisant les seuils de risque élevé de ≥ 15 % de risque à dix ans pour les événements cardiovasculaires durs (IM, AVC, ou mort d'origine coronarienne ou cérébrovasculaire) avec le *Pooled Cohort Equation*, et ≥ 10 % de risque pour les événements coronariens durs (IM ou mort coronarienne) avec le calculateur Framingham de l'ATP III. Cependant, l'utilisation de ces calculateurs de risque chez les sujets âgés a plusieurs limites, étant donné que l'âge avancé est souvent le facteur principal d'augmentation du RCV, et ceci peut résulter en un sur-traitement d'individus âgés à bas risque.

Il est recommandé d'avoir une discussion avec les patients plus âgés qui pourraient être traités par statine en prévention primaire sur les risques et les bénéfices du traitement par statine afin qu'ils puissent prendre une décision au sujet de la prise de statines sur le long terme.

En prévention primaire, si le patient âgé est incapable d'atteindre les objectifs de cholestérol athérogène après un essai de trois à six mois minimum de modification du mode de vie, il est recommandé de discuter les avantages et les inconvénients du traitement médicamenteux et, si possible, de prescrire un traitement par statine d'intensité modérée, en particulier pour les patients avec un ou plusieurs facteurs de RCV en dehors de l'âge, avec un risque dépassant le seuil de risque élevé en utilisant le calculateur *Pooled Cohort Equation* de l'ACC/AHA ou le calculateur Framingham de l'ATP III.

Le score CAC peut être utile pour évaluer davantage les risques chez les patients âgés pour lesquels des questions demeurent quant à une éventuelle prescription d'un traitement médicamenteux.

En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'envisager l'utilisation d'un protocole alternatif du traitement par statine tel qu'un traitement par statine de faible intensité ou un traitement par statine d'intensité modérée non quotidien, une association d'une statine à faible dose à l'ézétimibe, une résine chélatrice d'acides biliaires, ou l'acide nicotinique[5], ou une monothérapie autre qu'une statine (ex. : ézétimibe ou résine chélatrice d'acides biliaires) ou leur association, avec un objectif d'au moins 30 % de réduction du LDL-C.

Recommandations du NICE

Il est recommandé de proposer aux sujets d'évaluer leur RCV de nouveau après avoir essayé de modifier leur mode de vie dans le contexte d'une prévention primaire (15).

En prévention primaire, un traitement par statine est recommandé chez :

- les sujets qui ont un RCV ≥ 10 % à dix ans ; ce traitement peut s'envisager chez les sujets après 85 ans ;
- les patients diabétiques de type 1 depuis plus de dix ans, ou avec néphropathie avérée ou d'autres facteurs de RCV ;
- les patients diabétiques de type 2 avec un RCV ≥ 10 % à dix ans ;
- les patients en insuffisance rénale chronique.

Recommandations du SIGN

Les causes secondaires de dyslipidémie doivent être considérées et exclues avant de débuter un traitement hypolipémiant (16).

Il est recommandé de traiter par statine tous les adultes de plus de 40 ans avec un RCV ≥ 20 % à dix ans (sujets à haut RCV), après un échange d'informations sur les risques et les bénéfices entre le médecin et le patient.

Chez les sujets avec 10 % ≤ RCV < 20 %, un traitement est recommandé chez les sujets avec un niveau de facteur de risque extrême tel que CT > 8 mmol/L.

En prévention primaire, les modifications du mode de vie doivent être encouragées pour réduire les concentrations de cholestérol indépendamment de la nécessité d'un traitement pharmacologique. Il est recommandé de prescrire un traitement pharmacologique :

- simultanément aux conseils hygiéno-diététiques en cas de RCV ≥ 20 % ;
- trois à six mois après les conseils hygiéno-diététiques si 10 % ≤ RCV < 20 %.

Recommandations canadiennes (CCS)

Un traitement hypolipémiant est recommandé chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (< 10 %) avec LDL-C ≥ 5 mmol/L ou en cas d'hypercholestérolémie familiale (17).

Un traitement hypolipémiant est recommandé chez les sujets à risque cardiovasculaire intermédiaire (10 et 19 %) avec LDL-C ≥ 3,5 mmol/L. Si LDL-C < 3,5 mmol/L, un traitement hypolipémiant est à envisager si apoB ≥ 1,2 g/L ou non-HDL-C ≥ 4,3 mmol/L.

Recommandations de BCGuidelines.ca

Les sujets qui ont une hypercholestérolémie lors de leur première estimation du risque cardiovasculaire peuvent être suivis par la mesure du non-HDL-C ou de l'apoB dans les quatre à six mois pour évaluer l'impact de la prise en charge hygiéno-diététique (18). Si l'hypercholestérolémie est toujours présente, alors un traitement médicamenteux peut être envisagé.

Les concentrations de lipides qui peuvent être considérées comme élevées par rapport au niveau de risque d'un patient sont :

- chez le patient à haut risque : LDL-C > 2,0 mmol/L, non-HDL-C > 2,6 mmol/L et apoB > 0,8 g/L ;
- chez le patient à risque intermédiaire : LDL-C > 3,5 mmol/L, non-HDL-C > 4,3 mmol/L et apoB > 1,05 g/L ;
- chez le patient à bas risque : LDL-C > 5,0 mmol/L et apoB > 1,25 g/L.

La décision de débuter un traitement par statine ne devrait pas reposer sur la seule base des concentrations de lipides. Il est recommandé d'entamer une discussion avec le patient sur le rapport bénéfices/risques des statines.

Recommandations du Toward Optimized Practice (TOP)

En prévention primaire, il est recommandé d'envisager une discussion avec les patients sur les bénéfices et les risques d'un traitement par statine à intensité modérée ou élevée en fonction des risques individuels de la personne (19, 20).

Pour les patients dont le risque de MCV à 10 ans est < 10 %, une répétition de la mesure des lipides dans cinq ans accompagnée d'une estimation du risque est recommandée.

Il est recommandé d'envisager avec les patients dont le risque de MCV à dix ans est de 10 à 19 % une discussion sur l'initiation d'un traitement par statine.

Il est recommandé de discuter sur l'initiation d'un traitement par statine avec les patients dont le risque de MCV à 10 ans est ≥ 20 %.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Les causes secondaires traitables de dyslipidémie doivent être considérées avant de commencer un traitement hypolipémiant (21).

Il est recommandé de traiter les sujets à haut RCV par médicament hypolipémiant en plus des modifications du mode de vie.

Chez les sujets à RCV modéré, un traitement hypolipémiant n'est habituellement pas recommandé mais peut être envisagé si trois à six mois de modifications du mode de vie n'ont pas réduit le RCV de l'individu.

Un traitement hypolipémiant n'est habituellement pas recommandé chez les adultes à bas risque cardiovasculaire.

Chez les sujets âgés au-delà de 74 ans, la décision de débuter un traitement devrait être fondée sur le jugement clinique prenant en compte :

- les bénéfices et les risques probables du traitement ;
- l'espérance de vie, les comorbidités et la qualité de vie ;
- les valeurs personnelles.

Recommandations néo-zélandaises

Avant de débuter un traitement, il est important de considérer et d'exclure une cause principale traitable de dyslipidémie, telle qu'une alimentation riche en graisses saturées et une consommation excessive d'alcool, une hypothyroïdie, un diabète, une maladie hépatique, un syndrome néphrotique ou un traitement stéroïdien.

Chez les patients avec CT ≥ 8 mmol/L ou un rapport CT/HDL-C ≥ 8, un traitement hypolipémiant est habituellement recommandé quel que soit le risque cardiovasculaire global (22).

Chez les patients avec un RCV global entre 10 et 20 %, le rapport bénéfices/risques d'un traitement par statine est à prendre en considération.

Un traitement par statine est recommandé chez les patients avec un RCV > 20 %.

► Définition des objectifs thérapeutiques

Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

L'abaissement des concentrations sériques de LDL-C est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants et c'est à partir de ce paramètre simple à obtenir, qu'il a été décidé de définir les recommandations de dépistage et de prise en charge du patient dyslipidémique. Néanmoins, la prise en compte d'autres paramètres lipidiques, comme les concentrations du HDL-cholestérol et celles des triglycérides, est nécessaire, et des résultats d'essais de prévention en cours pourraient à l'avenir modifier la stratégie actuellement proposée.

Les objectifs thérapeutiques résultent d'un accord professionnel en l'absence d'essais de prévention comparant une cible thérapeutique à une autre (1). En fonction du nombre de facteurs de risque présents associés à la dyslipidémie, ces objectifs sont les suivants :

- en l'absence de facteur de risque, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 2,20 g/L (5,7 mmol/L) ;
- en présence d'un facteur de risque, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1,90 g/L (4,9 mmol/L) ;

- en présence de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1,60 g/L (4,1 mmol/L) ;
- en présence de plus de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1,30 g/L (3,4 mmol/L) ;
- en présence d'un haut risque cardiovasculaire : antécédents de maladie cardiovasculaire avérée, diabète de type 2 avec atteinte rénale ou ≥ deux facteurs de risque, risque ≥ 20 % de faire un événement coronarien dans les dix ans, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1 g/L (2,6 mmol/L).

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Même si aucun essai clinique en double aveugle n'a été conçu à grande échelle avec une stratégie de titration d'un traitement hypolipidémiant pour atteindre une cible de LDL-C, il est nécessaire de disposer de repères permettant de situer le sujet à risque par rapport aux niveaux observés lors des essais de prévention cardiovasculaire à l'inclusion et sous traitement (4).

Les objectifs de LDL-C en fonction du RCV sont pour :

- un RCV faible : LDL-C< 1,9 g/L (4,9 mmol/L) ; un traitement par statine est rarement justifié lors d'un faible RCV par manque d'efficience ;
- un RCV intermédiaire : LDL-C< 1,3 g/L (3,4 mmol/L) ; un traitement par statine est habituellement souhaitable dans cette situation ;
- un RCV élevé : LDL-C< 1,0g /L (2,6 mol/L) ;
- un RCV très élevé : LDL-C< 0,7g /L (1,8 mol/L), ou à défaut, une baisse de 50 % du LDL-C (considérée comme un compromis acceptable, mais RCV résiduel élevé).

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Les objectifs de traitement de la dyslipidémie sont principalement basés sur les résultats des essais cliniques sur les hypolipémiants, où le taux de LDL-C est quasi-systématiquement utilisé comme indicateur de la réponse au traitement. Par conséquent, le LDL-C reste le principal objectif de la thérapie dans la plupart des stratégies de prise en charge de la dyslipidémie (3).

Le CT peut être considéré comme objectif de traitement si l'analyse du LDL-C n'est pas disponible.

Les TG peuvent être dosés durant le traitement de dyslipidémies avec hypertriglycéridémie.

Le HDL-C n'est pas recommandé comme objectif de traitement.

Une approche pratique pour atteindre les objectifs de concentration de LDL-C est proposée. Cette approche nécessite une estimation de l'écart qui sépare la concentration initiale de LDL-C de l'objectif cible. Une fois cet écart déterminé, la réponse moyenne à une statine peut être déterminée par interpolation et correspond au pourcentage de réduction de LDL-C nécessaire pour atteindre l'objectif cible en fonction de la valeur initiale. Puis, il est possible d'identifier la statine permettant d'atteindre la cible en fonction de sa puissance à diminuer la concentration de LDL-C (cf. tableau et annexe 5.2).

Tableau. Pourcentage de réduction du LDL-C requis pour atteindre les objectifs cibles en fonction de la valeur de départ.

LDL-C initial		% de réduction pour atteindre le LDL-C cible		
mmol/L	≈ g/L	< 1,8 mmol/L (≈ 0,7 g/L)	< 2,5 mmol/L (≈ 1,0 g/L)	< 3,0 mmol/L (≈ 1,15 g/L)
> 6,2	> 2,40	> 70	> 60	> 55
5,2 – 6,2	2,0 – 2,4	65 – 70	50 – 60	40 – 55
4,4 – 5,2	1,7 – 2,0	60 – 65	40 – 50	30 – 45
3,9 – 4,4	1,5 – 1,7	55 – 60	35 – 40	25 – 30
3,4 – 3,9	1,3 – 1,5	45 – 55	25 – 35	10 – 25
2,9 – 3,4	1,1 – 1,3	35 – 45	10 – 25	< 10
2,3 – 2,9	0,9 – 1,1	22 – 35	< 10	–
1,8 – 2,3	0,7 0,9	< 22	–	–

Les objectifs thérapeutiques de concentrations en LDL-C recommandés en 2011 sont les suivants (3) :

- chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé (MCV avérée, diabète de type 2, diabète de type 1 avec atteinte des organes cibles (cf. chapitre 1.3.1 Diabète), insuffisance rénale chronique modérée à sévère (cf. chapitre 1.3.2 Insuffisance rénale chronique) ou un risque SCORE ≥ 10 %) : un objectif de LDL-C < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L) est recommandé et/ou ≥ 50 % de réduction du LDL-C lorsque la concentration cible ne peut être atteinte ;
- chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (un seul facteur de risque nettement élevé, un risque SCORE ≥ 5 % et < 10 %) : un objectif de LDL-C < 2,5 mmol/L (< 1,0 g/L) est à envisager ;
- chez les sujets à risque modéré (risque SCORE > 1 % et ≤ 5%) : un objectif de LDL-C < 3,0 mmol/L (< 1,15 g/L) est à envisager.

Aucun objectif de LDL-C n'est défini en 2011 pour les patients à RCV faible (3) ; néanmoins un seuil d'intervention à partir d'un LDL-C ≥ 1,9 g/L (≥ 4,9 mmol/L) est proposé (cf. § Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire). En 2016, la version actualisée des recommandations (24) a regroupé les sujets à RCV faible avec les sujets à RCV modéré ; ainsi chez les sujets à risque faible (risque SCORE < 1 %), un objectif de LDL-C < 3,0 mmol/L (< 1,15 g/L) est également à envisager.

Recommandations européennes (ESC et autres sociétés)

Les recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires recommandent en 2016 (25) comme en 2012 (26), les objectifs thérapeutiques suivants :

- chez les patients à risque CV faible à modéré : CT < 5 mmol/L (< 1,9 g/L environ) et LDL-C < 3,0 mmol/L (< 1,15 g/L environ) ;
- chez les patients à risque CV élevé : LDL-C < 2,5 mmol/L (< 1,0 g/L environ), ou une réduction ≥ 50 % du LDL-C si la concentration initiale est comprise entre 2,6 et 5,1 mmol/L (1 et 2 g/L) (25) ;

- chez les patients à risque CV très élevé : LDL-C < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L environ), ou bien une réduction ≥ 50 % du LDL-C si la concentration cible ne peut être atteinte (26), ou si la concentration initiale est comprise entre 1,8 et 3,5 mmol/L (0,7 et 1,35 g/L) (25).

Le HDL-C ne constitue pas un objectif thérapeutique mais une concentration > 1,0 mmol/L (> 0,40 g/L) chez l'homme et > 1,2 mmol/L (> 0,45 g/L) chez la femme indiquent un risque réduit (25).

Les TG ne constituent pas un objectif thérapeutique mais une concentration < 1,7 mmol/L (< 1,50 g/L) indique un risque réduit et une concentration plus élevée nécessite de rechercher d'autres facteurs de risque.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Les concentrations de LDL-C et pourcentages de réduction doivent être utilisés uniquement pour évaluer la réponse au traitement et l'observance (2). Ils ne doivent pas être utilisés comme critères d'efficacité. En l'absence de données de recherche de dose des statines pour atteindre les concentrations optimales de LDL-C ou non-HDL-C, pour les médicaments hypolipémiants, il est impossible de recommander un objectif précis de concentrations de LDL-C ou non-HDL-C en prévention primaire ou secondaire.

Trois niveaux d'intensité du traitement par statine sont définis sur la base de la réponse moyenne attendue de la concentration de LDL-C à une dose et une statine spécifique :

- Traitement par statine de haute intensité : diminution moyenne du LDL-C d'environ ≥ 50 %.
- Traitement par statine d'intensité modérée : diminution moyenne du LDL-C d'environ 30 % à < 50 %.
- Traitement par statine d'intensité faible : diminution moyenne du LDL-C d'environ < 30 %.

La classification des statines et leurs doses précises en fonction de la réduction en pourcentage de la concentration de LDL-C est fondée sur des preuves que la réduction relative du risque des événements cardiovasculaires grâce au traitement par statine est proportionnelle à la diminution du LDL-C.

Recommandations de la NLA

Lorsqu'une intervention au-delà des recommandations de santé publique pour la réduction du RCV à long terme est nécessaire, il est recommandé de prendre pour cibles principales des traitements les concentrations de cholestérol athérogène (non-HDL-C et LDL-C) (28).

Les objectifs de concentrations de non-HDL-C peuvent être atteints en ciblant l'un ou chacun des deux principaux éléments du non-HDL-C : LDL-C et VLDL-C.

Les concentrations souhaitables du cholestérol athérogène en prévention primaire chez les sujets à risque cardiovasculaire faible, modéré ou à haut risque, sont < 1,3 g/L pour le non-HDL-C et < 1 g/L pour le LDL-C.

Les objectifs pour les patients à très haut risque sont < 1 g/L pour le non-HDL-C et < 0,7 g/L pour le LDL-C.

Les objectifs de concentrations de cholestérol athérogène chez les patients avec une IRC de stade 5 sont déterminés selon l'avis du clinicien.

L'apoB est considérée comme un objectif optionnel, secondaire du traitement, après que le patient a atteint les concentrations cibles de cholestérol athérogène.

Les cibles d'apoB comme objectif optionnel du traitement sont < 0,9 g/L en prévention primaire et< 0,8 g/L pour les patients à très haut risque.

Il est possible d'envisager un dosage de la concentration des particules de LDL comme alternative à l'apoB.

L'HDL-C n'est pas un objectif en soi du traitement, mais sa concentration est souvent augmentée du fait des efforts pour réduire le cholestérol athérogène à travers le mode de vie et les traitements médicamenteux.

Recommandations du NICE

L'objectif est une diminution de plus de 40 % du non-HDL-C (15).

Recommandations du SIGN

L'objectif de CT < 5 mmol/L chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire avérée doit être considéré comme le niveau de soin minimum (16).

Recommandations canadiennes (CCS)

Une réduction d'au moins 50 % du LDL-C est recommandée chez les sujets à bas risque pour lesquels un traitement est débuté (17).

Un objectif de LDL-C ≤ 2,0 mmol/L ou une réduction d'au moins 50 % du LDL-C est recommandée chez les sujets à risque intermédiaire pour lesquels un traitement est débuté. Les objectifs de paramètres alternatifs sont : apoB ≤ 0,8 g/L ou non-HDL-C ≤ 2,6 mmol/L.

L'objectif thérapeutique chez les patients à haut risque est identique à celui des sujets à risque intermédiaire.

Recommandations de BCGuidelines.ca

Le traitement par statines a pour objectif une réduction significative (> 30 %) des concentrations de lipides initiales élevées (18).

En raison de l'absence de données, aucun objectif thérapeutique spécifique de LDL-C, non-HDL-C ou apoB n'est recommandé pour la prévention primaire. L'approche d'un objectif de concentration cible n'est pas soutenu et peut même mener à une anxiété accrue et des effets indésirables.

Recommandations du Toward Optimized Practice (TOP)

Il n'est pas nécessaire d'utiliser des valeurs cibles de cholestérol pour réduire les MCV (19, 20).

Le dosage recommandé devrait reposer sur l'intensité (c'est-à-dire à la fois la puissance de la statine et la dose) de la thérapie par statine.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Le traitement hypolipémiant devrait tendre vers les objectifs suivants, tout en tenant compte du rapport bénéfices/risques (21) :

- TC < 4,0 mmol/L ;
- HDL-C ≥ 1,0 mmol/L ;
- LDL-C < 2,0 mmol/L ;
- Non HDL-C < 2,5 mmol/L ;
- TG < 2,0 mmol/L.

Recommandations néo-zélandaises

L'objectif est d'atteindre une réduction modérée du LDL-C ; aucune concentration cible n'est requise pour les sujets avec un niveau de risque inférieur à 20 % (22).

Autres publications

La méta-analyse de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT)* portant sur plus de 170 000 patients a confirmé la diminution dose-dépendante des maladies cardiovasculaires avec

l'abaissement du LDL-C (8, 36). Dans la méta-analyse la plus récente (8), toute diminution de 1,0 mmol/L (soit environ 0,40 g/L) de LDL-C est associée à une réduction correspondante de 21 % de la morbi-mortalité cardiovasculaire et de 12 % de la mortalité cardiovasculaire, au bout de cinq ans.

► Conclusion

Le groupe de travail a choisi de fusionner les seuils d'intervention et les objectifs thérapeutiques, c'est-à-dire de leur donner des valeurs équivalentes par souci de clarté. L'objectif est d'obtenir et maintenir une concentration de LDL-C en-dessous du seuil d'intervention thérapeutique (modifications du mode de vie ou traitement hypolipémiant).

Dans les recommandations européennes (24), un écart substantiel est à noter entre le seuil d'intervention médicamenteuse (1,9 g/L) et l'objectif thérapeutique (1,15 g/L) chez les sujets à faible RCV.

Les objectifs thérapeutiques choisis par le groupe de travail sont en cohérence avec ceux récemment établis par le consensus français de la SFE/SFD/NSFA (4). Ceux-ci diffèrent des recommandations européennes récemment actualisées sur la prise en charge des dyslipidémies (24) sur les valeurs d'objectifs thérapeutiques de LDL-C pour le RCV modéré : 1,3 g/L *versus* 1,15 g/L respectivement, et pour le RCV faible : 1,9 g/L *versus* 1,15 g/L.

1.2.2 Modifications du mode de vie dans le cadre de la prévention globale du risque cardiovasculaire

► Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Tout sujet ayant un LDL-C > 1,60 g/L (4,1 mmol/L), ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit bénéficier d'une prise en charge diététique, afin de modifier son mode de vie et son alimentation (1).

Le traitement diététique sera toujours associé à des conseils d'activité physique régulière, comme par exemple, la marche rapide quotidienne pendant 30 minutes.

Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA.

Le traitement diététique sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du régime diététique. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire.

Il est recommandé, en raison de la concordance des données et des impacts multiples d'un bon équilibre alimentaire, qu'une prise en charge nutritionnelle, rigoureuse et adaptée, soit mise en place pour chaque patient.

Un traitement diététique adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel, et associé à la pratique d'exercices physiques réguliers, permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec la conviction du prescripteur et celle du patient.

Les modifications du régime alimentaire comprennent quatre catégories de mesures :

- une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou polyinsaturés ;
- une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga-3 (poissons) ;
- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers ;

- une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

À ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.

En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients avec zéro ou un facteur de risque cardiovasculaire associé, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

En complément des mesures diététiques et de la promotion d'une activité physique régulière, une aide au sevrage du tabac est un élément majeur de la démarche de prévention cardiovasculaire (4).

Il est recommandé de mettre en place une diététique de type méditerranéen avec consommation d'huile d'olive (avec un apport de l'ordre de 15 % des apports énergétiques totaux) et de fruits à coque (noix, noisettes, amandes 30 g/j).

L'apport lipidique total recommandé est compris entre 25-35 % des apports caloriques totaux chez l'adulte. Les acides gras saturés majorent le LDL-C et l'apport journalier ne devrait pas dépasser 8 à 10 % de la ration énergétique. Ils doivent être substitués par l'acide oléique, et des acides gras polyinsaturés (avec un apport maximum de 8 à 10 % des apports énergétiques totaux).

Les suppléments alimentaires d'acide alpha linolénique (ALA) et/ou d'acides gras à longue chaîne n-3 (acide éicosapentaénoïque [EPA], acide docosahexaénoïque [DHA]) ne sont pas recommandés dès lors que les besoins (ANC) sont couverts par une alimentation diversifiée incluant du poisson.

Même si une réduction des apports d'aliments riches en cholestérol a un impact inconstant sur le LDL-C, moindre que celui obtenu par la modulation de la composition des acides gras, il est recommandé de modérer la consommation de cholestérol à moins de 300 mg/j, en particulier lors d'apports mixtes riches en acides gras saturés, cholestérol et chlorure de sodium (charcuterie).

Un apport quotidien de 30 à 45 g de fibres, dont 5 à 15 g de fibres solubles par jour, est recommandé. Il est préconisé de privilégier la consommation de fruits (deux portions) et de légumes (trois portions) chaque jour.

Une consommation d'alcool faible à modérée (0,5 à 2 U/j [1 U = équivalent 10 g d'alcool pur]) n'est pas déconseillée dans une perspective de prévention cardiovasculaire.

Il n'y a pas de consensus au sein du groupe de travail sur l'utilisation systématique des phytostérols chez les malades hypercholestérolémiques ou à risque cardiovasculaire.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Les recommandations diététiques devraient toujours tenir compte des habitudes alimentaires locales (3) ; cependant, l'intérêt pour les nourritures saines provenant d'autres cultures devrait être promu.

Il est recommandé de consommer une large variété d'aliments. Les apports énergétiques doivent être ajustés pour prévenir le surpoids et l'obésité.

La consommation de fruits, féculents, légumes, légumineuses, fruits à coque, pain complet et produits céréaliers complets, poissons (particulièrement les gras) est à encourager.

Les graisses saturées devraient être remplacées par les aliments cités ci-dessus et par les graisses mono et polyinsaturées d'origine végétale, en vue de réduire l'apport énergétique des lipides à moins de 35 % du total des calories, des graisses saturées à moins de 7 %, des graisses *trans* à moins de 1 % et le cholestérol à moins de 300 mg/j.

La consommation de sel devrait être réduite à 5 g/j en évitant le sel à table et en limitant le sel en cuisine, et en préférant des aliments frais ou congelés non salés. De nombreux aliments transformés et plats préparés, dont le pain, ont une teneur élevée en sel.

La modération est recommandée pour les buveurs de boissons alcoolisées (recommandations de 2011 (3) : < 10-20 g/j pour les femmes et < 20-30 g/j pour les hommes ; recommandations de 2016 (24) : < 10 g/j pour les femmes et < 20 g/j pour les hommes), et l'abstinence pour les patients avec hypertriglycéridémie.

La consommation de boissons et aliments sucrés, en particulier les boissons gazeuses (sodas), devrait être limitée, surtout pour les patients avec hypertriglycéridémie.

L'activité physique est recommandée, visant un exercice physique régulier pendant au moins 30 minutes chaque jour.

Il est recommandé de ne pas fumer et de ne pas s'exposer au tabac.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Les recommandations américaines spécifiques des modifications du mode de vie dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire (37) recommandent de conseiller les adultes traités par hypolipémiant :

1) d'avoir des habitudes alimentaires qui s'appuient sur la consommation de légumes, fruits et produits céréaliers complets ; qui incluent les produits laitiers pauvres graisses, la volaille, le poisson, les légumineuses, les huiles végétales non tropicales, et les fruits à coque ; et qui limitent la consommation de produits et boissons sucrés et de viandes rouges ;
    a. adapter ces habitudes alimentaires aux besoins caloriques, aux préférences alimentaires personnelles et culturelles, et à la thérapie nutritionnelle d'autres maladies (comme le diabète) ;
    b. atteindre ce mode alimentaire en suivant des régimes tels que le régime diététique DASH, le modèle alimentaire de l'USDA ou le régime de l'AHA ;
2) d'avoir pour objectif un régime alimentaire qui vise 5-6 % de calories issues de graisses saturées ;
3) de réduire la proportion de calories issues de graisses saturées ;
4) de réduire la proportion de calories issues de graisses *trans*.

En général, il est recommandé d'encourager les adultes à pratiquer une activité physique aérobie pour diminuer le LDL-C et le non-HDL-C, trois, quatre fois par semaine, durant en moyenne 40 minutes par séance, et impliquant une activité d'intensité modérée à élevée.

Recommandations de la NLA

Il est recommandé de promouvoir les modifications du style de vie et de les suivre chez tous les patients avec des concentrations élevées de cholestérol athérogène, avec ou sans traitement hypolipémiant (28).

Chez les patients à risque faible ou modéré, il est recommandé d'essayer une modification du mode de vie pendant au moins trois mois avant d'instaurer un traitement médicamenteux.

Chez les patients à très haut risque et certains patients à risque élevé (ceux qui ont peu de chance d'atteindre les concentrations cibles avec seulement des modifications du mode vie), un traitement médicamenteux peut être débuté concomitamment aux modifications du mode vie.

Il est recommandé d'adresser le patient vers un nutritionniste ou un diététicien pour faciliter les modifications alimentaires et vers un coach sportif pour une instruction guidée sur un programme d'exercice physique approprié.

Des compléments alimentaires, y compris les stérols et stanols végétaux et les fibres visqueuses peuvent être envisagés chez les patients qui n'ont pas suffisamment progressé vers les objectifs de cholestérol athérogène avec les modifications du mode de vie initiales.

Recommandations américaines (USPSTF)

Les recommandations américaines de l'*U.S. Preventive Services Task Force* recommandent de proposer aux adultes en surpoids ou obèses, et avec un facteur de risque supplémentaire de maladie cardiovasculaire, des actions de conseil comportemental intensif afin de promouvoir une alimentation équilibrée et une activité physique pour la prévention des maladies cardiovasculaires (38). En effet, le conseil comportemental intensif sur l'alimentation équilibrée et l'activité physique chez les personnes en surpoids ou obèses avec facteurs de risque cardiovasculaire améliorent des critères intermédiaires cardiovasculaires à deux ans et réduisent l'incidence du diabète à plus long terme. Mais l'applicabilité de ces interventions est limitée en pratique par leur disponibilité et l'adhésion réelle aux conseils prodigués (39).

Recommandations du NICE

Régime cardioprotecteur

Il est recommandé de conseiller les sujets à haut risque cardiovasculaire ou avec MCV de suivre un régime dans lequel (15) :

- l'apport calorique des graisses représente au maximum 30 % de l'apport calorique total ;
- l'apport du cholestérol alimentaire est inférieur à 300 mg/j ;
- les graisses saturées sont remplacées par les graisses mono-insaturées et polyinsaturées.

Il est recommandé de conseiller les sujets à haut risque ou avec MCV de :

- choisir des féculents complets ;
- réduire leur consommation de sucres et des produits alimentaires contenant des sucres raffinés comme le fructose ;
- manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour ;
- manger au moins deux portions de poisson par semaine, incluant une portion de poisson gras ;
- manger au moins quatre à cinq portions de fruits à coque non salés, graines, et légumineuses par semaine.

Activité physique

Il est recommandé de conseiller les sujets à haut risque ou avec MCV de faire chaque semaine (15) :

- au moins 150 minutes d'activité aérobie d'intensité modérée ;
- ou 75 minutes d'activité aérobie d'intensité élevée ou un mélange d'activité aérobie d'intensité modérée et élevée.

Autres mesures

Il n'est pas recommandé de boire plus de trois, quatre unités d'alcool par jour pour les hommes et deux, trois unités par jour pour les femmes (15).

Il est recommandé de conseiller à tous les fumeurs d'arrêter de fumer.

Recommandations du SIGN

Les conseils sur l'hygiène de vie devraient être généraux si RCV < 10 %, individualisés si 10 % ≤ RCV < 20 % et intensifs si RCV ≥ 20 % (en prévention primaire ou secondaire).

Régime

Il est recommandé de suivre des régimes pauvres en graisses saturées (16).

Chaque individu devrait manger au moins deux portions de poisson par semaine, dont une de poisson gras.

Il est recommandé aux patients hypertendus de réduire leur consommation de sel autant que possible pour abaisser la pression artérielle.

Chaque individu devrait consommer moins de 6 g/j de sel.

Une consommation accrue de fruit et légumes est recommandée pour réduire le risque cardiovasculaire de la population entière.

Activité physique

Une activité physique d'intensité au minimum modérée (ex. : essouffle légèrement la personne) est recommandée pour la population entière (excepté contre-indication due à une maladie).

L'activité physique devrait inclure l'activité professionnelle et/ou de loisirs et comprendre des périodes d'activités d'intensité modérée tel que la marche rapide.

Il est recommandé d'encourager ceux qui sont modérément actifs d'augmenter leur activité, s'ils en sont capables. L'activité peut être augmentée par une combinaison de changements d'intensité, de durée et de fréquence.

Tous les patients, indépendamment de leur santé, forme ou niveau d'activité, devraient être encouragés à augmenter progressivement leur niveau d'activité.

Autres mesures

Il est recommandé de conseiller à tout fumeur d'arrêter de fumer et de lui proposer un soutien pour faciliter cela en vue de réduire le risque cardiovasculaire et le risque pour la santé en général. L'exposition au tabagisme passif, qui augmente le risque cardiovasculaire, doit être minimisée.

Il est possible d'informer les patients qu'une consommation légère à modérée d'alcool peut être protectrice contre l'apparition d'une maladie coronarienne ou de nouveaux événements coronariens.

Recommandations canadiennes (CCS)

Chaque individu devrait être encouragé à adopter des habitudes alimentaires pour abaisser son risque cardiovasculaire (17) :

1) modérer l'apport énergétique (calorique) pour atteindre et maintenir un poids de forme ;
2) mettre l'accent sur un régime riche en légumes, fruits, produits céréaliers complets, et huiles polyinsaturées et monoinsaturées, incluant les acides gras oméga-3, particulièrement du poisson ;
3) éviter les graisses *trans*, limiter les graisses saturées et les graisses totales à moins de 7 % et moins de 30 % respectivement de l'apport calorique quotidien ;
4) augmenter la ration quotidienne de fibres à plus de 30 g ;
5) limiter la consommation de cholestérol à 200 mg/j pour les patients avec dyslipidémie ou à risque cardiovasculaire augmenté.

Les régimes méditerranéens, Portfolio ou *DASH* (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) sont recommandés en vue d'améliorer le profil lipidique ou diminuer le risque cardiovasculaire, et pour l'abaissement du cholestérol, il faut considérer une consommation accrue de phytostérols, fibres solubles, soja et fruits à coque.

Il est recommandé que les adultes cumulent au moins 150 minutes par semaine une activité aérobie d'intensité modérée à élevée, par périodes de dix minutes ou plus pour réduire le risque cardiovasculaire.

Il est recommandé d'arrêter de fumer et de limiter la consommation d'alcool à 30 g maximum par jour (un, deux verre(s)).

Recommandations de BC*Guidelines.ca*

Les interventions liées au mode de vie doivent être fortement promues comme interventions de première intention pour chaque sujet, quel que soit son risque cardiovasculaire. Il est recommandé de fournir aux patients des explications appropriées afin qu'ils comprennent clairement la nature et la signification de la maladie cardiovasculaire, et qu'ils aient la responsabilité d'adopter les changements de mode de vie sains nécessaires pour réduire leur risque (18).

Il est recommandé de promouvoir l'arrêt du tabac et la prévention du tabagisme passif.

Il est recommandé d'encourager une activité physique au patient de 30 minutes ou plus d'activité d'intensité modérée à élevée sur la plupart des jours de la semaine, avec un total hebdomadaire d'au moins 150 minutes. Il est recommandé de rédiger une ordonnance pour prescrire une activité physique aux patients. Les prescriptions pour les patients à haut risque, avec des comorbidités, ou qui ont un mode de vie sédentaire, peuvent être adaptées.

Un régime équilibré est recommandé ; ce peut être :

- le régime méditerranéen, qui met l'accent sur les fruits, les légumes, les légumineuses, les céréales complètes et l'huile d'olive, avec une consommation modérée de poissons, produits laitiers, volailles, et une réduction des viandes rouges et aliments sucrés ;
- ou le régime DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*).

La consommation de compléments de poissons ou d'huile de poissons, riches en acides gras oméga-3 peut réduire le risque cardiovasculaire.

Il est recommandé de maintenir un poids de forme et une composition corporelle saine. Il est recommandé d'insister sur un régime sain et de prescrire une activité physique chez les patients avec un IMC ≥ 30.

Recommandations du *Toward Optimized Practice* (TOP)

Les interventions concernant le mode de vie (non pharmacologiques) sont considérées comme la pierre angulaire du traitement et devraient être amorcées en première intention pour réduire les MCV et améliorer la santé (19, 20).

Il est recommandé de discuter avec tous les patients des interventions liées au mode de vie, incluant, sans s'y limiter, l'arrêt du tabac, le régime méditerranéen et l'activité physique.

Recommandations australiennes (NVDPA)

La perte de poids est recommandée pour les personnes qui sont en surpoids ou obèses (21). Il est recommandé d'encourager tous les adultes à suivre l'actuel *Dietary Guidelines for Australian Adults*.

Il est recommandé d'inviter tous les adultes à faire au moins 30 minutes d'activité d'intensité modérée la plupart des jours ou, de préférence, tous les jours de la semaine.

Il est recommandé d'encourager tous les fumeurs à arrêter de fumer et de leur proposer un conseil sur les méthodes d'aide à l'arrêt du tabac.

Il est recommandé de conseiller aux adultes de suivre l'*Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol*.

Il est recommandé de donner aux adultes à haut RCV des conseils plus fréquents sur le mode de vie, un soutien et un suivi pour obtenir un changement de comportement.

Recommandations néo-zélandaises

Des conseils sur un mode de vie adapté sont appropriés à chacun et doivent tenir compte des circonstances individuelles (22).

Les interventions spécifiques du mode de vie sont basées sur une approche comportementale. Elles visent à aider les gens à acquérir les compétences et la motivation pour modifier les habitudes alimentaires ou les habitudes d'activité physique.

Régime

Les neuf points de la *Heart Foundation* pour une alimentation pour un cœur sain :

- trois repas par jour, en sélectionnant des plats favorisant aliments végétaux et poissons, et avec peu ou pas de matières grasses laitières, de graisse de viande ou d'aliments frits ;
- fruits et/ou légumes à chaque repas et pour la plupart des collations ;
- céréales complètes, pains complets ou céréales riches en fibres pour le petit-déjeuner, à la place des variétés de pain blanc et faible en fibres pour la plupart des repas et des collations ;
- poissons ou pois secs, haricots et produits à base de soja, ou une petite portion de viande maigre ou de volaille sans peau, à un ou deux repas par jour ;
- lait écrémé, produits laitiers allégés en graisse, ou produits dérivés du soja chaque jour ;
- fruits à coque, graines, avocat, huiles ou margarine au lieu de graisses animales et de noix de coco ;
- liquides en quantité chaque jour, en particulier l'eau, et peu ou pas de boissons sucrées et d'alcool ;
- uniquement de petites quantités de sucre ou de sel (le cas échéant) lors de la cuisson et la préparation des repas, des collations ou des boissons ; aliments tout préparés pauvres en graisses saturées, sucre et sodium ;
- surtout peu ou pas de beurre, d'aliments frits et gras ; et seulement occasionnellement des viennoiseries ou pâtisseries.

Activité physique

L'objectif est un minimum de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée la plupart des jours de la semaine.

Les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire devraient consulter leur médecin avant d'avoir une activité physique intense.

Une activité intense est généralement déconseillée chez les personnes présentant une insuffisance ventriculaire gauche, une maladie coronarienne grave, un infarctus du myocarde récent, une arythmie ventriculaire grave ou une sténose valvulaire aortique.

L'activité physique pour les personnes ayant une maladie coronarienne devrait commencer à une faible intensité et augmenter graduellement sur plusieurs semaines.

Poids

Une approche par étapes est recommandée pour aider les gens à atteindre et maintenir un poids de forme. Pour toutes les personnes ayant un IMC ≥ 25, il est recommandé d'associer les changements dans l'alimentation / nutrition, l'activité physique et les stratégies comportementales pour soutenir ces changements.

Arrêt du tabac

L'arrêt du tabac est recommandé, à l'aide d'interventions efficaces.

► Autres publications

Compléments alimentaires à base de levure de rouge riz : mises en garde de l'ANSM – Point d'information

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a émis des mises en garde contre l'utilisation de la levure rouge de riz[4], notamment pour les personnes bénéficiant déjà d'un traitement hypolipémiant. Il s'agit d'une substance utilisée traditionnellement en médecine chinoise, présente dans de nombreux compléments alimentaires commercialisés en France faisant notamment allégation de contribuer au maintien d'un taux normal de cholestérol dans le sang.

La levure rouge de riz contient, en effet, de la monacoline K, appelée également lovastatine, qui possède les caractéristiques chimiques des médicaments de la famille des statines. Au-delà d'une certaine dose, ces produits peuvent donc présenter une activité pharmacologique hypocholestérolémiante et le même risque d'effets indésirables. Aucun médicament contenant de la lovastatine n'est actuellement présent sur le marché français, contrairement à d'autres pays.

A la suite de signalements d'événements indésirables similaires à ceux des statines (principalement musculaires ou hépatiques), susceptibles d'être liés à l'utilisation de ces compléments alimentaires, il est recommandé de :

- ne pas considérer ces compléments alimentaires comme une alternative aux médicaments utilisés pour le traitement de l'excès de cholestérol ; celui-ci repose sur un régime diététique adapté, la pratique d'exercices physiques réguliers, et, si nécessaire, un traitement médicamenteux ;
- ne pas consommer de compléments alimentaires à base de levure rouge de riz :
  - en relais d'un traitement par statine arrêté en raison d'effets indésirables ;
  - si on bénéficie déjà d'un traitement par statine du fait d'un risque de surdosage ;
  - si on prend d'autres médicaments pouvant interagir avec les statines, notamment les médicaments de la famille des fibrates ;
  - par mesure de précaution :
    - si on est une femme enceinte ou allaitante ;
    - en association avec du pamplemousse (fruit ou jus) car il augmente le taux de lovastatine dans le sang et fait courir ainsi un risque de surdosage.

Modalités d'exercice physique et profil lipidique : revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature portant sur une douzaine d'études cliniques ayant évalué l'effet sur le profil lipidique d'exercices aérobies, de résistance ou combinés recommande, selon l'état de la personne, différentes modalités d'exercices physiques pour maintenir ou améliorer les concentrations de cholestérol (40) :

- chez les sujets en bonne santé, l'objectif est de maintenir un LDL-C et des triglycérides bas, et d'augmenter le HDL-C ; il est recommandé d'augmenter l'activité physique à plus de 30 min/j cinq fois par semaine : exercice aérobie prolongé d'intensité moyenne, combiné avec des exercices de résistance d'intensité légère ;
- chez les patients avec cholestérol élevé (dyslipidémie), l'objectif est de réduire le LDL-C et les triglycérides, et d'augmenter le HDL-C ; il est recommandé d'augmenter l'activité physique à plus de 30 min/j cinq fois par semaine : exercice aérobie prolongé d'intensité moyenne, progressant vers la limite d'une intensité élevée, combiné avec des exercices de résistance d'intensité moyenne à élevée ;

[4] Point d'information disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Complements-alimentaires-a-base-de-levure-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information

- chez les patients avec cholestérol élevé (dyslipidémie), l'objectif est de réduire le LDL-C et les triglycérides, et d'augmenter le HDL-C ; il est recommandé d'augmenter l'activité physique autant que possible : exercices de résistance progressant d'une intensité légère vers une intensité moyenne, concernant les principaux groupes musculaires, pouvant être incorporés dans des parcours d'endurance et maintenus à intensité moyenne.

1.2.3 Modalités de la prise en charge médicamenteuse

Les indications thérapeutiques et les propriétés pharmacodynamiques des médicaments hypolipémiants selon leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) sont présentées en annexe 4 à partir d'extraits de leurs résumés des caractéristiques du produit (RCP).

► Traitement hypolipémiant en prévention primaire ou secondaire

Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

En cas d'élévation du LDL-C (hypercholestérolémies pures ou mixtes), les statines, hormis la rosuvastatine, sont le traitement de première intention. La rosuvastatine est à utiliser en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante des autres statines (1).

En deuxième intention, peuvent être utilisés les résines, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe), les fibrates ou l'acide nicotinique[5].

La posologie du traitement et le choix d'une combinaison dépendent de paramètres difficiles à codifier (âge, tolérance, efficacité, observance).

Certains patients à haut risque peuvent nécessiter en deuxième intention une association d'hypolipémiants. Le choix de l'association dépend de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie pour :

- abaisser le LDL-C, les associations statine/ézétimibe et statine/résine sont possibles ;
- agir sur les triglycérides et le HDL-cholestérol, l'association statine/acide nicotinique[5] est possible. L'association statine/fénofibrate est classiquement déconseillée ; elle peut se discuter après avis spécialisé. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse.

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Traitement de l'hypercholestérolémie isolée

Le groupe de travail a adapté les recommandations américaines (2) pour définir les traitements par statine, selon trois niveaux d'intensité différents (4) :

- traitement par statine à faible intensité : baisse du LDL-C < 30 % :
  - fluvastatine 20 - 40 mg ;
  - pravastatine 10 - 20 mg ;
  - simvastatine 10 mg ;
- traitement par statine à intensité modérés : baisse du LDL-C < 50 % :
  - atorvastatine 10 - 20 mg ;
  - fluvastatine 80 mg ;
  - pravastatine 40 mg ;
  - simvastatine 20 - 40 mg ;
  - rosuvastatine 5 - 10 mg ;

[5] L'acide nicotinique n'est plus disponible car l'AMM des spécialités pharmaceutiques correspondantes ont été abrogées.

- traitement par statine à forte intensité : baisse du LDLc > 50 % :
  - atorvastatine 40 - 80 mg ;
  - rosuvastatine 20 mg.

Le traitement médicamenteux de première ligne est une statine.

En prévention primaire, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses de statine jusqu'à la cible. En cas d'intolérance confirmée après avoir testé d'autres statines à faible dose ou en cas de contre-indication aux statines, les alternatives thérapeutiques sont l'ézétimibe, voire la cholestyramine.

En prévention secondaire, l'utilisation d'emblée d'une statine à forte intensité (atorvastatine 80 mg) est recommandée, sauf en cas de LDL-C initialement peu élevé ou de risque important d'effets secondaires musculaires.

Si la cible de LDL-C n'est pas atteinte sous monothérapie avec une dose maximale tolérée de statine, l'adjonction d'ézétimibe est recommandée.

En cas d'intolérance aux statines, une monothérapie par ézétimibe voire par cholestyramine est recommandée.

Si LDL-C > 2 g/L en prévention secondaire avec le traitement maximal toléré, il faut référer le malade vers un centre spécialisé pour envisager la réalisation de LDL aphérèses.

Traitement de la dyslipidémie mixte

La présence d'une hyperlipidémie mixte, avec hypertriglycéridémie modérée (< 5 g/L), ne modifie pas la prise en charge thérapeutique par rapport à une hypercholestérolémie isolée.

Les consignes hygiéno-diététiques concernant l'hypertriglycéridémie sont identiques à celles de l'hypercholestérolémie et jouent un rôle important pour contrôler les hypertriglycéridémies.

La stratégie thérapeutique est la même en prévention primaire pour le risque élevé ou très élevé.

La stratégie thérapeutique de la dyslipidémie mixte est la suivante :

- dyslipidémies mixtes avec hypertriglycéridémie modérée (2 <TG< 5 g/L [5,6 mmol/L]) :
  - LDL-C à l'objectif sous mesures hygiéno-diététiques et/ou statine : fibrate si HDL-C bas (≤ 0,4 g/L) et RCV élevé ou très élevé ; un avis spécialisé en vue d'une association statine/fibrate est préconisé ;
  - LDL-C non à l'objectif malgré mesures hygiéno-diététiques et/ou statine : la priorité est d'atteindre l'objectif de LDL-C par la titration d'une statine ; si résistance, l'ézétimibe est associé à la statine ;
- dyslipidémies mixtes comportant une hypertriglycéridémie élevée (> 5 g/L) :
  - utilisation d'un fibrate dans l'objectif de réduire le risque de pancréatite aiguë via une diminution de la triglycéridémie ;
  - en cas de résistance de l'hypertriglycéridémie au traitement ou d'hypercholestérolémie sévère associée, un avis spécialisé est nécessaire.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Traitement de l'hypercholestérolémie isolée

Il est recommandé de prescrire une statine à la dose la plus élevée recommandée ou tolérable pour atteindre le niveau cible de LDL-C (3) (cf. Annexe 5.2).

En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'envisager une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) ou l'acide nicotinique[5].

L'ézétimibe, seul ou en association avec une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) ou l'acide nicotinique[5] peut être aussi envisagé en cas d'intolérance aux statines.

Dans les recommandations actualisées en 2016 (24), en cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'envisager l'ézétimibe ou une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine), ou une association de ces deux médicaments.

Si l'objectif cible n'est pas atteint, une association d'une statine avec l'ézétimibe, une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) ou l'acide nicotinique[5] peut être envisagée selon les recommandations de 2011 (3). En 2016, il est recommandé d'envisager une statine en association avec l'ézétimibe, voire une association d'une statine avec une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) (24).

Étant donné que les sujets âgés ont souvent des comorbidités et des capacités métaboliques altérées, il est recommandé de débuter un traitement hypolipémiant à faible dose et ensuite adapter la posologie avec précaution pour atteindre les concentrations cibles identiques à celles des sujets jeunes.

Enfin, la version de 2016 des recommandations (24) permet d'envisager en dernier recours un traitement par anti PCSK9 chez les les patients à RCV très élevé, avec des concentrations élevées persistantes de LDL-C malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée en association avec l'ézétimibe, ou chez les patients intolérants aux statines.

Traitement de l'hyperlipidémie mixte

Une augmentation de HDL-C et une diminution des TG, au-delà de la diminution du LDL-C qui peut être obtenue avec une statine, doit être envisagée. Par conséquent, une association d'une statine avec l'acide nicotinique[5] peut être envisagée, mais les effets indésirables de flush peuvent affecter l'observance (3).

Une association d'une statine avec un fibrate peut aussi être envisagée en surveillant les effets indésirables musculaires mais l'association avec le gemfibrozil est déconseillée, selon les recommandations de 2011 (3). La version actualisée en 2016 des recommandations (24) ne mentionnent plus l'association statine/acide nicotinique, mais seulement l'association statine/fibrate.

Si les TG ne sont pas contrôlés par une statine ou un fibrate, une association d'un acide gras oméga-3 peut être envisagée pour diminuer les TG ; ces associations sont bien tolérées (3, 24).

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Un traitement par statine d'intensité élevée consiste en une dose quotidienne réduisant en moyenne le LDL-C d'au moins 50 % (2) :

- atorvastatine 40 à 80 mg ;
- rosuvastatine 20 à 40 mg.

Un traitement par statine de d'intensité modérée consiste en une dose quotidienne réduisant en moyenne le LDL-C de 30 % à moins de 50 % :

- atorvastatine 10 à 20 mg ;
- rosuvastatine 5 à 10 mg ;
- simvastatine 20 à 40 mg ;
- pravastatine 40 à 80 mg ;
- fluvastatine 40 mg x2/j.

Un traitement par statine de faible intensité consiste en une dose quotidienne réduisant en moyenne le LDL-C de moins de 30 % :

- simvastatine 10 mg ;
- pravastatine 10 à 20 mg ;
- fluvastatine 20 mg à 40 mg.

En prévention secondaire, il est recommandé de traiter par une statine de haute intensité les patients jusqu'à 75 ans, et par une statine d'intensité modérée les patients au-delà de 75 ans.

En prévention primaire, les types de traitement par statine en fonction de leur intensité sont présentés en fonction des différents groupes de patients concernés :

- sujets à partir de 21 ans, ayant une hypercholestérolémie primaire avec un LDL-C ≥ 1,9 g/L : statine d'intensité élevée et atteindre au moins une baisse de 50 % du LDL-C ;
- patients diabétiques de 40 à 75 ans avec un LDL-C compris entre 70 et 1,89 g/L : statine d'intensité modérée ; si RCV ≥ 7,5 %, statine d'intensité élevée ;
- sujets non diabétiques de 40 à 75 ans avec un LDL-C compris entre 70 et 1,89 g/L :
  - ayant un RCV ≥ 7,5 % à 10 ans ; statine d'intensité modérée ou élevée ;
  - ayant un RCV estimé entre 5 et < 7,5 % : si prescription, statine d'intensité modérée.

Avant de décider de l'initiation du traitement, il convient de discuter avec le patient du rapport bénéfices/risques du traitement et des préférences du patient.

Recommandations de la NLA

Avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant, il est recommandé de discuter avec le patient des objectifs du traitement, des potentiels effets indésirables, des éventuelles interactions médicamenteuses ou avec les compléments alimentaires, de l'observance du mode de vie ou du traitement médicamenteux, et des préférences du patient, ainsi que d'informer de la possibilité d'alternatives médicamenteuses et de régimes en cas d'effets indésirables (28).

Il est possible de préférer prescrire un traitement médicamenteux (principalement des statines) à des patients aux niveaux de risque ou de cholestérol athérogène les plus faibles que ceux définis par le groupe d'experts du NLA, sur la base du jugement clinique et de la préférence des patients.

Le traitement hypolipémiant de première ligne, sauf contre-indication, est une statine d'intensité modérée à élevée. La posologie de la statine peut être augmentée ou la statine peut être substituée par une statine plus efficace, si les concentrations cibles de cholestérol athérogène ne sont pas atteintes.

Un traitement hypolipémiant autre qu'une statine (inhibiteur de l'absorption du cholestérol, résine chélatrice d'acides biliaires, fibrate, acides gras oméga-3, acide nicotinique[5]) peuvent être envisagés chez les patients avec contre-indications ou intolérance aux statines.

Une association médicamenteuse d'une statine avec un deuxième (ou troisième) hypolipémiant qui diminue davantage le non-HDL-C et LDL-C peut être envisagée chez les patients qui n'ont pas atteint les concentrations cibles de cholestérol athérogène après que la posologie maximale tolérée a été administrée, et chez ceux qui ont des contre-indications ou sont intolérants aux statines.

Si un traitement médicamenteux est utilisé, il est recommandé de viser une diminution du cholestérol athérogène d'au moins 30 %.

Une fois que les concentrations cibles de cholestérol athérogène ont été atteintes avec le traitement médicamenteux, il est recommandé de contrôler la réponse au traitement dans les quatre à 12 mois.

Recommandations du NICE

Lorsque la décision de prescrire une statine est prise, il est recommandé d'utiliser une statine d'intensité élevée et à faible coût (15).

Les statines sont regroupées en trois catégories d'intensité différentes selon le pourcentage de réduction des LDL-C qu'elles induisent (cf. Annexe 5.1) :

- faible intensité si la réduction est de 20 % à 30 % :

- fluvastatine 20 ou 40 mg/j ;
- pravastatine 10, 20 ou 40 mg/j ;
- simvastatine 10 mg/j ;

- intensité modérée si la réduction est de 31 % à 40 % :
  - fluvastatine 80 mg/j ;
  - simvastatine 20 mg ou 40 mg/j ;
  - atorvastatine 10 mg/j ;
  - rosuvastatine 5 mg/j ;
- intensité élevée si la réduction est supérieure à 40 % :
  - simvastatine 80 mg/j* ;
  - atorvastatine 20, 40 ou 80 mg/j ;
  - rosuvastatine 10, 20 ou 40 mg/j.

* Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par 80 mg de simvastatine. Cette dose ne doit être envisagée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à haut risque de complications cardiovasculaires et qui n'ont pas atteint les résultats espérés à des doses moins élevées et pour lesquels le bénéfice escompté dépasse le risque potentiel.

En prévention primaire, un traitement par 20 mg/j d'atorvastatine est recommandé.

Chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire, il est recommandé de débuter le traitement par 80 mg d'atorvastatine et de réduire la posologie en cas de potentielle interaction médicamenteuse, de risque élevé d'effets indésirables ou selon la préférence du patient. Le traitement par statine ne doit pas être retardé pour prendre en charge les facteurs de risque modifiables ou en cas de syndrome coronarien aigu.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, en prévention primaire ou secondaire, la posologie est à augmenter si une réduction d'au moins 40 % du non-HDL-C n'est pas atteinte, ou, avec l'accord d'un néphrologue, si le DFG < 30 ml/min/1,73 m².

Les fibrates, l'acide nicotinique[5], une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) et les acides gras oméga-3 ne sont pas recommandés en prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire, ni seuls ni en association avec une statine.

L'ézétimibe peut être envisagé pour le traitement (familiale hétérozygote ou non-familiale) de l'hypercholestérolémie primaire.

Recommandations du SIGN

Traitement de l'hypercholestérolémie isolée

Il est recommandé de traiter par 40 mg/j de simvastatine tous les adultes de plus de 40 ans avec un RCV ≥ 20 % à dix ans en prévention primaire (16).

Il est recommandé de traiter par une statine de plus forte intensité les patients ayant une maladie cardiovasculaire avérée, après un échange d'informations sur les risques et les bénéfices entre le médecin et le patient.

Il est recommandé d'inviter les patients traités par statines à rapporter rapidement les douleurs musculaires inexpliquées ou d'autres effets indésirables, surtout s'ils sont associés à une fièvre ou un malaise :

- si ces effets sont bénins, il est recommandé d'essayer une autre statine ou de réduire la dose après avoir discuté des risques encourus avec le patient ;
- si ces effets indésirables graves apparaissent, il est recommandé d'arrêter le traitement pas statine.

Il est recommandé d'éviter la prise concomitante d'atorvastatine ou de simvastatine avec des médicaments influençant le métabolisme par le cytochrome P450. Dans de tels cas, la pravastatine est une alternative acceptable.

L'association d'une dose standard de statine avec une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) ou l'ézétimibe est recommandée chez les patients intolérants à un traitement par statine à haute dose.

Traitement de l'hyperlipidémie mixte

Les statines sont le traitement de première intention chez le patient diabétique avec hyperlipidémie mixte et LDL-C élevé.

Une association d'une statine avec un fibrate peut être nécessaire pour une hyperlipidémie mixte, mais avec une précaution particulière pour l'association d'une statine avec le gemfibrozil.

Un traitement par fibrate ou acide nicotinique[5] est recommandé chez les patients avec hypertriglycéridémie (> 1,7 mmol/L) et/ou une basse concentration de HDL-C (< 1 mmol/L chez l'homme et < 1,2 mmol/L chez la femme).

Traitement de l'hypercholestérolémie familiale

L'ézétimibe ou une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine) peuvent être associés à une statine pour atteindre une réduction suffisante de la concentration en cholestérol.

Recommandations canadiennes (CCS)

Les recommandations de la *Canadian Cardiovascular Society* ne proposent pas de stratégie thérapeutique précise de traitement. Elles proposent néanmoins une conduite à tenir en cas d'intolérance aux statines (cf. chapitre « Suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant »).

Recommandations de BCGuidelines.ca

Si un traitement par statines est décidé, il faut envisager d'utiliser une faible doses des statines les plus récentes (18).

En prévention primaire, les doses quotidiennes recommandées des différentes statines sont :

- atorvastatine : 10 mg ;
- pravastatine : 20 à 40 mg ;
- rosuvastatine : 10 à 20 mg ;
- simvastatine : 20 à 40 mg.

Recommandations du Toward Optimized Practice (TOP)

Un traitement par statine de faible intensité consiste en une dose quotidienne réduisant en moyenne le RCV de 25 % (19, 20) :

- pravastatine 10 à 20 mg ;
- simvastatine 5 à 10 mg ;
- atorvastatine 5 mg ;
- rosuvastatine 2,5 mg.

Un traitement par statine de d'intensité modérée consiste en une dose quotidienne réduisant en moyenne le RCV de 30 % :

- pravastatine 40 à 80 mg ;
- simvastatine 20 à 40 mg ;
- atorvastatine 10 à 20 mg ;
- rosuvastatine 5 à 10 mg ;

Un traitement par statine d'intensité élevée consiste en une dose quotidienne réduisant en moyenne le RCV de 35 % :

- atorvastatine 40 à 80 mg ;
- rosuvastatine 20 à 40 mg.

Il est à noter que le bénéfice additionnel d'un traitement par statine d'intensité élevée par rapport à un traitement d'intensité faible à modérée est de l'ordre d'environ 10 % (ex. : la réduction du risque s'améliore pour passer de 25 à 35 %).

En prévention secondaire, il est recommandé de prescrire des statines d'intensité élevée (19, 20).

En prévention primaire, il est recommandé de prescrire préférablement :

- des statines d'intensité modérée aux patients dont le risque de MCV à 10 ans est de 10 à 19 % ;
- des statines d'intensité élevée aux patients dont le risque de MCV à 10 ans est ≥ 20 %.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Les statines sont recommandées en première intention (21).

Si les concentrations de LDL-C ne sont pas suffisamment diminuées avec la dose maximale tolérée de statine, un ou plus des médicaments suivants peuvent être associés : ézétimibe, résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine), acide nicotinique[5].

En cas d'intolérance aux statines, un ou plus des médicaments suivants peuvent être utilisés : ézétimibe, résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine), acide nicotinique[5].

Si les concentrations de TG restent élevées, le traitement par l'un des médicaments suivants peut être envisagé : fénofibrate (en particulier si HDL est en-dessous de l'objectif), acide nicotinique[5], acides gras oméga-3.

Recommandations néo-zélandaises

Chez les patients avec maladie cardiovasculaire avérée ou les sujets avec RCV global > 20 %, il est recommandé de débuter le traitement par 20 à 40 mg d'atorvastatine (22).

Chez les sujets avec un RCV global à cinq ans compris entre 10 et 20 %, si la décision partagée est d'initier un traitement par statine, il est recommandé de le débuter avec une dose modérée, telle que 40 mg de simvastatine ou 20 mg d'atorvastatine.

Il n'existe pas de preuve que les résultats soient améliorés en associant un autre médicament hypolipémiant à une statine.

Autres publications

Publications sur les statines

Position de la HAS sur les statines

Une fiche de Bon Usage des Médicaments a été réalisée par la HAS en 2012 sur la « Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience » (41), à partir du rapport d'évaluation médicoéconomique « Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines » également réalisé par la HAS en 2010 (7, 42).

Le choix de la statine la plus efficiente sur le LDL-C se fait en tenant compte du niveau de risque du patient, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires et de l'objectif visé :

- Réduire le LDL-C chez un patient à risque cardio-vasculaire faible à modéré.

Niveau de risque (nombre de facteurs de risque[#])	Objectif thérapeutique (LDL-C en g/L)	LDL-C initial (en g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficientes
0	≤ 2,20	> 2,20	< 20 %	Si une statine est jugée nécessaire : pravastatine 10 mg
1	≤ 1,90	> 1,90	< 20 %	
2	≤ 1,60	< 2,10	< 20 %	pravastatine 10 mg
		≥ 2,10	< 20 %	simvastatine 10 ou 20 mg[1]
3 ou plus	≤ 1,30	≥ 1,4 et ≤ 1,6	< 20 %	pravastatine 10 mg
		≥ 1,7 et ≤ 1,9	20 à 35 %	simvastatine 10 ou 20 mg[1]
		≥ 2,0 et ≤ 2,2	35 à 40 %	simvastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg[2] ou rosuvastatine 5 mg[2]
		≥ 2,3	> 40 %	rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg

[1] Selon la baisse recherchée ; [2] si la simvastatine est inadaptée.

[#] Calcul du niveau de risque.

- Compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivants :
  - Âge : 50 ans ou plus chez l'homme, 60 ans ou plus chez la femme.
  - Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père [ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin], avant 65 ans chez la mère [ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin].
  - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans.
  - Hypertension artérielle permanente, traitée ou non.
  - Diabète de type 2, traité ou non.
  - HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L), quel que soit le sexe.
- Soustraire 1 si : HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L) (facteur protecteur).
- Réduire le LDL-C chez un patient à haut risque cardio-vasculaire[3] :

L'objectif thérapeutique chez ces patients est un LDL-C ≤ 1 g/L, pour un taux initial de LDL-C ≥ 1,30 g/L dans la grande majorité des cas.

Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficientes
< 40 %	Simvastatine à dose adaptée à la baisse du LDL-C recherchée
> 40 %	Atorvastatine 80 mg ou rosuvastatine 20 mg[4]

[3] - Patient en prévention secondaire (maladie coronarienne avérée, antécédents d'AVC, artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs).

- Diabétique de type 2 à haut risque [avec atteinte rénale ou avec au moins deux des facteurs de risque suivants : âge (homme > 50 ans, femme > 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, tabagisme, HTA, HDL-C < 0,40 g/L, microalbuminurie > 30 mg/24 h].

- Patient ayant un risque d'événement CV > 20 % dans les dix ans.

[4] L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée en prévention secondaire.

D'autre part, les coûts en 2016 de traitement par statine, ézétimibe, et leurs associations sont présentés en annexe 6. Les niveaux d'intensité des différents traitements définis par le NICE (cf.

annexe 5.1) sont rapportés dans ce tableau, permettant d'identifier les traitements les plus efficients (meilleur coût-efficacité) pour chaque niveau d'intensité. Ainsi, les traitements les plus efficients se révèlent être la simvastatine 10, 20 ou 40 mg et l'atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg.

Etude HOPE-3

Une étude internationale très récente, HOPE-3 (43), a comparé à partir d'un plan factoriel deux fois deux comprenant un traitement anti-hypertenseur, la rosuvastatine 10 mg/j (n = 6 361) *versus* placebo (n = 6 344) en prévention primaire chez des sujets à risque cardiovasculaire modéré durant un suivi médian de cinq, six ans. La concentration de LDL-C était de 26,5 % inférieure dans le groupe rosuvastatine. Le premier critère co-principal de l'étude était un critère composite comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus de myocarde non fatal et l'AVC non fatal ; celui-ci est apparu moins fréquemment dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo (3,7 % *vs* 4,8 % ; HR = 0,76, IC95% : 0,64-0,91). Le second critère co-principal, qui incluait les éléments du premier auxquels étaient ajoutés les arrêts cardiaques ressuscités, les insuffisances cardiaques et les revascularisations, a montré de même une diminution de fréquence dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo (4,4 % *vs* 5,7 %) ; HR = 0,75, IC95% : 0,64-0,88).

Néanmoins, le décès toutes causes, qui est le critère principal déjà retenu par la HAS pour évaluer l'efficacité des hypolipémiants (7, 42) n'est pas significativement réduit dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo (5,3 % *vs* 5,6 % ; HR = 0,93, IC95% : 0,80-1,08). En outre, le décès d'origine cardiovasculaire, qui est le critère pris en compte par l'outil d'estimation du risque par SCORE (23) et le critère secondaire déjà retenu par la HAS pour évaluer l'efficacité des hypolipémiants (7, 42), ne s'est également pas montré significativement réduit dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo (2,4 % *vs* 2,7 % ; HR = 0,89, IC95% : 0,72-1,11).

Enfin, concernant la sécurité du traitement par rosuvastatine, les symptômes musculaires (douleur et faiblesse) étaient plus fréquents dans le groupe rosuvastatine que dans le groupe placebo (5,8 % *vs* 4,7 % ; p = 0,005), sans pour autant entraîner davantage d'arrêts définitifs du traitement (1,3 % *vs* 1,2 % ; NS). D'autre part, une augmentation du nombre de chirurgies de la cataracte a été observée dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo (3,8% *vs* 3,1 % ; p = 0,02).

Position de la HAS sur l'ézétimibe

Une fiche de Bon Usage des Médicaments a été réalisée par la HAS sur la place de l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie (44).

Si l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée malgré un régime bien suivi et un traitement par statine pris régulièrement à une posologie appropriée, il est souvent possible de parvenir au taux souhaitable de LDL en utilisant une autre statine plus active sur le taux de LDL et d'efficacité démontrée sur la morbi-mortalité. Sinon, l'ajout d'un deuxième médicament hypocholestérolémiant peut être envisagé. La coprescription d'ézétimibe, qui inhibe l'absorption intestinale du cholestérol, et d'une statine, qui inhibe la synthèse du cholestérol endogène, est adaptée à cette indication.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines, la prescription d'ézétimibe seul peut être envisagée, en association au régime.

L'effet biologique, sur les concentrations lipidiques, de l'association de l'ézétimibe à une statine a été démontré avec différentes statines. Cependant, l'effet de l'ézétimibe, seul ou en association à une statine, n'a pas été démontré sur la morbimortalité.

Des observations d'atteinte musculaire grave ont été rapportées avec l'association ézétimibe-statine et avec l'ézétimibe seul, mais la fréquence des atteintes musculaires avec ézétimibe-statine ne dépasse pas celle observée avec la statine seule.

Il n'y a donc pas lieu de prescrire l'ézétimibe avant d'avoir éprouvé l'efficacité et la tolérance d'une statine en monothérapie, si besoin à la plus forte dose autorisée. On préférera les statines ayant prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Publications sur les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

Deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ont obtenu en 2015 une AMM dans les hypercholestérolémies et dyslipidémies mixtes : evolocumab (Repatha®) et alirocumab (Praluent®). Ces médicaments seront prochainement disponibles en France. Ils s'administrent par voie sous-cutanée au plus toutes les deux semaines, sont indiqués de par leur AMM chez les patients pour lesquels les concentrations de LDL-C sont insuffisamment abaissées par une statine à dose maximale tolérée (seule ou associée à d'autres hypolipémiants) ou qui sont intolérants aux statines. Il est toutefois précisé dans leurs AMM respectives que leur effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

Position de la HAS sur les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

Des avis de la Commission de la Transparence ont été récemment émis sur le Repatha® (evolocumab) (45) et le Praluent® (alirocumab) (46) : dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, le service médical rendu de Repatha® est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. La Commission réévaluera ce médicament, notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité en cours (attendus pour fin 2017).

Les conclusions de la Commission de la Transparence relatives à l'utilisation de Repatha® dans les hypercholestérolémies primaires et dyslipidémies mixtes sont la suivantes :

- l'absence de démonstration d'un effet de l'évolocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours) ;
- une efficacité démontrée uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (LDL-C), à partir d'études avec une majorité de patients non traités à la dose maximale tolérée de statines et un niveau de risque cardiovasculaire non systématiquement pris en compte ;
- des incertitudes en termes de tolérance à long terme du fait de la durée des études (deux ans maximum pour evolocumab, un an et demi maximum pour alirocumab), en ce qui concerne :
  - l'impact de réduction importante des taux de LDL-C sur les fonctions neurocognitives (étude en cours demandée dans le cadre du plan de gestion de risque -PGR) et sur le risque de diabète,
  - le développement d'anticorps, du fait du mode d'action de ce médicament (anticorps monoclonal),
  - les conséquences en termes de tolérance hépatique ;
- l'absence de donnée sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités ;
- des incertitudes en termes d'observance des patients avec ce traitement sous forme d'injection sous-cutanée, eu égard aux traitements hypolipémiants actuels tous disponibles par voie orale, l'observance étant un élément majeur de l'efficacité de la prise en charge de ces maladies ;
- une transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique française non assurée, notamment du fait de la faible proportion de patients français inclus dans les essais.

Par ailleurs, du fait de l'impact significatif potentiel de Repatha® et de Praluent® sur les dépenses de l'assurance maladie, la HAS va procéder à l'évaluation médico-économique de ces produits (47, 48).

Rapport de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (ACMTS – *CADTH*) sur les technologies de santé émergentes

L'ACMTS a récemment publié un rapport sur « Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 dans le traitement de l'hypercholestérolémie » (49). Jusqu'à présent, seul l'evolocumab a une AMM au Canada, avec un prix équivalent à environ 5 000 € annuels par patient. En Europe, les coûts annuels par patient sont estimés entre 6 000 € et 8 000 € environ selon les pays.

Les essais cliniques ont montré, à court ou moyen terme, une réduction des concentrations de LDL-C :

- au bout de 12 semaines de traitement par evolocumab (sept essais, n = 4 500), de l'ordre de 60 à 70 % par rapport au placebo, et de l'ordre de 40 % par rapport à l'ézétimibe ; dans un essai à 52 semaines, en association au régime et au traitement standard, la réduction était de 57 % par rapport au placebo ;
- au bout de 24 semaines de traitement par alirocumab (12 essais, n = 4 205), de l'ordre de 20 à 60 % par rapport au placebo, et de l'ordre de 30 % par rapport à l'ézétimibe.

Des essais cliniques à plus long terme ont montré une réduction prolongée des concentrations de LDL-C de l'ordre de 50 % par rapport au placebo, que ce soit avec l'evolocumab à un an et deux ans (deux essais, n = 4 465) ou avec l'alirocumab à un an et demi (un essai, n = 2 341). Les analyses pré-spécifiées et les analyses en *post-hoc* suggèrent une réduction des événements cardiovasculaires avec ces deux anti-PCSK9 par rapport au traitement standard seul, bien que les études n'étaient pas prévues pour évaluer les critères d'efficacité cardiovasculaires.

Les effets indésirables d'evolocumab et d'alirocumab étaient des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions au site d'injection. Une fréquence élevée de troubles neurocognitifs a été observée à la fois avec evolocumab (0,9 % *vs* 0,3 % pour le placebo) et avec l'alirocumab (1,2 % *vs* 0,5 % pour le placebo).

Aucun des essais cliniques terminés n'était de durée suffisante pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme. Les essais n'avaient également pas la taille suffisante pour détecter des effets indésirables rares ou des différences dans les critères d'efficacité cardiovasculaires.

Des essais cliniques à large échelle sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité des anti-PCSK9 en association avec un traitement standard hypolipémiant dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque, ou en prévention secondaire chez les patients avec maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse. Les résultats sont attendus pour fin 2017 ou début 2018.

La sécurité, l'efficacité et l'efficience à long terme des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 dans la prévention primaire ou secondaire de la morbi-mortalité cardiovasculaire doivent être évaluées dans différentes populations de patients avec hypercholestérolémie pour déterminer leur impact sur la pratique clinique.

Conclusion

Lorsque cela est justifié, les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée. Le groupe de travail a choisi de retenir les différents niveaux d'intensité des traitements par statines définis par le NICE, cohérents avec ceux présentés par les recommandations européennes (cf. annexe 5). Une superposition des coûts de traitement par statine avec leurs différents niveaux d'intensité permet d'identifier les traitements les plus efficients (meilleur coût-efficacité) comme étant la simvastatine et l'atorvastatine (cf. annexe 6). Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.

► Évaluation de la prise en charge de l'hypercholestérolémie

Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Une fois instauré, le traitement médicamenteux, comme le traitement diététique, doit être poursuivi au long cours, tout en faisant l'objet de réévaluations périodiques. L'efficacité maximale du traitement est obtenue en quatre semaines environ (1).

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

La réalisation d'un bilan lipidique est nécessaire lors du suivi pour estimer l'efficacité du traitement, s'assurer de l'observance, motiver les patients à propos des mesures hygiéno-diététiques et pour guider l'intensification éventuelle du traitement (4).

L'efficacité du traitement et l'observance sont surveillées avec un bilan lipidique à un et trois mois puis annuel lorsque le LDL-C est à l'objectif et la tolérance clinique satisfaisante.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

La réponse au traitement peut être évaluée à six-huit semaines après l'instauration d'un traitement médicamenteux, mais la réponse aux modifications du mode de vie peut prendre plus de temps (24).

Avant de débuter un traitement hypolipémiant, il est recommandé de réaliser au moins deux analyses, avec un intervalle de une à 12 semaines, sauf en cas de nécessité de traitement immédiat tel que le syndrome coronarien aigu (3), ou encore en cas de RCV très élevé comme le précise le texte actualisé en 2016 (24).

Après avoir débuté un traitement hypolipémiant, il est recommandé de réaliser un bilan lipidique (3) :

- Huit (±4) semaines après le début du traitement ;
- Huit (±4) semaines après les adaptations du traitement jusqu'à obtention des valeurs cibles.

Un bilan lipidique est recommandé annuellement une fois que le patient a atteint la concentration de cholestérol cible ou optimale, excepté des problèmes d'observance ou une autre raison particulière pour des analyses plus fréquentes.

Les conseils suivants sont recommandés pour améliorer le respect des modifications du mode de vie :

- Établir une bonne coopération avec le patient.
- Veiller à ce que le patient comprenne à quel point le mode de vie influe sur les maladies cardiovasculaires et insister pour qu'il s'engage à modifier son comportement.
- Examiner les obstacles potentiels au changement.
- Élaborer avec le patient un plan de changement de mode de vie qui soit réaliste et encourageant.
- Conforter les efforts du patient au changement.
- Impliquer d'autres experts au besoin, si c'est possible.
- Établir un schéma de visites de suivi.

Les conseils suivants sont recommandés pour favoriser l'observance par le patient des traitements polymédicamenteux :

- Simplifier le schéma posologique si possible en réduisant les doses quotidiennes et les médicaments concomitants.
- Choisir des alternatives moins chères.
- Fournir des instructions écrites et orales claires.
- Entamer avec le patient un dialogue sur le respect du traitement.
- Adapter le schéma au mode de vie et aux besoins du patient.
- Impliquer le patient dans le traitement en tant que partenaire.
- Appliquer des stratégies comportementales (systèmes de rappel, signaux, auto-surveillance, retour d'informations, renforcement).

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Il est recommandé d'évaluer régulièrement l'observance du traitement et du mode de vie, la réponse thérapeutique au traitement par statine et sa tolérance (2). Ceci consiste en une exploration d'une anomalie lipidique réalisée quatre à 12 semaines après l'initiation du traitement ou l'adaptation de posologie, et tous les trois à 12 mois par la suite. D'autres évaluations de la tolérance peuvent être réalisées selon le contexte clinique.

Il est recommandé de prescrire une statine à l'intensité maximale tolérée chez les patients qui ne tolèrent pas une intensité élevée ou modérée de leur traitement par statine.

Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante ou intolérants à l'intensité recommandée du traitement par statine, il est recommandé de :

- renforcer l'observance du traitement ;
- renforcer l'adhésion aux modifications importantes du mode de vie ;
- exclure les causes secondaires d'hyperlipidémie.

Chez les patients à haut RCV recevant une statine d'intensité maximale tolérée qui continuent à avoir une réponse insuffisante, l'association d'un autre hypolipémiant à la statine peut être envisagée si les bénéfices de réduction du RCV l'emportent sur les effets indésirables potentiels.

Chez les patients totalement intolérants aux statines, il est raisonnable de prescrire une autre classe d'hypolipémiant.

Recommandations de la NLA

Certains états ou médicaments peuvent produire des altérations des concentrations lipidiques et devraient être considérés lors des évaluations des patients avec dyslipidémie (28).

Après atteinte des cibles de cholestérol athérogène avec les modifications du mode de vie, il est recommandé de maintenir un contrôle tous les 6 à 12 mois.

Chez les patients intolérants aux statines, il est recommandé d'envisager de limiter la posologie quotidienne ou des modifications de traitement. Si le patient ne peut toujours pas tolérer la statine, un traitement hypolipémiant, autre qu'une statine, seul ou en association avec un autre hypolipémiant, peut être envisagé.

Il est recommandé de contrôler la glycémie ou l'hémoglobine glyquée avant l'instauration d'un traitement par statine et dans l'année qui suit en cas de facteurs de risque de diabète.

Recommandations du NICE

Il est recommandé de mesurer CT, HDL-C et non-HDL-C chez tous les sujets qui ont débuté un traitement par statine d'intensité élevée depuis trois mois et d'avoir pour objectif une diminution supérieure à 40 % du non-HDL-C (15).

Si cet objectif n'est pas atteint, il est recommandé de :

- discuter de l'observance de la prise du médicament ;
- optimiser l'adhésion au régime alimentaire et au mode de vie ;
- envisager d'augmenter la posologie débutée si celle-ci est inférieure à 80 mg d'atorvastatine et si la personne est estimée à haut risque en raison de comorbidités, du score de risque calculé, ou par simple jugement clinique.

Il est recommandé de prévoir une consultation médicale annuelle pour les patients traités par statine pour :

- discuter de l'observance du traitement et des changements du mode de vie, et aborder les facteurs de RCV ;
- envisager un prélèvement sanguin non à jeun annuel pour mesurer le non-HDL-C afin d'étayer la discussion avec le patient.

Recommandations du SIGN

Les recommandations du SIGN ne proposent de modalités d'évaluation de la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

Recommandations canadiennes (CCS)

Les recommandations de la *Canadian Cardiovascular Society* ne proposent pas de modalités d'évaluation de la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

Recommandations de BCGuidelines.ca

Il est recommandé d'effectuer un suivi dans les quatre à six mois après le début du traitement par statine en mesurant le non-HDL-C et l'apoB pour évaluer l'observance et la réponse au traitement (18). Un bilan lipidique n'est pas nécessaire. Si les lipides sont toujours élevés, une autre cause de dyslipidémie doit être envisagée (ex. : hypothyroïdie).

Recommandations du Toward Optimized Practice (TOP)

Il n'est pas nécessaire d'utiliser des valeurs cibles de cholestérol pour réduire les MCV (19, 20).

La surveillance répétée des taux de lipides après qu'un patient ait commencé à suivre une thérapie hypolipémiante n'est pas nécessaire. L'observance du traitement par statine peut être améliorée par des mesures de renforcement auprès du patient.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Il est recommandé d'ajuster la posologie si nécessaire en début de traitement et d'évaluer la réponse régulièrement (approximativement toutes les six à 12 semaines) jusqu'à l'obtention d'une amélioration suffisante ou l'atteinte de la dose maximale tolérée (21).

La réduction ou l'arrêt de la pharmacothérapie peuvent être envisagés chez les sujets qui réduisent significativement leur risque par une modification continue de leur mode de vie (ex. : arrêt du tabac, perte de poids significative).

Recommandations néo-zélandaises

Il est recommandé de doser les lipides sur prélèvement non à jeun tous les trois à six mois jusqu'à stabilisation du traitement, puis pas plus d'une fois par an (22). Une analyse plus fréquente peut induire en erreur du fait d'une variabilité quotidienne plus grande que la variabilité à moyen terme.

Une nouvelle mesure des concentrations de lipides peut attendre jusqu'à la prochaine estimation du risque cardiovasculaire global.

► Suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant

Recommandations

Recommandations de l'Afssaps

Les hypolipémiants, surtout à fortes posologies, exposent à des effets indésirables : digestifs pour la cholestyramine, hépatiques et musculaires pour les fibrates et les statines (1). Ces effets sont dose-dépendants.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous ézétimibe seul ou associé à une statine.

Concernant les risques hépatiques et musculaires liés aux statines, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

Surveillance hépatique

Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les trois mois qui suivent l'instauration d'un traitement hypolipémiant. Ultérieurement, il n'existe pas de données scientifiques permettant de proposer une périodicité à ces contrôles. Dans ces conditions, en l'absence de point d'appel et chez les patients dont les transaminases étaient normales, un

contrôle annuel est recommandé. L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante (contrôlée à un mois) des ASAT ou des ALAT, au-delà de trois fois la limite supérieure à la normale. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques.

Risque musculaire

- Il n'y a pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale.
- Il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque suivantes :
  - insuffisance rénale ;
  - hypothyroïdie ;
  - antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
  - antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine ;
  - abus d'alcool ;
  - âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.
- Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.
- À l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Par extension, la surveillance des fibrates obéit aux mêmes règles de surveillance.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous ézétimibe seul ou associé à une statine.

Il convient, par ailleurs, d'être vigilant sur le risque d'interactions médicamenteuses dans le cas de prescription d'associations telles que statine/fibrate, fibrate/anti-vitamine K, ou cholestyramine/autre médicament. L'association de plusieurs hypolipémiants, appartenant à la même classe pharmacologique, est illogique et parfois dangereuse. La combinaison gemfibrozil/statine est contre-indiquée.

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Lors de la phase initiale du traitement, les transaminases et la glycémie sont dosées ; la créatine phosphokinases (CPK) seulement en cas de point d'appel clinique ou de sujet à risque de complications musculaires (4).

Les situations à risque majoré d'effets secondaires musculaires sont (liste indicative non exclusive) :

- insuffisance rénale ou hépatique ;
- histoire d'intolérance musculaire antérieure à un hypolipidémiant ;
- antécédents de myopathie ;
- élévation préexistante des CPK > 3 x N (normale) ;
- traitement par médicaments interférant avec le métabolisme des statines (immunosuppresseurs, antirétroviraux) ;
- hypothyroïdie ;
- âge supérieur à 75 ans ;
- origine asiatique ;
- éthylisme chronique.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Surveillance des enzymes hépatiques

Il est recommandé de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques (ALAT) chez les patients traités par hypolipémiant (3) :
- avant le traitement ;
- huit semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie ;
- ensuite tous les ans si les enzymes hépatiques sont < 3×LSN.

Si les enzymes hépatiques < 3×LSN, il est recommandé de :
- poursuivre le traitement ;
- recontrôler les enzymes hépatiques après quatre à six semaines.

Si les enzymes hépatiques ≥ 3×LSN, il est recommandé de :
- arrêter les statines ou réduire la posologie, recontrôler les enzymes hépatiques après quatre à six semaines ;
- envisager une réintroduction prudente du traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.

Surveillance des enzymes musculaires

Il est recommandé de mesurer la créatine phosphokinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant :

Avant le traitement
- avant le début du traitement ;
- si le taux de CK initial > 5×LSN, ne pas initier de traitement médicamenteux ; recontrôler.

Surveillance
- une surveillance régulière de la CK n'est pas nécessaire ;
- vérifier la CK si le patient développe une myalgie.

Il est recommandé d'augmenter la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CK chez les patients à risque tels que : patients âgés, traitement concomitant interférant, polymédication, insuffisance hépatique ou rénale.

Si la CK > 5×LSN, il est recommandé de :
- arrêter le traitement, contrôler la fonction rénale et surveiller la CK toutes les deux semaines ;
- envisager la possibilité d'une augmentation temporaire de la CK pour d'autres raisons, telles que l'effort musculaire ;
- envisager des causes secondaires de myopathie si le taux de CK reste élevé.

Si la CK ≤ 5×LSN, il est recommandé :
- en l'absence de symptômes musculaires, de continuer le traitement (demander aux patients de signaler les symptômes ; envisager d'autres contrôles de la CK) ;
- en cas de symptômes musculaires, de surveiller les symptômes et la CK régulièrement.

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Il est recommandé de ne pas mesurer systématiquement la CK chez les sujets traités par statine (2).

Une mesure initiale de la CK est à envisager pour les sujets supposés à risque accru d'effets indésirables musculaires du fait d'un antécédent familial d'intolérance aux statines ou maladie musculaire, de l'état clinique, ou d'un traitement associé pouvant augmenter le risque de myopathie.

Durant le traitement par statine, il est raisonnable de mesurer la CK chez les personnes atteintes de symptômes musculaires, tels qu'une douleur, une sensibilité, une raideur, des crampes, une faiblesse, ou une fatigue généralisée.

Une mesure initiale de l'ALAT est recommandée avant le début du traitement par statine.

Durant le traitement par statine, il est raisonnable de mesurer la fonction hépatique si des symptômes suggérant une hépatotoxicité apparaissent (ex. : fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte d'appétit, douleurs abdominales, urine de couleur sombre, et jaunissement de la peau ou de la sclérotique).

Une diminution de la dose de statine est à envisager lorsque deux valeurs consécutives de concentrations de LDL-C sont inférieures à 0,4 g/L.

Il peut être dangereux de débuter un traitement par 80 mg/j de simvastatine ou d'augmenter la posologie à 80 mg/j de simvastatine.

Il est recommandé de rechercher l'apparition d'un diabète *de novo* chez les sujets traités par statine. Il est recommandé aux sujets développant un diabète de suivre les mesures hygiéno-diététiques et de continuer le traitement par statine pour réduire le RCV.

En cas de traitement par statine, il est raisonnable de prendre des précautions chez les sujets âgés de plus de 75 ans, les patients prenant des traitements concomitants modifiant le métabolisme ou prenant plusieurs médicaments.

Il est raisonnable d'évaluer et de traiter les symptômes musculaires tels qu'une douleur, une sensibilité, une raideur, des crampes, une faiblesse, ou une fatigue chez les patients traités par statine selon l'algorithme de prise en charge suivant :

- pour éviter l'arrêt inutile des statines, obtenir l'anamnèse de symptômes musculaires antérieurs ou actuels pour une évaluation initiale avant l'instauration du traitement par statine ;
- si une fatigue ou des symptômes ou musculaires sévères inexpliqués apparaissent durant un traitement par statine, arrêter immédiatement la statine et suspecter une rhabdomyolyse en dosant la CK et la créatinine et en recherchant une myoglobinurie ;
- si des symptômes musculaires légers à modérés apparaissent durant un traitement par statine :
  - arrêter la statine jusqu'à réévaluation des symptômes,
  - rechercher chez le patient une comorbidité pouvant augmenter le risque de symptômes musculaires (ex. : hypothyroïdie, fonction rénale ou hépatique réduite, troubles rhumatologiques tels que la polymyalgie rhumatismale, myopathie stéroïdienne, carence en vitamine D, ou affections musculaires primitives),
  - si les symptômes musculaires disparaissent, et en l'absence de contre-indication, réintroduire chez le patient la statine initiale à la dose identique ou inférieure pour établir une relation causale entre les symptômes musculaires et le traitement par statine,
  - si une relation causale existe, arrêter la statine initiale ; une fois les symptômes musculaires disparus, utiliser une faible dose d'une statine différente,
  - une fois la faible dose de statine tolérée, augmenter progressivement la dose jusqu'à la dose maximale tolérée,
  - si, après deux mois sans traitement par statine, les symptômes musculaires ou l'élévation de la concentration de CK ne disparaissent pas complètement, envisager les autres causes de symptômes musculaires listés ci-dessus,
  - si les symptômes musculaires persistants sont identifiés comme provenant d'une maladie sans lien avec le traitement par statine, ou si la maladie prédisposante a été traitée, reprendre le traitement par statine à la dose initiale.

Pour les sujets traités par statine présentant un état confusionnel ou un trouble de la mémoire, il peut être raisonnable rechercher, en plus de la possibilité d'effets indésirables associés au traitement par la statine, une autre cause telle que l'exposition à d'autres médicaments, des causes systémiques ou neuropsychiatriques.

Recommandations de la NLA

Sécurité des statines : muscle

La forme la plus commune d'intolérance aux statines concerne les effets indésirables musculaires, tels qu'une faiblesse, des myalgies, une raideur et/ou des douleurs (50).

Avant d'arrêter définitivement les statines à la suite des symptômes musculaires non accompagnés d'une élévation substantielle de CK :

- les patients doivent avoir une évaluation médicale complète pour déterminer d'autres causes potentielles de symptômes musculaires ;
- les patients doivent avoir une évaluation de leurs traitements concomitants pour déterminer d'éventuelles interactions médicamenteuses interférant avec la conjugaison, le métabolisme, ou l'excrétion des statines – augmentant les concentrations sanguines de statine et ainsi le risque potentiel d'effets indésirables des statines ;
- une réintroduction de la statine peut aider à préciser le lien entre la statine et les symptômes musculaires.

Le diagnostic de symptômes musculaires associés aux statines peut être confirmé par une échelle clinique validée.

Chez les patients souffrant de douleurs musculaires ou une faiblesse, les concentrations de CK peuvent également être dosées :

- une rhabdomyolyse peut apparaître avec un traitement par statine :
  - la statine doit être arrêtée, interrompue immédiatement chez les patients présentant une faiblesse musculaire ou une douleur, et une élévation marquée des enzymes musculaires ;
  - si les élévations de la CK sont considérées liées aux statines, le patient doit être évalué pour déterminer si des comorbidités (ex. hépatique ou rénale) ont pu contribuer à élever la concentration de statine, ou éventuellement par interaction médicamenteuse avec les traitements concomitants ;
  - il n'est pas recommandé de doser l'aldolase et la myoglobine ;
  - si CK > 50 fois la limite supérieure à la normale brune ou en cas d'urine foncée, il est recommandé de doser la myoglobinurie.

D'un point de vue thérapeutique, les patients qui sont initialement intolérants à une statine peuvent souvent tolérer une autre statine. D'autres approches cliniques sont de réduire la dose de statine, ou d'administrer la statine moins de sept jours par semaine.

Sécurité des statines : foie

L'élévation des enzymes hépatiques est une des plus communes « intolérances » asymptomatiques d'un traitement par statine (50). Elle a par ailleurs plusieurs causes potentielles.

Néanmoins, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques avant de débuter un traitement par statine (51). La conduite à tenir en cas d'élévation des enzymes hépatiques chez un patient traité par statine varie en fonction du niveau de cette perturbation (< ou > 3 x LSN).

Sécurité des statines : cognition

Malgré une association occasionnelle rapportée entre l'usage de statine et une déficience cognitive légère, une évaluation cognitive initiale n'est pas nécessaire avant de débuter un traitement par statine (50).

En cas de symptômes cognitifs chez un patient après l'instauration d'un traitement par statine, il peut être raisonnable de suspendre le traitement pendant un à deux mois. Si aucune amélioration cognitive n'est observée après un à deux mois d'arrêt de la statine, il est possible de mieux rechercher une autre cause de déficience cognitive ou de discuter d'une éventuelle reprise du traitement par statine.

Sécurité des statines : diabète

Les statines peuvent augmenter le risque de diabète de type 2, d'autant plus avec un traitement intensif (50). Étant donné que les statines réduisent le RCV, aucun changement n'est recommandé dans la pratique courante concernant l'usage de statines chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire.

Il est recommandé de contrôler la glycémie ou l'hémoglobine glyquée avant l'instauration d'un traitement par statine et dans l'année qui suit en cas de facteurs de risque de diabète (28).

Les patients traités par statine doivent être engagés dans une thérapie nutritionnelle et une activité physique agressives, avec pour objectif d'éviter un gain de poids et de prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 (50).

En cas de diabète de type 2 *de novo*, ou une détérioration du contrôle glycémique chez les patients ayant déjà un diabète, il est recommandé d'évaluer la présence d'autres facteurs potentiels de glycémie élevée et de réaliser une prise en charge comme pour les patients diabétiques de type 2 non traités par statine.

Recommandations du NICE

Si un patient ne peut supporter une statine d'intensité élevée, il est recommandé d'essayer de le traiter à la dose maximale tolérée (15).

En cas d'effets indésirables avec une statine d'intensité élevée, il est recommandé de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :

- arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier si ceux-ci sont liés à la statine ;
- réduire la dose dans le même groupe d'intensité ;
- changer pour une statine d'un groupe d'intensité inférieur.

Il est recommandé d'obtenir l'avis d'un spécialiste sur les options de traitement d'un patient à haut RCV intolérant aux statines.

Recommandations du SIGN

Il est recommandé chez les patients traités par médicaments qui interfèrent sur le métabolisme du cytochrome P450 d'éviter l'usage concomitant d'atorvastatine ou de simvastatine. Dans de tels cas, la pravastatine est un traitement hypolipémiant alternatif acceptable (16)

En outre, les recommandations du SIGN citent les recommandations de la NLA publiées en 2006 sur la sécurité des statines, dont une version actualisée en 2014 est reprise ci-dessus (50).

Recommandations canadiennes (CCS)

Chez les patients traités par statine, il est recommandé que (17) :

- tout symptôme supposé associé à une statine soit évalué systématiquement, incluant une surveillance durant son arrêt et sa réintroduction (d'une même statine ou d'une autre statine, de puissance équivalente ou inférieure, d'une fréquence d'administration identique ou inférieure) pour identifier une statine tolérée à long terme ;
- la statine ne soit pas maintenue sur la base d'un éventuel risque d'apparition d'un diabète de type 2 durant une thérapie à long terme.

Il n'est pas recommandé de prendre des vitamines, minéraux ou compléments alimentaires pour les symptômes de myalgies associés aux statines.

Recommandations de BCGuidelines.ca

Il est recommandé d'effectuer un suivi dans les quatre à six mois après le début du traitement par statine (18) :

- en interrogeant le patient sur d'éventuels effets indésirables ; si des symptômes musculaires sont rapportés, il est recommandé de doser la créatine kinase (CK) ;
- en dosant une transaminase hépatique (l'alanine aminotransférase – ALAT), en fonction de la statine utilisée.

Recommandations du Toward Optimized Practice (TOP)

Il n'est généralement pas nécessaire de mesurer les concentrations de CK ou d'ALAT chez les sujets asymptomatiques avant de commencer une thérapie par statine (19, 20).

Il est recommandé de réserver la surveillance systématique des concentrations de CK et d'ALAT aux patients symptomatiques ou qui sont à risque plus élevé d'événements indésirables.

Recommandations australiennes (NVDPA)

Les recommandations du *National Vascular Disease Prevention Alliance* n'abordent pas le suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant (21).

Recommandations néo-zélandaises

Les statines sont globalement des médicaments sûrs (22). La prescription doit être décidée dans le contexte des risques et des bénéfices pour le risque cardiovasculaire.

Il est important d'examiner les interactions médicamenteuses avec les statines, notamment la simvastatine. Un entretien avec un pharmacien peut être utile selon les circonstances, y compris lorsqu'on ne connaît pas les traitements actuels du patient.

La surveillance de la fonction hépatique au cours d'un traitement par statine n'est pas considérée nécessaire, étant donné que le risque de toxicité hépatique apparaît négligeable.

La surveillance de la créatine kinase (CK) n'est pas nécessaire chez les patients asymptomatiques. Il est recommandé de contrôler la CK en cas douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée. Le risque de myopathie est généralement dose-dépendant et est augmenté chez le sujet âgé ou en cas de traitements associés.

En cas de douleur musculaire sans élévation de la CK, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peuvent être nécessaires.

Si CK > 3-10 x LSN avec des symptômes, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement avec surveillance régulière hebdomadaire des symptômes et de la CK sont nécessaires.

Si CK > 10 x LSN avec des symptômes, l'arrêt du traitement par statine doit être immédiat.

Autres publications

Une étude de cohorte finlandaise chez 8 749 hommes a récemment permis d'observer un sur-risque de 46 % de diabète de type 2 au lieu de 10 à 20 % jusqu'alors décrit (52). Ainsi, l'effet diabétogène dose-dépendant des statines aurait été sous-estimé jusqu'à présent car insuffisamment recherché dans les études.

1.3 Situations particulières

1.3.1 Diabète

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Chez tous les patients diabétiques de type 1 avec une microalbuminurie et une maladie rénale, un traitement hypolipémiant par statine est recommandé en première intention (éventuellement en association) pour diminuer la concentration en LDL-C (d'au moins 30 %), indépendamment de la concentration de LDL-C initiale (3).

Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie cardiovasculaire ou une insuffisance rénale chronique, et chez les patients sans maladie cardiovasculaire âgés de plus de 40 ans, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque supplémentaire(s) ou avec marqueurs d'une atteinte des organes cibles, l'objectif recommandé est LDL-C < 1,8 mmol/L (0,7 g/L), et les objectifs secondaires sont un non-HDL-C < 2,6 mmol/L (1 g/L) et une apoB < 0,8 g/L (3).

Chez tous les patients diabétiques de type 2, l'objectif principal est un LDL-C < 2,5 mmol/L (< 1 g/L environ). Les objectifs secondaires sont un non-HDL-C < 3,3 mmol/L (1,30 g/L) et une apoB < 1 g/L (3). La dernière version des recommandations européennes précise qu'il s'agit des patients diabétiques de type 2 sans facteur de risque supplémentaire ni atteinte d'organe cible (24).

Recommandations européennes (ESC/EASD)

Les recommandations européennes spécifiques de la prise en charge du diabète dans le cadre de la prévention cardiovasculaire (53) recommandent de classer les patients diabétiques comme étant à haut ou très haut RCV, en fonction de la présence de facteurs de risque concomitants et d'une atteinte d'organe cible. De plus, il n'est pas recommandé d'évaluer le RCV chez les patients diabétiques au moyen des outils de score développés pour la population générale.

Un traitement par statine est recommandé chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 à très haut risque (*i.e.* si associé à une maladie cardiovasculaire documentée, une insuffisance rénale chronique sévère ou avec au moins un facteur de RCV et/ou une atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, ou une réduction de LDL-C ≥ 50 % si l'objectif cible ne peut être atteint.

Un traitement par statine est recommandé chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque (sans facteur de RCV supplémentaire et sans atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 1 g/L ou 2,5 mmol/L.

Un traitement par statine peut être envisagé chez les patients diabétiques de type 1 à haut RCV quelle que soit la concentration initiale de LDL-C.

Une intensification du traitement par statine devrait être envisagée avant l'introduction d'une association médicamenteuse avec l'ézétimibe.

L'utilisation de médicaments pour augmenter l'HDL-C en prévention d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 n'est pas recommandée.

Recommandations européennes (ESC et autres sociétés)

Estimation du risque cardiovasculaire

En 2012, les recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (26) classent à RCV très élevé les patients diabétiques (de type 1 ou 2) avec un ou plusieurs facteurs de risque CV ou une atteinte des organes cibles (tel qu'une microalbuminurie : 30-300 mg/24h). Les patients diabétiques (de type 1 ou 2) sans facteur de risque CV ni atteinte des organes cibles sont classés à risque CV élevé.

Les recommandations actualisées en 2016 (25) précisent la nécessité d'un facteur de risque majeur, tel que le tabagisme ou hypercholestérolémie sévère ou une hypertension sévère pour classer les patients diabétiques (de type 1 ou 2) à RCV très élevé – ou bien, une atteinte des organes cibles. En outre, seuls les patients jeunes avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur peuvent être considérés à risque faible à modéré.

Objectifs thérapeutiques

La concentration cible de LDL-C est < 2,5 mmol/L (< 1,0 g/L environ), le CT peut être < 4,5 mmol/L, chez les patients sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse, avec une concentration cible de LDL-C < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L environ) (en utilisant de plus fortes doses de statines), chez les patients diabétiques à risque CV très élevé (26).

En 2016, les objectifs thérapeutiques suivants sont recommandés (25) :

- chez les patients diabétiques à risque CV très élevé : LDL-C < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L), ou bien une réduction ≥ 50 % du LDL-C si la concentration initiale est comprise entre 1,8 et 3,5 mmol/L (0,7 et 1,35 g/L) ;
- chez les patients diabétiques à risque CV élevé : LDL-C < 2,6 mmol/L (< 1,0 g/L) ou une réduction ≥ 50 % du LDL-C si la concentration initiale est comprise entre 2,6 et 5,1 mmol/L (1 et 2 g/L).

Le non-HDL-C est un objectif cible alternatif pratique et raisonnable car il ne nécessite pas de prélèvement à jeun. Des objectifs cibles secondaires de non-HDL-C < 2,6 et < 3,3 mmol/L (< 1,0 et < 1,3 g/L) sont recommandés chez les patients à risque respectivement très élevé ou élevé.

Traitement hypolipémiant en prévention primaire ou secondaire

Alors qu'en 2012, les statines étaient recommandées pour réduire le risque CV chez les patients diabétiques (26), les médicaments hypolipémiants (principalement les statines) sont désormais en 2016 :

- recommandés pour réduire le risque CV chez tous les patients diabétiques de type 2 ou 1 au-delà de 40 ans (25) ;
- envisageables également chez les sujets en-dessous de 40 ans s'ils sont à risque significativement élevé, dû à la présence de complications micro-vasculaires ou de multiples facteurs de risque CV.

L'utilisation de médicaments qui augmentent le HDL-C pour prévenir le risque CV en cas de diabète de type 2 n'est pas recommandée (25).

Recommandations américaines (AHA/ACC)

Les propositions relatives à un traitement par statine en prévention primaire chez les patients diabétiques émanant des recommandations américaines (AHA/ACC) sont (2) (cf. chapitre 1.2.2, § Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire ; cf. chapitre 1.2.3, § Traitement hypolipémiant en prévention primaire ou secondaire) :

- de 40 à 75 ans avec un LDL-C compris entre 0,70 et 1,89 g/L : un traitement par statine d'intensité modérée est recommandé, ou d'intensité élevée si RCV ≥ 7,5% ;
- avant 40 ans, après 75 ans, ou si LDL-C < 0,7 g/L : il convient de considérer le rapport bénéfices/risques et les préférences du patient avant de décider l'initiation, le maintien ou l'intensification d'un traitement par statine.

Recommandations canadiennes (CDA)

Les recommandations canadiennes sur la protection vasculaire dans le cadre de la prise en charge du diabète (54) recommandent qu'un traitement par statine soit prescrit pour réduire le risque cardiovasculaire chez les adultes diabétiques de type 1 ou de type 2 avec les caractéristiques suivantes :

- maladie macrovasculaire ;
- âge ≥ 40 ans ;
- âge < 40 ans et une des conditions suivantes :
  - durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans ;
  - complication microvasculaire ;
  - en fonction de la présence d'autres facteurs de risque conformément aux recommandations de la *Canadian Cardiovascular Society* sur le diagnostic et le traitement des dyslipidémies (17).

Les recommandations canadiennes sur les dyslipidémies dans le cadre de la prise en charge du diabète (55) recommandent de réaliser une exploration d'une anomalie lipidique à jeun (depuis huit heures) (CT, HDL-C, TG et LDL-C calculé) ou une exploration d'une anomalie lipidique non à

jeun (apoB, non-HDL-C calculé) au moment du diagnostic de diabète. Si un traitement hypolipémiant n'est pas débuté, il est recommandé de répéter annuellement l'analyse. Les analyses devraient être réalisées plus fréquemment (tous les trois à six mois) après l'instauration d'un traitement hypolipémiant.

Lorsqu'un traitement hypolipémiant est indiqué (cf. ci-dessus), il est recommandé de le débuter par une statine pour atteindre une concentration de LDL-C ≤ 2,0 mmol/L (0,8 g/L).

Chez les patients n'atteignant pas la cible de LDL-C malgré le traitement par statine, une association d'une statine avec un médicament de deuxième intention (ex. : fibrate) peut être prescrite pour atteindre l'objectif de LDL-C.

Chez les patients avec TG > 10,0 mmol/L (9 g/L), un traitement par fibrate est recommandé pour réduire le risque de pancréatite, tout en optimisant le contrôle glycémique et réalisant des modifications du mode de vie (ex. : perte de poids, stratégies alimentaires optimales, réduction de l'alcool).

1.3.2 Insuffisance rénale chronique

Recommandations européennes (ESC/EAS)

L'insuffisance rénale chronique est reconnue comme un risque équivalent à la maladie coronarienne (3) ; chez ces patients, l'objectif principal de la thérapie est la diminution du LDL-C.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique modérée à sévère, il est recommandé d'envisager un traitement hypolipémiant par statine, en monothérapie ou en association avec un autre médicament, pour atteindre un LDL-C < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L) et réduire le risque cardiovasculaire.

Recommandations européennes (ESC et autres sociétés)

Les recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (25, 26) classent à risque très élevé les patients avec insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 ml/min/1,73m²), et à risque élevé, les patients avec insuffisance rénale chronique modérée (DFG : 30-59 ml/min/1,73m²).

Recommandations KDIGO (*International Society of Nephrology*)

Les recommandations de la société internationale de néphrologie (56) recommandent une exploration d'une anomalie lipidique (CT, LDL-C, HDL-C TG) chez les adultes nouvellement diagnostiqués avec une insuffisance rénale chronique (y compris ceux traités par dialyse chronique ou transplantation rénale).

Chez les patients avec insuffisance rénale chronique (y compris ceux traités par dialyse chronique ou transplantation rénale), un bilan lipidique de suivi n'est pas nécessaire pour la majorité des patients.

Chez les patients âgés ≥ 50 ans avec insuffisance rénale chronique et un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, un traitement par statine recommandé.

Chez les patients âgés ≥ 50 ans avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m^2 mais non traités par dialyse chronique ou transplantation rénale, un traitement par statine seule ou en association à l'ézétimibe est recommandé.

Chez les patients âgés de 18 à 49 ans avec insuffisance rénale chronique mais non traités par dialyse chronique ou transplantation rénale, il est recommandé d'envisager un traitement par statine en présence d'au moins une situation suivante :

- maladie coronarienne avérée (infarctus du myocarde ou revascularisation coronaire) ;
- diabète ;

- antécédent d'AVC ischémique ;
- risque à dix ans de mort coronaire ou d'infarctus de myocarde non fatal > 10 %.

Chez les patients avec insuffisance rénale chronique dialysés, il est préférable de ne pas initier de traitement par statine seule ou en association à l'ézétimibe.

Chez les patients déjà traités par statine seule ou en association à l'ézétimibe au moment de l'initiation de la dialyse, il est préférable de poursuivre le traitement hypolipémiant.

Chez les patients transplantés rénaux, il est recommandé d'envisager un traitement par statine.

1.3.3 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote autosomique dominante se traduit par des concentrations de LDL-C souvent supérieures à 2,2 g/L, avec une grande variabilité (de 1,9 à 4,0 g/L) (57). Si dans 20 % des cas, la mutation génétique causale reste inconnue, l'hypercholestérolémie familiale est liée (57) :

- au récepteur du LDL dans environ 70 % des cas ;
- à l'apoB dans 6 à 8 % des cas ;
- au PCSK9 dans environ 2 % des cas.

Sa prévalence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote serait comprise entre 1/500 et 1/200, et seulement 1 % des patients atteints seraient diagnostiqués en France (58). Or, sans traitement, le risque de maladie coronarienne est multiplié par 13 (58), et environ 50 % des hommes et 30 % des femmes ont un événement coronarien mortel ou non avant respectivement 50 et 60 ans (57).

Les outils d'estimation du risque cardiovasculaire ne sont pas appropriés chez les patients avec hypercholestérolémie familiale, étant donné leur risque considérablement élevé du fait de concentrations de LDL-C élevées tout au long de la vie, depuis la naissance (58).

Recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NFSA)

Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale peut être évoqué en cas de (57) :

- concentrations élevées de LDL-C ;
- parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale ;
- dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) ;
- accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDL-C est supérieur à 1,9 g/L chez l'adulte et 1,6 g/L chez l'enfant. Ce seuil est variable en fonction de l'âge. Des grilles d'évaluation aident au diagnostic par l'établissement d'un score de probabilité (critères diagnostiques du registre Simon Broome – Royaume-Uni, critères du *Dutch Lipid Clinic Network* – cf. annexe 7).

L'analyse génétique devrait être réalisée devant toute suspicion diagnostique, *i. e.* chez les patients avec LDL-C élevé (> 1,9 g/L chez l'adulte et 1,6 g/L chez l'enfant) ayant un autre critère : transmission familiale et/ou xanthomes tendineux et/ou maladie coronaire précoce.

Le dépistage en cascade (recherche de la maladie dans l'entourage familial d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée. Ce dépistage en cascade nécessite au minimum la réalisation d'un bilan lipidique avec évaluation du LDL-C et, si cela est possible, la réalisation de l'analyse génétique dans les cas où la mutation a été identifiée pour le proposant.

Les objectifs thérapeutiques sont :

- chez les patients jusqu'à 20 ans : LDL-C < 1,6 g/L ;

- chez les patients adultes avec hypercholestérolémie familiale à haut risque vasculaire : LDL-C < 1,3 g/L ;
- chez les patients en prévention secondaire ou avec hypercholestérolémie familiale à très haut risque cardiovasculaire (avec au moins un facteur de risque associé, présence de xanthomes tendineux ou en l'absence de traitement jusqu'à 40 ans), l'objectif est une concentration de LDL-C < 1 g/L, idéalement 0,7 g/L.

Chez les patients ayant un LDL-C très élevé, une réduction de 50 % peut être considérée acceptable si le traitement est maximum.

Avec les mesures hygiéno-diététiques systématiquement mises en place, les statines doivent être utilisées dès le diagnostic à dose maximale tolérée. Une association avec ézétimibe doit être instaurée si l'objectif n'est pas atteint. Une trithérapie par adjonction d'une résine ou d'acide nicotinique[5] est possible après avis spécialisé.

Pour les patients très éloignés des objectifs, le recours à la LDL-aphérèse doit être envisagé dans un centre spécialisé. En dehors des hypercholestérolémies familiales homozygotes, il paraît licite de recommander par LDL-aphérèse les sujets avec LDL-C > 2 g/L en prévention secondaire sous traitement oral maximal et les sujets avec LDL-C > 3 g/L en prévention primaire sous traitement oral maximal.

Consensus européen (EAS)

Des recommandations sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale ont émises par consensus à l'initiative de l'EAS (58) postérieurement aux recommandations européennes de l'ESC/EAS qui avaient abordé ce sujet (cf. ci-après) (3).

Il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale en présence d'un cas index ou d'un membre de la famille avec :

- hypercholestérolémie familiale ;
- CT ≥ 8 mmol/L (≥ 3,1 g/L) chez un adulte, ou < 95e percentile selon l'âge et le sexe pour le pays ;
- CT ≥ 6 mmol/L (≥ 2,3 g/L) chez un enfant, ou < 95e percentile selon l'âge et le sexe pour le pays ;
- maladie coronarienne précoce ;
- xanthomes tendineux ;
- antécédent familial de mort subite précoce.

Il est recommandé d'utiliser les critères du *Dutch Lipid Clinic Network* pour confirmer le diagnostic ; ils ne peuvent être utilisés chez l'enfant.

Il est recommandé d'exclure les autres causes d'hypercholestérolémie et d'évaluer les autres facteurs de risque cardiovasculaire, incluant une Lp(a) élevée. Il est possible de rechercher une athérosclérose asymptomatique.

Un dépistage familial en cascade est recommandé en dosant les concentrations de LDL-C.

Si le score des critères du *Dutch Lipid Clinic Network* est supérieur à cinq :

- rechercher une mutation causale chez le cas index, si possible ;
- faire une analyse génétique dans la famille, si une mutation génétique est trouvée (dépistage génétique en cascade).

Des modifications du mode de vie sont recommandées, incluant l'arrêt du tabac et des conseils diététiques (si besoin par un diététicien).

Le traitement recommandé est :

- chez l'enfant : statine, ézétimibe et résine chélatrice d'acides biliaires ;

- chez l'adulte : statine à dose maximale tolérée, ézétimibe, résine chélatrice d'acides biliaires, fibrate, acide nicotinique[5], anticorps anti-PCSK9 ;
- chez les résistants au traitement avec maladie coronarienne : LDL-aphérèse.

Les cibles de LDL-C recommandées sont :
- chez les enfants : LDL-C < 3,5 mmol/l (1,35 g/L) ;
- chez les adultes : LDL-C < 2,5 mmol/l (1,0 g/L) ;
- chez les adultes avec maladie coronarienne ou diabète : LDL-C < 1,8 mmol/l (0,7 g/L).

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Les recommandations européennes ont abordé la détection et le traitement des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (3).

Une hypercholestérolémie familiale est suspectée chez les patients avec maladie cardiovasculaire avant 50 ans pour les hommes et avant 60 ans pour les femmes, chez les sujets avec antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce ou chez les sujets avec hypercholestérolémie familiale connue dans la famille.

Il est recommandé de confirmer le diagnostic avec des critères cliniques (critères diagnostiques de MedPed et OMS, très proches des critères du *Dutch Lipid Clinic Network*) ou, si possible, avec une analyse génétique.

Le dépistage familial, si possible en cascade (parents du premier degré, et éventuellement du second degré), est indiqué lorsqu'un patient avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote est diagnostiqué.

Une statine à haute dose est recommandée en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, et si nécessaire en association avec un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe) et/ou une résine chélatrice d'acides biliaires (cholestyramine).

Il est recommandé de diagnostiquer le plus tôt possible les enfants de parents avec hypercholestérolémie familiale. Il est également recommandé de leur donner une éducation thérapeutique pour adopter une alimentation saine, et de leur prescrire un traitement pharmacologique dans l'enfance ou l'adolescence.

L'objectif du traitement est d'atteindre une concentration de LDL-C :

- chez les sujets à haut risque : LDL-C < 2,5 mmol/l (1 g/L) ;
- chez les sujets avec maladie cardiovasculaire ou à très haut risque : LDL-C < 1,8 mmol/L (0,7 g/L).

Si les cibles ne peuvent être atteintes, une réduction maximale de LDL-C doit être envisagée en utilisant les associations médicamenteuses appropriées, aux doses tolérées.

Recommandations du NICE

Il est recommandé de rechercher systématiquement un antécédent familial de maladie coronarienne précoce chez une personne suspectée d'hypercholestérolémie familiale (cf. critères de Simon Broome) (59).

Chez les enfants à risque d'hypercholestérolémie familiale en raison d'un parent affecté, il est recommandé d'effectuer les tests diagnostiques suivants à l'âge de dix ans ou le plus tôt possible par la suite :

- une analyse génétique si la mutation est connue ;
- un dosage de la concentration de LDL-C si la mutation n'est pas connue. En cas d'exclusion du diagnostic d'hypercholestérolémie familiale, il est recommandé d'effectuer un dosage supplémentaire du LDL-C après la puberté en raison des modifications de la concentration de LDL-C durant la puberté.

Il est recommandé de ne pas utiliser les outils d'estimation de la maladie coronarienne, comme le score de Framingham, car les patients avec hypercholestérolémie familiale sont déjà à haut risque de maladie coronarienne précoce.

Il est recommandé de proposer, à tout patient avec hypercholestérolémie familiale, une orientation vers un avis spécialisé pour confirmation du diagnostic et instauration d'un dépistage en cascade.

Un dépistage en cascade consistant en l'association d'une analyse génétique et d'un dosage de la concentration de LDL-C est recommandé pour identifier les parents d'un cas index affectés par l'hypercholestérolémie familiale.

Un système de suivi national axé sur la famille est recommandé pour permettre une identification complète des personnes avec hypercholestérolémie familiale.

Chez les adultes, il est recommandé de prescrire une statine de haute intensité pour atteindre une réduction de la concentration de LDL-C supérieure à 50 %.

Chez les enfants et les jeunes, il est recommandé de proposer, à tout patient diagnostiqué ou suspecté d'hypercholestérolémie familiale, une orientation vers un avis spécialisé.

Il est recommandé de proposer une consultation régulière, au moins annuellement, à tout patient avec hypercholestérolémie familiale.

1.3.4 Hypertriglycéridémie isolée

Consensus français (SFE/SFD/NSFA)

Une hypertriglycéridémie majeure (TG > 10 g/L) nécessite un avis spécialisé (4).

Les mesures diététiques et l'activité physique sont recommandées en première ligne pour contrôler une hypertriglycéridémie isolée.

La stratégie thérapeutique des hypertriglycéridémies isolées est la suivante :

- hypertriglycéridémie élevée (TG ≥ 5 g/L) persistant malgré des mesures hygiéno-diététiques :
  - un fibrate à dose optimale associé aux mesures hygiéno-diététiques ; en cas de résistance, association possible d'acides gras n-3 à longue chaîne à forte dose (> 2 g/j [EPA, DHA]) après avis spécialisé ;
  - si LDL-C non à l'objectif par rapport au niveau de RCV, association d'une statine au fénofibrate après avis spécilaisé ;
- hypertriglycéridémie modérée (2 ≤ TG < 5 g/L) persistant malgré des mesures hygiéno-diététiques :
  - si RCV faible à intermédiaire, pas de prescription de fibrate ;
  - si RCV élevé avec un LDL-C à l'objectif, prescription de fibrate envisageable.

Recommandations de la NLA

Une concentration élevée de triglycérides n'est pas un objectif en soi du traitement, sauf s'ils sont très élevés (≥ 5 g/L) (28) :

- Chez les patients avec triglycérides très élevés (≥ 5 g/L), l'objectif principal du traitement est d'abaisser la concentration de triglycérides à < 5 g/L pour réduire le risque de pancréatite.
- Chez les patients avec triglycérides élevés (≥ 2 g/L et < 5 g/L), l'objectif principal du traitement est d'abaisser les concentrations de non-HDL-C et LDL-C pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires.
- Les interventions relatives au mode de vie sont l'essentiel des efforts visant à baisser les TG. Lorsqu'un traitement médicamenteux est indiqué, il est recommandé d'envisager un hypolipémiant qui diminue principalement les TG chez les patients avec TG ≥ 10 g/L, un hypolipémiant diminuant les TG ou une statine peut être raisonnable chez les patients avec

des 5 ≤ TG < 10 g/L, et une statine devrait être généralement en première intention chez les patients avec 2 ≤ TG < 5 g/L.

Consensus européen de l'EAS (*European Atherosclerosis Society*)

Sur la base de nouvelles données génétiques, une redéfinition de l'hypertriglycéridémie est proposée (60) :

- normale : < 2,0 mmol/L (1,75 g/L) ;
- légère à modérée : 2,0 à < 10,0 mmol/L (1,75 à < 8,85 g/L) ;
- sévère : > 10,0 mmol/L (8,85 g/L).

Les concentrations souhaitables de lipides et d'apolipoprotéine B chez les patients à RCV élevé sont :

- triglycérides : < 1,7 mmol/L (1,5 g/L) ;
- non-HDL-C : < 2,6 mmol/L (1,0 g/L) ;
- apoB : < 0,8 g/L si RCV élevé, < 0,7 g/L si RCV très élevé.

Les stratégies thérapeutiques sont les suivantes :

- En cas d'hypertriglycéridémie légère à modérée :
  - La priorité est la prévention cardiovasculaire est nécessaire. L'objectif principal est d'atteindre la cible de LDL-C, et l'objectif secondaire d'atteindre le non-HDL-C, qui est 0,8 mmol/L au-dessus de la cible de LDL-C, ou une apoB < 0,8 g/L.
  - Il est recommandé d'exclure et de traiter les facteurs secondaires. Les stratégies non pharmacologiques sont de réduire le poids corporel, réduire la consommation d'alcool, augmenter l'activité aérobie, réduire la consommation totale de carbohydrates, remplacer les graisses trans et saturées par des graisses monoinsaturées, augmenter la consommation d'acides gras oméga-3 alimentaires.

Il est recommandé d'utiliser les statines si nécessaire pour contrôler le LDL-C :

- si LDL-C est près de l'objectif, adapter la dose de statine de façon à atteindre à la fois les cibles de LDL-C et de non-HDL-C ;
- si l'objectif de LDL-C est atteint, mais le non-HDL-C est encore élevé, adapter la dose de statine ou ajouter un fibrate, l'acide nicotinique ou les acides gras oméga-3 ;
- en cas d'hypertriglycéridémie sévère :
  - La priorité est la diminution des triglycérides pour prévenir une pancréatite aiguë. Les autres objectifs sont d'atteindre les cibles de LDL-C et de non-HDL-C une fois que le risque de pancréatite est diminué, comme décrit ci-dessus.
  - Il est recommandé d'exclure et de traiter les facteurs secondaires. Il est recommandé de mettre en œuvre des traitements non pharmacologiques : éviter les prises orales durant la pancréatite par une réhydratatation intraveineuse, puis réintroduire progressivement les aliments par des collations fréquentes, puis, à long terme, un régime strict pauvre en graisses (< 20 % de calories lipidiques), réduire le poids corporel, réduire la consommation d'alcool, réduire la consommation de sucres simples et des carbohydrates totaux, remplacer les graisses *trans* et saturées par des graisses monoinsaturées, envisager la prise orale de triglycérides à chaînes moyennes, augmenter la consommation d'acides gras oméga-3 alimentaires, et augmenter l'activité physique aérobie.
  - Il est recommandé d'envisager un fibrate, l'acide nicotinique, les acides gras oméga-3.

Recommandations européennes (ESC/EAS)

Une concentration de triglycérides à jeun < 1,7 mmol/L (1,5 g/L) est souhaitable (3).

Une perte de poids associée à une activité physique régulière d'intensité modérée est recommandée chez les patients obèses, avec syndrome métabolique ou diabète de type 2.

Un traitement médicamenteux ne devrait être envisagé que chez les patients avec une concentration de TG > 2,3 mmol/L (2,0 g/L) qui ne peut être abaissée par les modifications du mode de vie, et si le patient est à RCV élevé.

Selon les recommandations de 2011 (3), en cas d'hypertriglycéridémie, en particulier chez les patients à RCV élevé, les traitements médicamenteux :

- recommandés sont les fibrates ;
- à envisager sont l'acide nicotinique[5], l'association acide nicotinique/laropiprant[6], les acides gras oméga-3, l'association statine/acide nicotinique, l'association statine/fibrate ;
- possibles sont : les associations avec des acides gras oméga-3.

Selon les recommandations actualisées en 2016 (24) :

- les statines peuvent être envisagées comme traitement de première ligne pour la réduction du RCV chez les patients à RCV élevé avec hypertriglycéridémie ;
- chez les patients à RCV élevé avec TG > 2,3 mmol/L (2,0 g/L), malgré un traitement par statine, le fénofibrate peut être envisagé en assocation avec une statine.

*Recommandations de l'*Endocrine Society

Les recommandations de l'*Endocrine Society* (61) ont été coproduites avec l'*American Heart Association* et l'*European Society of Endocrinology*.

Diagnostic

Une hypertriglycéridémie sévère ou très sévère augmente le risque de pancréatite, alors qu'une hypertriglycéridémie légère ou modérée hypertriglycéridémie peut être un facteur de risque d'une maladie cardiovasculaire. Par conséquent, un dépistage de l'hypertriglycéridémie par une exploration lipidique au moins tous les cinq ans est recommandé chez les adultes.

Il est recommandé de fonder le diagnostic de l'hypertriglycéridémie sur les concentrations de triglycérides à jeun et non sur les triglycérides non à jeun.

L'évaluation de l'hétérogénéité des particules de lipoprotéines n'est pas recommandée en routine chez les patients avec hypertriglycéridémie. Le dosage de l'apolipoprotéine (apoB) et de la lipoprotéine(a) [Lp(a)] peut être intéressant, alors que le dosage des concentrations d'autres apolipoprotéines a peu de valeur clinique.

Causes d'hypertriglycéridémies primaires et secondaires

Il est recommandé de rechercher une cause de l'hyperlipidémie chez les sujets avec hypertriglycéridémie. Le traitement doit être axé sur ces causes secondaires.

Il est recommandé de rechercher, chez les patients avec hypertriglycéridémie primaire, d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, tels qu'une obésité centrale, une hypertension, des anomalies du métabolisme glucidique et un dysfonctionnement hépatique.

Il est recommandé de rechercher, chez les patients avec hypertriglycéridémie primaire, des antécédents familiaux de dyslipidémie et de maladie cardiovasculaire pour évaluer des causes génétiques et un futur risque cardiovasculaire.

Prise en charge de l'hypertriglycéridémie

Des modifications du mode de vie, incluant des conseils diététiques pour arriver à un régime alimentaire approprié et un programme d'activité physique pour atteindre une réduction de poids chez les individus obèses ou en surpoids, sont recommandées comme traitement initial de l'hypertriglycéridémie légère à modérée.

[6] Cette association n'est plus disponible car l'AMM des spécialités pharmaceutiques correspondantes ont été abrogées.

En cas d'hypertriglycéridémie sévère ou très sévère (> 10 g/L), il est recommandé d'associer une diminution de la consommation des graisses alimentaires et des glucides simples avec un traitement médicamenteux pour réduire le risque de pancréatite.

L'objectif du traitement chez les patients avec hypertriglycéridémie modérée doit être la concentration de non-HDL-C.

Chez les patients à risque de pancréatite induite par les triglycérides, un fibrate est recommandé en première intention pour la diminution de la concentration de triglycérides.

Chez les patients avec une hypertriglycéridémie modérée à sévère, trois classes de médicaments (fibrates, acide nicotinique, acides gras oméga-3) sont à envisager seules ou en association avec les statines.

Il est recommandé que les statines ne soient pas utilisées en monothérapie en cas d'hypertriglycéridémie sévère ou très sévère. Cependant, les statines peuvent être utiles pour le traitement des formes modérées d'hypertriglycéridémie en cas d'indication de modification du risque cardiovasculaire.

2. Version soumise aux parties prenantes

Fiche Mémo
Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge

Juin 2016

Préambule

L'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie mixte et certaines hypertriglycéridémies constituent avec le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme, des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose impliqués dans la survenue des maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques…), celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France (150 000 décès en 2008). Ces facteurs de risque sont souvent associés notamment par l'obésité abdominale et des facteurs comportementaux que sont la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, ainsi que le stress.

→ Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardiovasculaire majeur (décès cardiovasculaire, infarctus, AVC) sur une période donnée (ex. : à cinq ans, à dix ans).

Repérage et estimation du risque cardiovasculaire

Repérage d'une anomalie lipidique

Il est recommandé de réaliser une exploration d'une anomalie lipidique dans le cadre d'une évaluation du risque cardiovasculaire global, chez les hommes âgés de plus de 40 ans et les femmes à partir de 50 ans.

Les éléments suivants incitent à réaliser une exploration d'une anomalie lipidique indépendamment de l'âge dans le cadre d'une évaluation du risque cardiovasculaire global :

- → maladie cardiovasculaire avérée ;
- → hypertension artérielle ;
- → diabète ;
- → tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans ;
- → IMC ≥ 30 mg/kg² ou tour de taille > 94 cm chez l'homme (> 90 pour les Asiatiques), > 80 cm chez la femme ;
- → maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique ;
- → insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
- → antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- → antécédent familial de dyslipidémie.

Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique

Une exploration d'une anomalie lipidique comporte les concentrations de CT, TG, HDL-C et LDL-C calculé dans le cadre de l'évaluation du RCV et de la caractérisation de la dyslipidémie.

Le prélèvement de sang doit être fait après 12 heures de jeûne si possible, même si cela est seulement obligatoire pour doser les TG, qui sont par ailleurs nécessaires pour le calcul de LDL-C par la méthode de Friedewald (non valable si TG > 4 g/L).

Avant de débuter un traitement hypolipémiant, il est recommandé de réaliser un deuxième bilan lipidique trois mois après, sauf en cas de nécessité de traitement immédiat (ex. : syndrome coronarien aigu).

Si le bilan est normal, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les cinq ans n'est pas justifiée en l'absence de modifications du mode de vie ou bien d'instauration de traitement susceptible de modifier le bilan lipidique ou les facteurs de risque, d'un événement cardiovasculaire ou d'une augmentation du poids.

Au-delà de 80 ans, la réalisation systématique d'un bilan lipidique de dépistage n'est pas justifiée.

Les hyperlipidémies secondaires (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, cholestase...) ou iatrogènes (corticoïdes, contraception œstroprogestative, rétinoïdes, antirétroviraux...) ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants, sans traiter la maladie causale ou arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible.

Estimation du risque cardiovasculaire

Cas général

Le risque cardiovasculaire peut être évalué à partir de 40 ans chez l'homme et à partir de 50 ans chez la femme ou après la ménopause, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque.

Il est recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire à l'aide de l'outil SCORE (*Systematic coronary risk estimation*). Celui-ci estime le risque de mortalité cardiovasculaire à dix ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol (HDL-cholestérol, lipoprotéines de haute densité).

Il existe deux versions de tables d'évaluation du risque, l'une pour les pays européens à faible risque, l'autre pour les pays à risque élevé, établies à partir d'un calibrage par rapport aux statistiques de mortalité de chaque pays. La France se situe dans le groupe des pays à faible risque cardiovasculaire[1]. Il existe également une version électronique interactive de SCORE permettant la prise en compte de la concentration de HDL-C et qui effectue une estimation plus précise du risque[2].

Quatre niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à dix ans sont définis :

- risque faible : risque SCORE < 1 % ;
- risque modéré : risque SCORE ≥ 1 et < 5 % ;
- risque élevé : risque SCORE ≥ 5 % et < 10 % ou hypertension artérielle sévère ;
- risque très élevé : risque SCORE ≥ 10 % ou une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire).

Sujet jeune

Chez les sujets jeunes (avant 40 ans) avec facteurs de risque élevés, le risque absolu estimé par SCORE est faible alors que le risque relatif est élevé. Des tables spécifiques permettent d'estimer le risque relatif par rapport aux sujets sans facteurs de risque.

Ces tables de risque relatif, de même que la notion d'âge cardiovasculaire, ne sont pas une aide à la décision d'un traitement médicamenteux mais permettent d'informer les sujets jeunes sur le risque cardiovasculaire et les modifications nécessaires du mode de vie.

[1] Tables de SCORE à bas risque (European Low Risk Chart) disponible sur le site de l'ESC (European Society of Cardiology)

[2] Logiciel HeartScore® disponible sur le site de l'ESC (*European Society of Cardiology*)

Modalités de la prise en charge de l'hypercholestérolémie

Objectifs thérapeutiques

Cas général

Les objectifs thérapeutiques ont des valeurs équivalentes aux seuils d'intervention médicamenteuse. L'objectif est d'obtenir une concentration de LDL-C en-dessous du seuil d'intervention médicamenteuse.

La stratégie thérapeutique varie en fonction du risque cardiovasculaire et de la concentration en LDL-C.

En cas de LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l), une modification du mode de vie est recommandée, suivie d'un contrôle trois mois après.

En plus des modifications liées au mode de vie, il est recommandé d'instaurer un traitement hypolipémiant après ce contrôle en cas d'objectif non atteint :

- chez les sujets à risque faible (SCORE < 1 %) si LDL-C >1,9 g/l ou 4,9 mmol/l ;
- chez les sujets à risque modéré (1 ≤ SCORE < 5 %) si LDL-C >1,3 g/l ou 3,4 mmol/l ;
- chez les sujets à risque élevé (5 ≤ SCORE < 10 %) si LDL-C ≥ 1,0 g/l ou 2,5 mmol/l, débuter un traitement hypolipémiant ;
- chez les sujets à risque très élevé (SCORE ≥ 10 %) si LDL-C ≥ 0,7 g/l ou 1,8 mmol/l, débuter un traitement hypolipémiant.

Chez les sujets avec un LDL-C >1,9 g/l, il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Les interventions suivantes sont recommandées :

Niveau de risque (SCORE)	Objectif de LDL-c	Interventions de première intention	Interventions de deuxième intention
Risque faible	< 1,9 g/L	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Risque modéré	< 1,3 g/L		
Risque élevé	< 1,0 g/L	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Risque très élevé	< 0,70 g/L		

Sujet âgé

Il n'est pas recommandé de débuter un traitement en prévention primaire après 80 ans. Dans ce cas, il faut rechercher une étiologie secondaire (ex. : hypothyroïdie, etc.).

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les mêmes règles de prise en charge s'appliquent en prévention secondaire que chez les sujets plus jeunes.

Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, les critères permettant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :

- le cumul de facteurs de risque ;
- l'absence de pathologie non cardiovasculaire réduisant notablement l'espérance de vie ;
- une bonne tolérance du traitement.

Modification du mode de vie dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire

Une prise en charge diététique adaptée, visant à modifier le comportement alimentaire, et associée à la pratique d'une activité physique régulière, peut renforcer un traitement médicamenteux lorsqu'il est indiqué.

Les conseils sur l'hygiène de vie devraient être individualisés pour tous les sujets et renforcés pour les sujets à haut RCV.

Les interventions liées au mode de vie doivent être fortement promues comme interventions de première intention pour chaque sujet, quel que soit son risque cardiovasculaire. Elles peuvent s'appuyer sur un processus d'éducation thérapeutique mettant en jeu le diagnostic éducatif, à la phase motivationnelle, et au changement de comportement.

Il est indispensable d'arrêter de fumer et de ne pas s'exposer au tabac en cas de dyslipidémie (cf. comment conduire l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac[1]).

Tout sujet ayant un LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ou un SCORE ≥ 1 %, doit prendre conscience de l'importance de son mode de vie et s'approprier les changements nécessaires pour l'améliorer.

Conseils diététiques

Ils doivent tenir compte des habitudes alimentaires et des goûts des patients. Ils ont deux objectifs :

- Contribuer à l'amélioration du profil lipidique.
- Participer à la réduction du risque cardiovasculaire, indépendamment du profil lipidique.

Le traitement diététique sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du régime diététique. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire.

▸ Contribuer à l'amélioration du profil lipidique.

→ En cas d'hypercholestérolémie isolée il est recommandé de :

- réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale (produits carnés, fromage, beurre…) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah…) et en acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits) ;
- au profit des acides gras insaturés d'origine animale (volaille…) et végétale sources d'acides gras oméga-6 et oméga-3 (huile de soja, colza, noix…, margarines avec oméga 6 et 3) ;
- accroître les aliments sources de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes…) et notamment de fibres solubles (béta-glucanes de l'avoine et de l'orge) ;
- proposer des aliments sources de protéines de soja susceptibles de diminuer le C-LDL.

→ En cas de dyslipidémie mixte, il est recommandé en outre de :

- réduire l'apport calorique en cas d'excès de poids abdominal ;
- limiter particulièrement les aliments glucidiques (aliments sucrés, boissons sucrées) et de limiter les aliments d'index glycémique élevé (pain …).

→ En cas d'hypertriglycéridémie élevée, il est recommandé de :

- tester la sensibilité individuelle par test de suppression totale à l'alcool, puis aux glucides simples (glucose, fructose, saccharose…) et complexes (pain, pomme de terre…). En cas de négativité, il peut s'agir d'une sensibilité aux lipides qui peut justifier le recours aux triglycérides à chaîne moyenne ;
- consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng) ou des capsules riches en EPA-DHA, seuls pouvant permettre d'atteindre des apports suffisants d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (EPA-DHA) ayant un effet hypotriglycéridémiant propre.

▸ Participer à la réduction du risque cardiovasculaire

- La consommation de poisson est bénéfique deux à trois fois par semaine, dont une fois au moins du poisson gras.
- Les aliments riches en polyphénols (fruits, légumes, thé, cacao, huile d'olive vierge et huiles non raffinées,

Points particuliers

- Les aliments enrichis en phytostérols exercent un effet hypocholestérolémiant mais n'ont pas fait leurs preuves sur le risque cardiovasculaire.
- Les produits laitiers ne sont pas associés à une augmentation du risque cardiovasculaire.
- Ail, oignon et alliacées sont utiles pour la santé cardiovasculaire.
- La viande rouge est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment de son apport en acides gras saturés : sa consommation doit donc être modérée.
- Les apports en cholestérol alimentaire (abats, foie, œuf…) ne sont pas associés à une augmentation du risque cardiovasculaire mais doivent être modérés (< 300 mg/j) car ils augmentent modérément le cholestérol total et le C.LDL.
- Le régime méditerranéen diminue fortement le risque cardiovasculaire.
- La consommation d'alcool (vin, bière…) ne peut pas être encouragée et ne doit pas dépasser trois verres par jour chez l'homme et deux verres par jour chez la femme.

Activité physique

Il est recommandé de lutter contre la sédentarité, de promouvoir l'activité physique et encourager l'activité sportive.

Tous les patients, indépendamment de leur santé, forme ou niveau d'activité devraient être encouragés à augmenter progressivement leur niveau d'activité. L'activité physique est recommandée pour la population entière (excepté contre-indication due à une maladie).

Il est recommandé que les adultes pratiquent un exercice physique régulier pendant au moins 30 minutes la plupart des jours de la semaine (comme la marche rapide), pour cumuler au moins 150 minutes par semaine une activité d'intensité modérée, ou 75 minutes d'activité aérobie d'intensité élevée, ou un mélange des deux, par périodes de dix minutes ou plus afin de réduire le risque cardiovasculaire.

Les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire devraient consulter leur médecin avant d'avoir une activité physique intense. L'activité physique chez les coronariens est recommandée mais doit être encadrée par une surveillance spécifique (test d'effort, réadaptation cardiovasculaire).

Mises en garde contre les compléments alimentaires à base de levure rouge de riz

Les compléments alimentaires à base de levure rouge de riz (contenant de la monacoline K, appelée également lovastatine[3]) exposent à d'événements indésirables similaires à ceux des autres statines.

Ces compléments ne sont pas une alternative aux médicaments utilisés pour le traitement de l'excès de cholestérol, et ne peuvent être employés en association ou en relais d'un traitement par statine mal toléré.

Modalités de la prise en charge médicamenteuse

Traitement de l'hypercholestérolémie isolée

Une statine est recommandée en première intention dans le traitement de l'hypercholestérolémie isolée.

Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires et de l'objectif visé.

En cas d'objectif non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique (augmentation de la dose maximale tolérée, substitution par une statine plus puissante ou bien association).

[3] La lovastatine possède les caractéristiques chimiques des médicaments de la famille des statines. Aucun médicament contenant de la lovastatine n'est actuellement présent sur le marché français, contrairement à d'autres pays.

Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDL-C, en fonction de leur posologie

Médicament	*Posologie ($mg.j^{-1}$)*				
	5	*10*	*20*	*40*	*80*
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine					*
Atorvastatine					
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
Hors AMM / non recommandé

* Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par 80 mg de simvastatine. Cette posologie ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel.

Si l'objectif cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une association d'une statine avec l'ézétimibe est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la colestyramine.

En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'utiliser l'ézétimibe, voire la colestyramine.

Etant donné que les sujets âgés ont souvent des comorbidités et des capacités métaboliques altérées, il est recommandé de débuter un traitement hypolipémiant à faible dose et adapter ensuite la posologie avec précaution pour atteindre les concentrations cibles identiques à celles des sujets jeunes.

Traitement de l'hyperlipidémie mixte

Dans les hyperlipidémies mixtes, l'objectif sur le LDL-C reste primordial et les statines sont recommandées en première intention.

Si TG > 2 g/L et HDL-C bas (< 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme), une association d'une statine avec un fibrate est recommandée en surveillant les effets indésirables afin de réduire les TG en dessous de 2 g/L ou d'atteindre l'objectif de LDL-C. Les fibrates sont contre-indiquées pour des doses de 40 mg de rosuvastatine et l'association du gemfibrozil avec la simvastatine est contre-indiquée.

L'effet recherché est une augmentation de HDL-C et une diminution des TG, au-delà de la diminution du LDL-C qui peut être obtenue avec une statine. Si les TG ne sont pas contrôlés par une statine et un fibrate, il est recommandé d'y associer un acide gras oméga-3 pour diminuer les TG ; ces associations sont bien tolérées.

Anticorps monoclonaux anti-PCSK9

Deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ont obtenu en 2015 une AMM dans les hypercholestérolémies et dyslipidémies mixtes : evolocumab (Repatha®) et alirocumab (Praluent®). Ces médicaments sont indiqués chez les patients pour lesquels les concentrations de LDL-C sont insuffisamment abaissées par une statine à dose maximale tolérée (seule ou associée à d'autres hypolipémiants) ou qui sont intolérants aux statines. Ils s'administrent par voie sous-cutanée au plus toutes les deux semaines. Toutefois, leur effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. Dans l'attente des résultats des essais cliniques en cours, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (evolocumab et alirocumab) ne peuvent avoir de place dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie isolée (non familiale ou familiale hétérozygote) et de l'hyperlipidémie mixte.

Suivi de la prise en charge de l'hypercholestérolémie

Suivi de l'efficacité de la prise en charge

Il est recommandé d'évaluer régulièrement l'observance du traitement et du mode de vie, la réponse thérapeutique au traitement par statine et sa tolérance.

Après avoir débuté un traitement hypolipémiant, il est recommandé de réaliser un bilan lipidique :

- huit à 12 semaines après le début du traitement ;
- huit à 12 semaines après les adaptations du traitement jusqu'à obtention des valeurs cibles.

Un bilan lipidique est recommandé annuellement une fois que le patient a atteint la concentration de cholestérol cible ou optimale, excepté des problèmes d'observance ou une autre raison particulière pour des analyses plus fréquentes.

Il est recommandé de prévoir une consultation médicale annuelle pour les patients traités par statine pour discuter de l'observance du traitement et des changements du mode de vie, et aborder les facteurs de RCV.

Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante ou intolérants à l'intensité recommandée du traitement par statine, il est recommandé de :

- renforcer l'observance du traitement ;
- renforcer l'adhésion aux modifications importantes du mode de vie ;
- exclure les causes secondaires d'hyperlipidémie.

Education thérapeutique

Les conseils suivants sont recommandés pour améliorer le respect des modifications du mode de vie :

- Établir une bonne coopération avec le patient en s'inscrivant dans un processus d'éducation thérapeutique ;
- Procéder à un diagnostic éducatif afin de répondre aux questions suivantes : Ce qu'il a ? Ce qu'il fait ? Ce qu'il sait ? Ce qu'il croit ? Ce qu'il est ? Ce qu'il ressent ? Ce dont il a envie ? Ce qu'il peut ?
- S'appuyer sur l'entretien motivationnel pour accompagner le patient dans le changement ;
- Établir un plan d'actions, de soins et un tableau de bord de suivi ;
- Impliquer d'autres experts au besoin ;

Les conseils suivants sont recommandés pour favoriser l'observance par le patient des traitements médicamenteux :

- Impliquer le patient dans le traitement en tant que partenaire ;
- Simplifier le schéma posologique si possible en réduisant les doses quotidiennes et les médicaments concomitants et fournir des instructions écrites et orales claires ;
- Adapter le schéma au mode de vie et aux besoins du patient ;
- Entamer avec le patient un dialogue sur le respect du traitement ;
- Appliquer des stratégies comportementales (systèmes de rappel, signaux, auto-surveillance, retour d'informations, renforcement).

Suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant

Généralités

Les hypolipémiants, surtout à fortes posologies, exposent à des effets indésirables : digestifs pour la colestyramine, hépatiques et musculaires pour les fibrates et les statines. Ces effets sont dose-dépendants.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous ézétimibe seul ou associé à une statine.

Il est recommandé de réserver la surveillance systématique des concentrations de CK et d'ALAT aux patients symptomatiques ou qui sont à risque plus élevé d'événements indésirables.

Il est recommandé de rechercher l'apparition d'un diabète *de novo* chez les sujets traités par statine. Il est recommandé aux sujets développant un diabète de suivre les mesures hygiéno-diététiques et de continuer le traitement par statine pour réduire le RCV.

En cas de traitement par statine, il est raisonnable de prendre des précautions chez les sujets âgés de plus de 75 ans, et chez les patients prenant des traitements concomitants modifiant le métabolisme des hypolipémiants ou prenant plusieurs médicaments.

La consommation de jus de pamplemousse est déconseillée avec un traitement par simvastatine.

En cas d'effets indésirables avec un médicament hypolipémiant, en particulier une statine, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas une autre cause à la symptomatologie, puis de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :

- arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier si ceux-ci sont liés à la statine ;
- réduire la dose dans le même groupe d'intensité ;
- changer pour une statine d'un groupe d'intensité inférieur.

Il est recommandé de solliciter l'avis d'un autre spécialiste sur les options de traitement d'un patient à RCV élevé intolérant aux statines.

Surveillance des enzymes hépatiques

Il est recommandé de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques (ALAT) chez les patients traités par hypolipémiant :

- avant le traitement ;
- huit semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie ;
- ensuite tous les ans, si les enzymes hépatiques sont < 3×LSN.

Si les enzymes hépatiques sont élevées mais < 3×LSN, il est recommandé de :

- poursuivre le traitement ;
- recontrôler les enzymes hépatiques après quatre à six semaines.

Si les enzymes hépatiques sont ≥ 3×LSN, il est recommandé d'exclure une autre étiologie avant de :

- arrêter les statines ou réduire la posologie ;
- recontrôler les enzymes hépatiques après quatre à six semaines ;
- réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.

Surveillance des enzymes musculaires

Il n'est pas nécessaire de mesurer la créatine phosphokinase (CPK) chez les patients traités par hypolipémiantavant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes :

- douleurs musculaires préexistantes avec ou sans traitement avec un fibrate ou une statine ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
- abus d'alcool ;
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Dans ces cas, si le taux de CK initial > 5×LSN, il est recommandé de ne pas initier de traitement médicamenteux et de recontrôler les enzymes musculaires.
Une surveillance régulière de la CK n'est pas nécessaire ; il est recommandé de vérifier la CK si le patient développe une myalgie.
Il est recommandé d'augmenter la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CPK chez les patients à risque tels que : patients âgés, traitement concomitant interférant, polymédication, insuffisance hépatique ou rénale.
Si la CK > 5×LSN, il est recommandé de :

- arrêter le traitement, contrôler la fonction rénale et surveiller la CPK toutes les deux semaines ;
- envisager la possibilité d'une augmentation temporaire de la CPK pour d'autres raisons, telles que l'effort musculaire dans les 48 heures précédentes ;
- envisager des causes secondaires de myopathie, si le taux de CPK reste élevé.

Situations particulières

Diabète

Il n'est pas nécessaire d'évaluer le risque CV chez les patients diabétiques au moyen de l'outil SCORE car ils sont considérés à risque CV élevé, voire très élevé en présence d'au moins un facteur de risque concomitant ou d'une atteinte des organes cibles.

En outre, seuls les patients âgés de moins de 40 ans avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur peuvent être considérés à risque faible à modéré.

Un traitement par statine est recommandé :

- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 à risque très élevé (*i.e.* si associé à une maladie cardiovasculaire documentée, une insuffisance rénale chronique sévère ou avec au moins un facteur de RCV et/ou une atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, ou une réduction de LDL-C ≥ 50 % si l'objectif cible ne peut être atteint ;
- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 à risque élevé (à partir de 40 ans, sans facteur de RCV supplémentaire et sans atteinte d'organe cible) avec un objectif de LDL-C < 1 g/L ou 2,5 mmol/L ;
- chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 de moins de 40 ans s'ils sont à risque significativement élevé, dû à la présence de complications micro-vasculaires ou de multiples facteurs de risque CV.

Un traitement hypolipémiant n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 40 ans avec un diabète de type 1 et sans facteur de risque majeur.

Une intensification du traitement par statine est recommandée avant l'introduction d'une association médicamenteuse avec l'ézétimibe.

L'utilisation de médicaments pour augmenter l'HDL-C en prévention d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale chronique

Il n'est pas recommandé d'évaluer le RCV chez les patients en insuffisance rénale chronique au moyen de l'outil SCORE car ils sont considérés à risque CV équivalant à celui de la maladie coronarienne, *i.e.* très élevé.

Chez les patients à partir de 50 ans en insuffisance rénale chronique modérée à sévère, un traitement hypolipémiant par statine est recommandé, en monothérapie ou en association avec un autre hypolipémiant, pour atteindre un LDL-C < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L) et réduire le risque cardiovasculaire.

Chez les patients âgés de 18 à 49 ans avec insuffisance rénale chronique mais non traités par dialyse chronique ou transplantation rénale, un traitement par statine est recommandé en présence d'au moins une situation suivante :

- maladie coronarienne connue ;
- diabète ;
- antécédent d'AVC ischémique.

Cas de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote autosomique dominante se traduit par des concentrations de LDL-C souvent supérieures à 2,2 g/L, avec une grande variabilité (de 1,9 à 4,0 g/L).

L'utilisation d'un score de risque cardiovasculaire n'est pas appropriée chez les patients avec hypercholestérolémie familiale, étant donné que leur risque est considérablement élevé depuis la naissance. Seul un faible un faible nombre de patients atteints sont diagnostiqués comme tels.

Le diagnostic est évoqué en cas de :

- concentrations élevées de LDL-C ;
- parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale ;
- dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) ;
- accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDL-C est supérieur à 1,9 g/L chez l'adulte et 1,6 g/L chez l'enfant.

L'analyse génétique doit être réalisée devant toute suspicion diagnostique.

Le dépistage en cascade (recherche de la maladie dans l'entourage familial d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.

Les objectifs thérapeutiques sont :

- chez les patients jusqu'à 20 ans : LDL-C < 1,6 g/L ;
- chez les patients adultes avec hypercholestérolémie familiale à risque vasculaire élevé : LDL-C < 1,3 g/L ;
- chez les patients en prévention secondaire ou avec hypercholestérolémie familiale à risque cardiovasculaire très élevé : LDL-C < 1 g/L, idéalement 0,7 g/L.
  - Chez les patients ayant un LDL-C très élevé, une réduction de 50 % peut être considérée acceptable si le traitement est maximum.
  - La prise en charge est identique, et en cas de résistance au traitement, il est recommandé d'adresser le patient vers un spécialiste.

Hypertriglycéridémie isolée

La baisse des triglycérides n'est pas l'objectif en soi du traitement, sauf s'ils sont très élevés (≥ 5 g/L) :

- chez les patients avec triglycérides très élevés (≥ 5 g/L), l'objectif principal du traitement est d'abaisser la concentration de triglycérides à < 5 g/L pour réduire le risque de pancréatite ;
- chez les patients avec triglycérides élevés (≥ 2 g/L et < 5 g/L), l'objectif principal du traitement est d'abaisser les concentrations de non-HDL-C (CT - HDL-C) et LDL-C pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, avec un objectif thérapeutique du non-HDL-C de :
  - 1,3 g/L chez les patients à risque CV élevé ;
  - 1,0 g/L chez les patients à risque CV très élevé.

Les interventions relatives au mode de vie sont l'essentiel de l'intervention thérapeutique.

Lorsqu'il est indiqué, le traitement médicamenteux recommandé varie en fonction de la concentration de TG :

- un hypolipémiant diminuant principalement les TG (fibrate, oméga-3) chez les patients avec TG ≥ 10 g/L ;
- un fibrate ou une statine chez les patients avec des 5 ≤ TG < 10 g/L ;
- une statine en première intention chez les patients avec 2 ≤ TG < 5 g/L.

3. Avis des parties prenantes

COMMENTAIRES SUR LA FORME DU DOCUMENT SOUMIS POUR AVIS		
Parties prenantes	**Éléments positifs**	**Éléments négatifs**
Société française de nutrition (SFN)	Clarté de la présentation. Bonne articulation des différents paragraphes.	Les tables de score ne sont pas disponibles directement dans le document. Pas de rappel de définition des différentes dyslipidémies : hypercholestérolémie isolée, dyslipidémie mixte, hypertriglycéridémie isolée.
Association française des diététiciens nutritionnistes (AFDN)	Présentation de la fiche.	
Collège national des infirmiers (CNI)	Présentation claire et structurée.	Expliciter les sigles et harmoniser leur utilisation.
Direction générale de la Santé (DGS)	Nombreuses dimensions abordées (approche du risque cardiovasculaire global).	La structuration de la fiche ne permet pas de répondre aux objectifs de la fiche mémo énoncés dans le guide méthodologique de la HAS « Méthode d'élaboration des fiches mémo » : - Aider à la prise de décision dans le choix des soins ; - Harmoniser les pratiques. En termes de visibilité pédagogique le document gagnerait à intégrer un algorithme décisionnel valorisant la place des interventions non médica-menteuses sur les risques du mode de vie en première intention.
Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)	Mémo complet.	Mémo pas assez synthétique et peu ergonomique car trop long.
Nouvelle société francophone d'athérosclérose (NSFA)		Le fiche n'a rien de pratique et les cas particuliers arrivent trop tard. La présentation n'est pas du tout claire pour la pratique clinique, alors qu'en théorie une fiche mémo devrait pouvoir être utilisée simplement par le MG.
Société française de médecine vasculaire (SFMV)	Plan clair et structuré.	Il manquerait plusieurs schémas/arbre décisionnel pour alléger la lecture et permettre une prise en compte rapide, globale et efficace des messages clés.
Collège de la pharmacie d'officine et de la pharmacie hospitalière (CPOPH)	Présentation claire ; pas de redondances.	
Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques (CNPEDMM)	Synthétique.	Manque de schémas et d'arbres décisionnels.
COMMENTAIRES « REPERAGE ET ESTIMATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE »		
NSFA	Préambule pas clair : facteurs de risque associés entre eux, associés à l'obésité…	

	?? : « (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, artériopathies périphériques…), ~~celles-ci étant~~ à l'origine de la deuxième cause de mortalité en France (150 000 décès en 2008). Ces facteurs de risque sont souvent associés notamment ~~par~~ avec l'obésité abdominale et des facteurs comportementaux ~~que sont~~ comme la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, ~~ainsi que~~ ou le stress ».
CNI	Ajouter le sigle « RCV » après le titre, ce qui éclairera son utilisation pages suivantes.
Paragraphe « Repérage d'une anomalie lipidique »	
SFN	Il serait judicieux d'ajouter les critères suivants : (…) femmes à partir de 50 ans ou ménopausées ; manifestations cliniques de dyslipidémie d'origine génétique (xanthome, xanthelasma, arc cornéen avant l'âge de 50 ans).
AFDN	IMC= unité en Kg/m^2.
CNI	Sous-puces « infarctus du myocarde ou mort subite » : harmoniser en fin de ligne soit tout en virgule, soit tout en point-virgule. Toute dernière ligne, fin de liste, remplacer le point-virgule par un point final.
DGS	La finalité d'une intervention thérapeutique sur une dyslipidémie devrait être apportée.
CNAMTS	Paragraphe « Repérage d'une anomalie lipidique » : Pas de commentaire.
NSFA	« Indépendamment de l'âge, l~~L~~es éléments suivants incitent à réaliser une exploration d'une anomalie lipidique ~~indépendamment de l'âge~~ dans le cadre d'une évaluation du risque cardiovasculaire global ».
SFMV	L'absence de distinction entre préventions primaire et secondaire induit une confusion. En effet, la présence d'une « maladie cardiovasculaire avérée », même avant 40 ans pour les hommes et 50 ans pour les femmes, incite à rechercher une dyslipidémie. Pour les maladies auto-immunes et inflammatoires, il pourrait être utile de lister les principales pour mettre en avant que ces patients sont à risque, notamment, les patients atteints de VIH. De plus, serait-il utile de préciser que les FdR peuvent être traités ou non, ou d'inclure une liste des principaux médicaments augmentant le risque de dyslipidémie ?
CPOPH	Hypertension artérielle : pas de notion de niveau de gravité ou si traitée ou non.
CNPEDMM	Bien. Je rajouterai les définitions d'insuffisance rénale chronique modéré et sévère (DFG < 60 et < 30 ml/min).
Paragraphe « Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique »	
SFN	Il serait utile de préciser la définition de RCV avant la première utilisation. La phrase sur la nécessité d'un jeûne de 12 heures est ambigüe et il serait utile d'amener, dès ce paragraphe, la notion de non-HDL-C. Il peut être proposé la formulation suivante pour les deux premiers paragraphes : « Une exploration d'une anomalie lipidique comporte les concentrations de CT, TG, HDL-C et LDL-C calculé dans le cadre de l'évaluation du RCV et de la caractérisation de la dyslipidémie. Le calcul de LDL-C par la méthode de Friedewald n'est pas valide si TG> 4 g/L. Dans le cas où TG> 4g/L, le calcul du non-HDL-C (CT-HDL-C) peut représenter une alternative. Le prélèvement de sang doit être fait après 12 heures de jeûne, la concentration de TG pouvant être affectée dans le cas contraire. ».
AFDN	Le délai de cinq ans paraît trop long. Les analyses sont certes coûteuses mais les RCV ne sont pas toujours repérés par les médecins traitants vu le temps passé par consultation et, du coup, il y a moins de vraie surveillance.
CNI	Les sigles HDL et LDL étant admis en sémantique médicale (bien qu'explicités plus bas dans le texte), expliciter les sigles « CT » (Cholestérol Total) et « TG »

	(Triglycérides), qui eux ne le sont pas, afin d'éclairer leur réutilisation ultérieure dans le texte. D'une manière générale, harmoniser l'utilisation des signes (parfois « HDL-C », et d'autres fois « HDL-Cholestérol ». Idem avec « LDL-C » et « LDL-Cholestérol ». 2e alinéa : remplacer « calcul de LDL-C » par « calcul du LDL-C ».
CNAMTS	Pas de commentaire.
NSFA	« Une exploration d'une anomalie lipidique comporte les concentrations de CT, TG, HDL-C et LDL-C calculé dans le cadre de l'évaluation du RCV et de la caractérisation de la dyslipidémie » : • Pourquoi indiquer "calculé", alors que la mesure directe est de plus en plus fréquente ? • "dans le cadre… " : Pas utile et pas clair ; • Il faut indiquer en toutes lettres les abréviations au moins une fois CT, TG… « Le prélèvement de sang doit être fait idéalement après 12 heures de jeûne si possible, même si cela est seulement obligatoire pour doser les TG, qui sont par ailleurs nécessaires pour le calcul de LDL-C par la méthode de Friedewald (non valable si TG > 4 g/L) » : Vérifier car les biochimistes français avaient mis la barre à 3,5. Ajouter que dans la majorité des cas, un bilan qui n'a pas été réalisé à jeun est interprétable pour le LDL-C. « Les hyperlipidémies secondaires (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, cholestase...) ou iatrogènes (corticoïdes, contraception œstroprogestative, rétinoïdes, antirétroviraux...) ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants, sans traiter la maladie causale ou arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible » : Pourquoi ce paragraphe ici ?
SFMV	Serait-il possible de : - justifier que « la réalisation systématique d'un bilan après 80 ans n'est pas justifiée » ? - évoquer la possibilité de mesure directe du LDLc – lorsque disponible – permettant de s'affranchir des difficultés liées à l'hyperTG > 4g/L concomitante ? - confirmer la non-nécessité d'autres biomarqueurs tels que les apoLP ou la Lp-PLA2, etc. - donner une marche à suivre si le prélèvement a été fait non à jeun (prise en compte de la même manière que si ce prélèvement était fait à jeun ?)
CNPEDMM	Mentionner les alternatives pour l'évaluation du risque CV quand le calcul du LDL-C est impossible : - apolipoprotéine B ; - Non HDL-C (CT – HDL-C) ; - LDL « direct » (mesuré). La phrase faisant référence aux sujets de plus de 80 ans s'intègrerait plus logiquement dans le paragraphe « Repérage d'une anomalie lipidique ».
Paragraphe « Estimation du risque cardiovasculaire »	
SFN	Cas général : Pour être précis, il peut être proposé de reformuler la partie de phrase « (…) statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol (HDL-cholestérol, lipoprotéines de haute densité) » en « (…) statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol (HDL-cholestérol, cholestérol des lipoprotéines de haute densité) ».
AFDN	La TA n'est pas forcement prise non plus donc on peut douter aussi que le SCORE soit réalisé même si il apparaît intéressant.
CNI	Dans la liste des quatre niveaux de risque, dernière ligne = fin de liste : remplacer les deux points par un point final. Cela évite par ailleurs de donner à penser que « sujet jeune » est une sous-puce du dernier niveau de risque alors que c'est le deuxième item du paragraphe « Estimation… », en écho à « cas général ».

CNAMTS	Paragraphe « Estimation du risque cardiovasculaire » : il faudrait plus expliquer SCORE.
NSFA	Dans l'évaluation initiale indispensable du risque cardiovasculaire, il est proposé l'utilisation du risque SCORE avec pour les risques « élevé » et « très élevé », le fait de tenir compte en plus d'une part de l'hypertension artérielle sévère et d'autre part d'un contexte de prévention secondaire. A ce niveau, toujours à la page 2, il n'est absolument pas fait mention des diabétiques, des patients avec IRC et des hypercholestérolémies familiales, ce qui veut dire que si le lecteur ne va pas dans les situations particulières, il va utiliser la grille SCORE pour évaluer le niveau de risque de ces catégories de patients non mentionnées. Il serait au moins souhaitable que ces catégories soient indiquées comme c'est le cas pour la prévention secondaire ou l'HTA sévère pour que d'emblée, on voit qu'il faut bien se reporter aux situations particulières et ne pas calculer le risque SCORE. « Il existe également une version électronique interactive de SCORE permettant la prise en compte de la concentration de HDL-C et qui effectue une estimation plus précise du risque[2] ». Donner l'adresse du site www. § Sujet jeune : « Des tables spécifiques permettent d'estimer le risque relatif par rapport aux sujets sans facteurs de risque ». C'est quoi ?
SFMV	Serait-il utile d'inclure dans la fiche l'échelle SCORE, voire de mettre en lien la version traduite en français et incluant le rapport Chol tot/HDL ? En ce qui concerne les sujets jeunes, cela serait utile d'avoir un lien permettant d'accéder aux tables spécifiques d'estimation du risque cardiovasculaire. Pourriez-vous également préciser le sens du terme souligné : « Chez les sujets jeunes (avant 40 ans) avec facteurs de risque élevés » ? Enfin, puisque l'échelle SCORE ne le permet pas, comment estimer le risque CV des patients au-delà de 65 ans ?
CNPEDMM	Concernant le risque SCORE, préciser ici qu'il ne s'applique pas aux sujets diabétiques et aux hypercholestérolémies familiales (d'emblée à haut risque CV), même si cela est mentionné plus loin dans les chapitres diabète & HF.
COMMENTAIRES « MODALITES DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE »	
Paragraphe « Objectifs thérapeutiques »	
SFN	Pour les points concernant les sujets à risque élevé et les sujets à risque très élevé : - aligner le retrait sur les autres catégories de risque ; - supprimer la partie de phrase « débuter un traitement hypolipémiant » (redondant avec le chapeau du paragraphe) ou préciser « débuter un traitement hypolipémiant immédiatement ».
AFDN	Dans le sous-paragraphe « sujet âgé », la phrase « l'absence de pathologie non cardio-vasculaire réduisant notablement l'espérance de vie » devrait être modifiée pour être plus rapidement comprise.
DGS	Ce paragraphe concerne surtout les seuils de décision de traitement. Il devrait apporter des éléments sur la balance bénéfice / risque dans la décision de traiter selon le niveau de risque vasculaire, traduits en repères facilement compréhensibles (ex : number needed to treat/number needed to harm). L'analyse devrait être détaillée symétriquement pour les volets non médicamenteux (comportementaux) et médicamenteux ; de façon générale, dans le document, la description de la prise en charge non médicamenteuse (facteurs de risque comportementaux) devrait être davantage développée.
CNAMTS	Il est très bien de rappeler que pour le risque faible à modéré le traitement par statine est en seconde intention. Il serait souhaitable de rappeler dans le paragraphe « cas général » que la modification du mode de vie est un préalable indispensable, quelle que soit la situation. Par exemple : « la stratégie thérapeutique varie en fonction du risque cardio-

	vasculaire et de la concentration en LDL-C. Dans tous les cas, elle commence obligatoirement par une modification du mode de vie ». Faut-il vraiment prolonger le traitement en prévention primaire chez le sujet de plus de 80 ans ?
NSFA	Dans le « cas général », beaucoup de choses sont ambigües et pour les classifications de risques, il est rappelé uniquement la grille SCORE alors que si les risques sont bien définis auparavant, cela doit suffire pour qu'à nouveau ne soit pas réalisée la grille SCORE comme seule évaluation pour toutes les catégories de patients. L'approche basée sur SCORE est impossible en MG. « En cas de LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l), une modification du mode de vie est recommandée, suivie d'un contrôle trois mois après » : formulation très ambiguë… ceci suggère que les patients à risque élevé et très élevé n'auraient besoin d'une modification du mode de vie que si LDL > 1.60 g/l ! (indiquer en cas de risque faible). « →.....chez les sujets à risque faible (SCORE < 1 %) si LDL-C >1,9 g/l ou 4,9 mmol/l ; →.....chez les sujets à risque modéré (1 ≤ SCORE < 5 %) si LDL-C >1,3 g/l ou 3,4 mmol/l ; →.....chez les sujets à risque élevé (5 ≤ SCORE < 10 %) si LDL-C ≥ 1,0 g/l ou 2,5 mmol/l, débuter un traitement hypolipémiant, →.....chez les sujets à risque très élevé (SCORE ≥ 10 %) si LDL-C ≥ 0,7 g/l ou 1,8 mmol/l, débuter un traitement hypolipémiant » : La définition doit être faite avant et les valeurs indiquées sont pour toutes les catégories de chaque niveau de risque. « Chez les sujets avec un LDL-C >1,9 g/l, il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale hétérozygote » : indiquer ceci ici suggère que la prise en charge est identique (voir page 10). « Les interventions suivantes sont recommandées » : attention vous ne faites pas état des diabétiques, insuffisants rénaux, HF. Le 1,3 seuil de LDLc tombe du ciel ! « Il n'est pas recommandé de débuter un traitement en prévention primaire après 80 ans. Dans ce cas, il faut rechercher une étiologie secondaire (ex. : hypothyroïdie, etc.) » : Pourquoi que "Dans ce cas …" ? Toujours à faire.
SFMV	Un des grands changements est la disparition des seuils à atteindre. Par conséquent, il serait important d'insister sur la première phrase en la mettant en gras ou en la soulignant par exemple. Le fait qu'il s'agit de prévention primaire et non de prévention secondaire devrait être explicité. Ceci s'applique également à la phrase en fin de chapitre : « Chez les sujets âgés de plus de 75 ans… ». L'affirmation suivante « En cas de LDL-c > 1.6 g/L… » s'intègre mal avec la conduite à tenir émanant du tableau. Peut-être qu'une conduite à tenir avec une arborescence permettrait de clarifier la place du LDLc et du calcul du risque : lequel en premier ? l'un est-il exclusif de l'autre ? Si l'on considère le calcul du risque à faire avant le calcul du LDLc, l'instauration d'une modification du mode de vie toucherait seulement les patients à risque faible. Quelle est la durée des interventions de première intention : trois mois ? Même s'il est identique à l'objectif de LDLc, serait-il utile de rajouter une colonne

	pour le seuil d'intervention ? ou mettre « seuil d'intervention » dans le titre de la colonne à côté de « l'objectif de LDLc » ? Le tableau est en redondance avec le texte sur le risque et le taux de LDLc qui de ce fait est moins utile. Il serait utile que les causes secondaires de dyslipidémie soient énumérées car certaines recos insistent sur le fait qu'elles peuvent être traitées avant de débuter un traitement. Merci de donner une attitude claire pour les sujets en prévention primaire < 40 ans. Pour les sujets âgés, que faire en prévention primaire pour un patient entre 65 et 80 ans ? Enfin quels sont les critères motivant la recherche d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ?
CPOPH	Compléter : « L'objectif est d'obtenir et de maintenir dans le temps une concentration… ». Flèches sujets à risque élevé à recaler à gauche ; remettre les valeurs de SCORE dans la colonne niveau de risque pour avoir un tableau de synthèse complet ; harmoniser écriture g/l et g/L. Pour faciliter la lecture pour sujet âgé, mettre d'abord les lignes pour 75 ans puis rassembler les paragraphes pour plus de 80 ans.
CNPEDMM	TB. Je rajouterai concernant le dépistage d'une HF quand le LDL-C est > 1.9 g/l quelques mots sur les modalités pratiques : « enquête familiale, dépistage en cascade, voire test génétique et avis spécialisé).
Paragraphe « Modification du mode de vie dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire »	
SFN	- En cas d'hypercholestérolémie isolée : Préciser ce qu'on entend par hypercholestérolémie isolée (TG < 1,50 g/L et LDL-C > valeur cible selon le niveau de risque). Pourquoi ne pas mentionner les oméga-9 (l'acide oléique fait l'objet d'une allégation autorisée sur la cholestérolémie dans le règlement UE 432/2002) ? On peut proposer la formulation suivante : « au profit des acides gras insaturés d'origine animale (volaille…) et végétale sources d'acides gras oméga-9 (huile d'olive, margarines avec omégas-9), oméga-6 et oméga-3 (huile de soja, colza, noix… margarines avec omégas 6 et 3) ». Considérer que l'apport de fibres solubles se limite aux béta-glucanes d'avoine et d'orge est un peu réducteur. D'autres fibres sont actives sur la cholestérolémie et disposent d'allégations autorisées en ce sens. On peut proposer la formulation suivante : « accroître les aliments sources de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes…) et principalement de fibres solubles (pectines présentes notamment dans les pommes et les agrumes, béta-glucanes présents notamment dans l'avoine et l'orge…) ». Il est proposé de supprimer la référence aux aliments sources de protéines de soja. En effet, en l'état actuel des connaissances, leur effet sur la cholestérolémie a fait l'objet de plusieurs avis négatifs de l'ANSES (par exemple saisine 2005-SA-0064 et saisine 2008-SA-0280) et de l'EFSA (EFSA Journal 2012;10(2):2555). Les arguments principaux sont que les résultats sur la cholestérolémie sont contradictoires et modestes, quand ils sont observés et que les sources de protéines de soja sont en général des isolats de protéines de soja qui peuvent contenir également des isoflavones. Il est donc difficile d'attribuer les éventuels et

	modestes effets sur la cholestérolémie aux seules protéines. - En cas de dyslipidémie mixte : Préciser ce qu'on entend par dyslipidémie mixte : TG>1,50 g/L et LDL-C ou non-HDL-C (si le LDL-C n'est pas calculable)> valeur cible selon le niveau de risque). Il est proposé de modifier la phrase « (…) limiter particulièrement les aliments glucidiques… » en « limiter particulièrement les aliments et boissons sucrés, riches en glucides simples et les aliments à index glycérique élevé (pain blanc, pomme de terre…) ». Il est proposé d'ajouter la phrase : « consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, thon, saumon) ou des capsules riches en EPA-DHA, permettant seules d'atteindre les apports suffisants de 2 g par jour au minimum de l'ensemble EPA-DHA (maximum 5 g/j) pour obtenir une baisse de la triglycéridémie lorsque celle-ci est très élevée ». Il est proposé d'ajouter la phrase : « Si l'IMC >25 kg/m^2 ou en cas de répartition tronculaire des graisses (tour de taille > 94 cm chez l'homme (> 90 pour les Asiatiques), > 80 cm chez la femme), limiter la consommation d'aliments de forte densité énergétique avec l'objectif d'obtenir une réduction calorique de 300 à 500 kcal/j et augmenter l'activité physique ». - En cas d'hypertriglycéridémie élevée : Préciser ce qu'on entend par hypertriglycéridémie élevée (> 5 g/L ?). Le terme « hypertriglycéridémie très élevée » serait sans doute mieux adapté. En effet, le recours à des tests spécifiques pour rechercher une hypersensibilité à l'alcool ou aux lipides alimentaires concerne essentiellement les hypertriglycéridémies sévères, qui sont d'ailleurs souvent des dyslipidémies mixtes avec hypercholestérolémie d'accompagnement. L'intérêt de ce paragraphe spécifique ne semble se justifier que par ces cas particuliers. Il est proposé de modifier la phrase « (…) peut justifier le recours aux triglycérides à chaîne moyenne) par « (…) peut justifier le recours aux triglycérides à chaînes moyennes, après avis spécialisé). Il est proposé de supprimer la phrase « consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng) ou des capsules riches en EPA-DHA… », dans la mesure où il est proposé de l'ajouter précédemment, dans la rubrique « dyslipidémies mixtes ». Si cette phrase devait rester ici, la formuler comme proposé dans la rubrique « dyslipidémies mixtes ». Il est proposé d'ajouter la phrase : « Appliquer les recommandations propres aux dyslipidémies mixtes », dans la mesure où il est proposé de mentionner la consommation de poissons gras dans la rubrique « dyslipidémies mixtes ». - Participer à la réduction du risque cardiovasculaire : Préciser : « réduire les apports en sel à <5 g/j) » - Points particuliers : A propos de la viande rouge, peut-être peut-on préciser : « (…) sa consommation doit donc être modérée, idéalement à moins de 500 g par semaine ce qui peut avoir un impact favorable sur d'autres pathologies (certains cancers) ». - Levure rouge de riz : Corriger « (…) exposent à des événements indésirables… ». Modifier la phrase « (…) employés en association ou en relais… » par « (…) employés en association à un traitement par statine ou fibrate ou en relai d'un traitement par statine mal toléré ».

AFDN	L'équilibre alimentaire (au lieu de traitement diététique) sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du traitement (au lieu de régime) diététique. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire. ► Contribuer à l'amélioration du profil lipidique. → En cas d'hypercholestérolémie isolée il est recommandé de : 1. « réduire les excès d'acides gras saturés athérogènes d'origine animale (produits carnés gras, fromage, beurre…) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah…) et en acides gras *trans* issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits) ; au profit des acides gras insaturés d'origine animale (volaille…) et végétale sources d'acides gras oméga-6 et oméga-3 (huile de soja, colza, noix…, margarines avec oméga 6 et 3) » : il est dommage de parler de l'huile de soja avant l'huile de colza. On cherche avant tout à augmenter les apports en ω-3, l'huile de colza a un rapport ω-3 / ω-6 plus intéressant que celui de l'huile de soja, donc souvent il n'est pas conseillé. De même, on privilégie les margarines enrichies uniquement en ω-3. 2. accroître la consommation ~~les~~ d'aliments sources de fibres ~~alimentaires~~ (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes…) et notamment de fibres solubles (béta-glucanes de l'avoine et de l'orge) ; ~~3. proposer des aliments sources de protéines de soja susceptibles de diminuer le C-LDL.~~ 4. contrôler la consommation d'aliment riche en cholestérol ». → En cas de dyslipidémie mixte, il est recommandé en outre de : 5. « réduire l'apport calorique en cas d'excès de poids abdominal ; limiter particulièrement les aliments glucidiques (produits ~~aliments~~ sucrés, boissons sucrées) et de limiter les aliments d'index glycémique élevé (pain blanc, pain de mie, féculents à cuisson rapide…) » : citer uniquement le pain comme aliment à index glycémique élevé est gênant : soit mettre pain blanc, ou noter qu'il faut contrôler les quantités mais la façon dont cela est rédigé fait penser qu'il faut le supprimer. 6. Contrôler la consommation de fruits et d'alcool : en cas de dyslipidémie mixte, il convient d'abord de limiter la consommation de boissons alcoolisées, ensuite, limiter les aliments glucidiques, en commençant par le sucre puis les produits sucrés ». → En cas d'hypertriglycéridémie élevée, il est recommandé de : 7. tester la sensibilité individuelle par test de suppression totale à l'alcool, puis aux glucides simples (glucose, fructose, saccharose…) et complexes (pain, pomme de terre…). En cas de négativité, il peut s'agir (espace) d'une sensibilité aux lipides (espace) qui peut justifier le recours aux triglycérides à chaîne moyenne. 8. consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, flétan) ou des capsules riches en EPA-DHA sur prescription médicale, seuls pouvant permettre d'atteindre des apports suffisants d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (EPA-DHA) ayant un effet hypotriglycéridémiant propre. ► Participer à la réduction du risque cardiovasculaire 9. La consommation de poisson est bénéfique deux à trois fois par semaine, dont une fois au moins du poisson gras. 10. Les aliments riches en polyphénols (fruits, légumes, thé, ~~cacao~~ (car athérogène), huile d'olive vierge et huiles non raffinées, soja) sont bénéfiques.

	11. Les aliments riches en vitamines et en caroténoïdes à « effet antioxydant » sont bénéfiques (fruits, légumes, huiles végétales) en respectant les recommandations de l'équilibre alimentaire. 12. Modérer ~~réduire~~ les apports en sel. [1] Cf. Recommandations de la HAS : « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours » ► Points particuliers 13. Les aliments enrichis en phytostérols exercent un effet hypocholestérolémiant mais n'ont pas fait leurs preuves sur le risque cardiovasculaire. 14. Les produits laitiers dans le cadre d'une alimentation équilibrée ne sont pas associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. ~~15. Ail, oignon et alliacées sont utiles pour la santé cardiovasculaire.~~ 16. La consommation de viande et le choix des morceaux sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment de son apport en acides gras saturés : sa consommation doit donc être modérée. 17. Les apports en cholestérol alimentaire (abats, foie, œuf…) ne sont pas associés à une augmentation du risque cardiovasculaire mais doivent être modérés (< 300 mg/j) car ils augmentent modérément le cholestérol total et le C.LDL. 18. Le régime méditerranéen diminue fortement le risque cardiovasculaire. 19. La consommation d'alcool (vin, bière…) ne peut pas être encouragée et ne doit pas dépasser 2 ~~3~~ verres par jour chez l'homme et 1 ~~2~~ verre~~s~~ par jour chez la femme. Pour les quantités d'alcool, les recommandations européennes sont plutôt de 20-(30) g pour les hommes et 10-(20) g pour les femmes. De plus, les boissons actuellement consommées sont plus alcoolisées : ainsi le vin rouge est plutôt à 13 voire 14° et la bière 6-7- voire 9-11°. Le système antérieur utilisant la notion de verres même si il est pratique ne paraît plus trop objectif surtout que les verres utilisés (restaurant, domicile) ne font pas forcement 10cl pour le vin ou 25cl pour la bière !!!).
CNI	« Tout sujet… doit prendre conscience… » à remplacer par « (…) devrait prendre conscience ». Les références faites plus haut et plus bas à l'éducation thérapeutique et à l'entretien motivationnel supposent une prise en compte du patient comme acteur de sa prise en charge et surtout pas comme sujet de prescription ! Par ailleurs, la notion de « régime » évoquée plus bas dans le texte est à réinterroger, les notions d'éducation nutritionnelle ou d'habitudes alimentaires étant vécues par les patients comme moins directives, donc plus acceptables, ce qui améliore les chances de succès, plus particulièrement, dans un contexte qui bannit les régimes à grand renfort de médiatisation et de recommandations scientifiques. Dans le paragraphe « Améliorer le profil lipidique », espacer les mots « s'agir » et « d'une », puis les mots « lipides » et « qui », dans la phrase qui commence par « En cas de négativité… ». Dans le paragraphe « Activité physique », remplacer « encourager » par « d'encourager ». Dans le paragraphe « levure rouge de riz », remplacer « exposent à d'événements » par « exposent à des événements ». Sur le fond, au regard d'un prix constaté jusqu'à quatre fois moins cher qu'une statine ayant une AMM (en France, en tout cas), il est dommage de ne pas envisager une utilisation de la lovastatine en première intention (sous contrôle médical et biologique, bien sûr). Cette phytostatine est aujourd'hui exclue en France de toute stratégie chimique (pour ne pas prononcer le mot

	« médicamenteuses »), alors que la lovastatine dispose d'une AMM aux Etats-Unis et au Canada, par exemple, et qu'elle fait partie des médicaments prescriptibles en Allemagne et en Espagne[1]. Certaines publications démontrent l'utilité de la lovastatine dans l'arsenal des stratégies disponibles et tiennent compte d'une efficacité certes parfois moindre qu'une statine « pharmaceutique », mais suffisante à gérer le risque pour le patient, et à moindre coût, voire à moindre toxicité[2]. Une évaluation médico-économique en France, hors toute influence de l'industrie pharmaceutique, serait utile à la santé publique… [1] Bail J-N, El Hasnaoui A. Évaluation médico-économique du médicament : bénéfice pour le patient et intérêt pour la santé publique. John Libbey Eurotext, 2005. [2] Becker D (Principal Investigator), Chestnut Hill Health System. University of Pennsylvania. *Safety of red yeast rice for high cholesterol in individuals with statin intolerance*. December 9, 2009.
DGS	Un résumé des messages clés, faciles à retenir pour l'accompagnement nutritionnel (diététique et activité physique) (ex. : recommandations européennes[1], ou fiche HAS pour la prise en charge de l'obésité[2]) serait utile. [1] http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on [2] Surpoids et obésité de l'adulte – Conseils pratiques alimentation.
CNAMTS	Peu opérationnel pour le MG en l'état. Pourrait être plus synthétique et plus directif.
NSFA	« Les conseils sur l'hygiène de vie devraient être individualisés pour tous les sujets et renforcés pour les sujets à haut RCV » : non défini. « Tout sujet ayant un LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ou un SCORE ≥ 1 %, doit prendre conscience de l'importance de son mode de vie et s'approprier les changements nécessaires pour l'améliorer » : cf. différence par rapport au « Cas général » dans le § Objectifs thérapeutiques. « ● au profit des acides gras insaturés d'origine animale (volaille…) et végétale sources d'acides gras oméga-6 et oméga-3 (huile de soja, colza, noix…, margarines avec oméga 6 et 3) » : huile d'olive jamais citée (monoinsaturés). « → En cas d'hypertriglycéridémie élevée, il est recommandé de » : Pléonasme ! : hyper → élevée. § Points particuliers : il est surprenant de ne pas voir une seule ligne sur le régime méditerranéen. Compléments alimentaires à base de levure rouge de riz : « (…) et ne peuvent être employés en association ou en relais d'un traitement par statine mal toléré » : Niveau de preuve ??
SFMV	En ce qui concerne l'amélioration du profil lipidique en cas de dyslipidémie mixte, à quoi correspond « l'excès de poids abdominal » ? Est-ce possible d'expliciter le test de sensibilité individuelle par test de suppression totale à l'alcool/glucides simples-complexes ? Concernant l'activité physique et notamment la marche, celle-ci permet d'augmenter la circulation artérielle collatérale des patients atteints d'AOMI et ainsi leur périmètre de marche. Cela pourrait être ajouté aux côtés de l'intérêt de l'activité physique chez les patients coronariens.
CNPEDMM	Bien. Je rajouterai un ordre de grandeur de la baisse attendue avec les phytostérols (environ 10 % avec des apports suffisants). C-LDL au lieu de LDL-C.
Paragraphe « Modalités de la prise en charge médicamenteuse »	
SFN	A propos des sujets âgés, préciser : « (…) pour atteindre les concentrations cibles

	de LDL-C identiques à celles des sujets jeunes ». A propos de l'hyperlipémie mixte : Préférer le terme de « dyslipidémie mixte » dans un souci d'harmonisation du document. A la fin du paragraphe, commençant par « si TG> 2 g/L et HDL-C bas, il est proposé d'ajouter : « (…) avec la simvastatine est contre-indiquée. Chez ces patients, notamment si le LDL-C n'est pas calculable par la formule de Friedewald, l'abaissement des concentrations de non-HDL-C (CT-HDL-C) peut représenter une alternative à l'objectif de réduction du LDL-C avec un objectif thérapeutique de non-HDL-C de : 2,2 g/L chez les patients à risque faible, 1,6 g/L chez les patients à risque modéré, 1,3 g/L chez les patients à risque CV élevé ; 1 g/L chez les patients à risque CV très élevé ».
CNI	Sur le fond, il est dommage de ne pas proposer en première intention médicamenteuse des formes galéniques dosées à 5 mg, qui seraient dans certains cas suffisantes à gérer le risque, tout en minimisant la toxicité, en particulier chez les personnes à métabolisme modifié comme les personnes âgées évoquées dans le paragraphe. Le tableau de la page 6 évoque d'ailleurs une efficacité basse mais réelle à ce dosage qui n'est malheureusement pas disponible en France.
DGS	L'analyse devrait être détaillée symétriquement pour les volets non médicamenteux (comportementaux) et médicamenteux.
CNAMTS	- Aucune mention n'est faite sur le bénéfice/risque du traitement. - Il faudrait ajouter le coût dans le choix de la statine. - Pour la rosuvastatine 40mg, il faudrait indiquer que pour cette posologie, il est recommandé de prendre l'avis d'un spécialiste et de réaliser un suivi spécifique. - Il faudrait ajouter que les EI sont dose-dépendants et spécifiques pour chaque statine. - Attention aux AMM des statines qui ne sont pas équivalentes, idem pour les deux anti-PCSK9. - La partie sur les anti-PCSK9 est très bien : pas de place dans la stratégie thérapeutique.
NSFA	Traitement de l'hypercholestérolémie isolée : Globalement sauf pour le SCA où une forte dose de statine est indiquée d'emblée, il est préférable de titrer progressivement. Traitement de l'hyperlipidémie mixte : La place d'une association statine-fibrate est très surprenante, avec une position forte de recommandation, alors que seule le fénofibrate à l'indication dans des cas particuliers de patients à haut risque traités par statine. Indiquer que tout fibrate est recommandé me parait déraisonnable et la situation de haut risque n'est pas même mentionnée dans le paragraphe. De plus, l'objectif indiqué en premier est une réduction des triglycérides, ce qui est loin d'être bien défini… A revoir +++ « Si les TG ne sont pas contrôlés par une statine et un fibrate, il est recommandé d'y associer un acide gras oméga-3 pour diminuer les TG ; ces associations sont bien tolérées. » : Niveau de preuve ? Anticorps monoclonaux anti-PCSK9 : Il est surprenant de mentionner que les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ne peuvent pas avoir de place dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote…
SFMV	Si cela est toujours d'actualité, serait-il possible d'ajouter dans la fiche mémo le tableau émanant de la fiche de bon usage des statines réalisée par la HAS ou une mise à jour qui rappellerait le pourcentage de baisse visé et surtout le type de statines pertinentes et l'intensité à prescrire en fonction de la situation clinique ?

	Si cette attitude n'est plus d'actualité, comment choisir « sa statine » ? Dose minimale efficace ? ou dose maximale tolérée ? Un critère temporel pourrait être utile concernant le moment où doit être intensifié le schéma thérapeutique (trois mois, plus ou moins ?). Le traitement de l'hypertriglycéridémie est attendu dans ce chapitre mais est disponible à la fin de la fiche. Est-ce utile de faire un renvoi à la fin de la fiche concernant le traitement de l'hyperTG ?
CNPEDMM	- « Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, **du niveau initial du risque cardiovasculaire, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires** et de l'objectif visé ». Ces éléments sont redondants. - Je suis ravi de constater que la rosuvastatine 40 mg/j n'est plus hors AMM pour la France (dose utile chez certains patients FH). - Le code couleur du tableau avec les différentes doses n'est pas lisible. - Définir l'hyperlipidémie mixte (augmentation du LDL-C et des TG). - Je modérerai sur l'association statines-fibrates car données issues d'analyses post-hoc des études ACCORD et FIELD avec une hétérogénéité de réponse (association peu efficace chez les femmes, par exemple) et je préciserai qu'il s'agit uniquement du fenofibrate pour lequel nous avons des données de safety suffisantes : « **une association d'une statine avec le fenofibrate est envisageable**… ». - Je préciserai que l'association du gemfibrozil est contre-indiquée avec toutes les statines et pas uniquement avec la simvastatine. - Pour la dyslipidémie mixte, je mentionnerai également les objectifs alternatifs au LDL-C quand son calcul est impossible : apo B < 0.8 g/L ; non-HDL-C < 1.0 g/L en cas de haut risque CV. - Je ne mentionnerai l'association statines-oméga-3 ou fibrates-oméga-3 que pour l'hypertriglycéridémie isolée et non pas la dyslipidémie mixte (aucune donnée de prévention CV ! ni des pancréatites !!). - Je suis contre (++++) la position sur les Ac anti-PCSK9 qui est une perte de chance pour les patients les plus sévères en impasse thérapeutique et notamment les patients avec une hypercholestérolémie familiale sévère. Je proposerai de suivre les recommandations anglaises du NICE qui limitent de façon raisonnée leur utilisation dans l'attente des résultats des études de morbi-mortalité cardiovasculaire. Le terme « **ne peuvent avoir de place dans la stratégie thérapeutique** » est non-éthique et témoigne d'une méconnaissance de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de l'hypercholestérolémie familiale. Je préférai des arguments médico-économiques pour justifier leur « absence de place » (cf. article récent du JAMA), ce qui évitera à ces recommandations d'êtres obsolètes début 2017 après la publication des résultats de l'étude de morbi-mortalité FOURIER.
Paragraphe « Suivi de la prise en charge de l'hypercholestérolémie »	
SFN	Corriger la phrase « Un bilan lipidique est recommandée… » par « Un bilan lipidique est recommandé… ».
AFDN	Dans le sous paragraphe « éducation », uniformiser les fins de lignes avec des « ; » et non des « . »
CNI	Liste « Education thérapeutique », dernière ligne, remplacer le point-virgule par un point final.
DGS	L'analyse devrait être détaillée symétriquement pour les volets non médicamenteux (comportementaux) et médicamenteux. Une information sur les critères d'une possible désintensification thérapeutique (par exemple l'âge) serait utile.
CNAMTS	Pas de commentaire.

NSFA	Suivi de l'efficacité de la prise en charge : « Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante ou intolérants à l'intensité recommandée du traitement par statine, il est recommandé de : → renforcer l'observance du traitement ; → renforcer l'adhésion aux modifications importantes du mode de vie ; → exclure les causes secondaires d'hyperlipidémie ; → associer de l'ézétimibe ». Les aspects ETP sont hypertrophiés.
SFMV	Est-ce possible d'ajouter un arbre décisionnel voire un tableau rappelant les points clés du suivi de l'efficacité de la prise en charge ? Notamment, la fréquence et les indications des EAL de contrôle. Existe-t-il une liste des centres faisant de l'éducation thérapeutique pour les patients dyslipidémiques ? Existe-t-il un « tableau de bord de suivi » type à ajouter à la fiche ?
CPOPH	Remplacer observance par adhésion. Mettre processus d'éducation thérapeutique ; sinon confusion avec réel programme d'ETP labellisé ARS.
CNPEDMM	RAS.
Paragraphe « Suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant »	
SFN	Corriger la phrase « (…) la créatine phosphokinase (CPK) chez les patients traités par hypolipémiantavant… » par « (…) la créatine kinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant avant… ». De manière générale, dans ce paragraphe, remplacer « CPK » par « CK ».
AFDN	Traitement avec anti PCSK9 : faire une note à propos de son non-remboursement car c'est un traitement coûteux (à vérifier bien sûr).
CNI	Expliciter les signes « CK » (Créatine Kinase) et « ALAT » (Alanine-Amino-Transférase). Concernant l'utilisation du jus de pamplemousse avec la simvastatine, un ordre de grandeur des doses problématiques serait éclairant ; le lecteur non initié pouvant se demander si son premier verre est déjà de nature à neutraliser son traitement ! Expliciter le sigle « LSN » (Limite Supérieure de la Norme). Paragraphe « Surveillance des enzymes musculaires » : espacer les mots « hypolipémiant » et « avant ». Dans la liste en dessous, dernière ligne, remplacer le point-virgule par un point final. Remplacer « tels que » par « tel que » (c'est le risque qui est considéré, pas les patients).
DGS	L'analyse devrait être détaillée symétriquement pour les volets non médicamenteux (comportementaux) et médicamenteux.
CNAMTS	Pas de commentaire.
NSFA	Il y a une contradiction dans les généralités et la surveillance proposée pour les enzymes hépatiques car une fois, on indique qu'il faut faire une surveillance systématique et une autre fois, uniquement s'il y a des symptômes ! (Pour le foie ???) « La consommation de jus de pamplemousse est déconseillée avec un traitement par simvastatine » : vérifier pour d'autres statines (atorvastatine ??).

	« En cas d'effets indésirables avec un médicament hypolipémiant, en particulier une statine… : → arrêter la statine et la réintroduire… ; → réduire la dose… ; → changer pour une statine d'un groupe d'intensité identique ou inférieure ».
SFMV	Est-ce que le caractère symptomatique ou non sur le plan musculaire des patients traités par statines induit une modification des pratiques (arrêt ou poursuite) lors d'un taux élevé de CPK ? Si oui, la présence de symptômes doit être prise en compte dans le texte. Sinon, cela pourrait être souligné dans le texte pour plus de clarté. Un arbre décisionnel pourrait être envisageable ?
CPOPH	Préciser que le patient doit être tenu informé des principaux effets secondaires potentiels afin notamment de les détecter plus rapidement.
CNPEDMM	Concernant le risque de diabète sous statine il serait utile de préciser que ce risque est plus important avec les fortes doses de statines et chez les sujets prédisposés au risque de diabète de type 2 : pré-diabétiques et sujets âgés. Pour les intolérants aux statines, indiquer que l'ézétimibe est l'option de choix devant la cholestyramine.
COMMENTAIRES « SITUATIONS PARTICULIERES »	
Paragraphe « Diabète »	
SFN	RAS.
CNI	Remplacer « risque CV » par « RCV » !
CNAMTS	Il est indiqué que le médecin doit compter les facteurs de risque CV mais ils ne sont pas listés.
NSFA	Diabète : Ce chapitre arrive tard. « Insuffisance rénale chronique sévère » : pas de définition de DFG (30 ml/min). Page 9, aussi bien dans le paragraphe « Diabète » que dans « Insuffisance rénale chronique », les catégories d'IRC ne sont absolument pas indiquées et on ne sait pas à quelle insuffisance rénale chronique on s'adresse du point de vue sévérité. « L'utilisation de médicaments pour augmenter l'HDL-C en prévention d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 n'est pas recommandée » : Lesquels ?
SFMV	Est-ce que intensités de statine différentes doivent être envisagées selon le profil de risque du patient ? Un tableau pourrait peut-être permettre de délivrer le message plus clairement.
CNPEDMM	Pour les DT1 à faible risque CV : moins de 40 ans et absence d'atteinte d'organe cible (néphropathie notamment). Préciser objectif de LDL-C de moins de 1.0 g/l pour les diabétiques de moins de 40 ans à risque « significativement élevé ».
Paragraphe « Insuffisance rénale chronique »	
SFN	RAS.
CNI	Remplacer « risque CV » par « RCV ».
CNAMTS	Pas de commentaire particulier.
NSFA	Cf. ci-dessus. « Chez les patients à partir de 50 ans en insuffisance rénale chronique modérée à

	sévère… » : cela signifie une Cl < 60 ml/min. Que fait-on pour les vieux > 70 ans ? « Chez les patients âgés de 18 à 49 ans avec insuffisance rénale chronique mais non traités par dialyse chronique ou transplantation rénale, un traitement par statine est recommandé en présence d'au moins une situation suivante : → maladie coronarienne connue ; → diabète ; → antécédent d'AVC ischémique ». Paragraphe surprenant puisque les trois situations citées sont à elles seules une indication de traitement.
SFMV	RAS.
CNPEDMM	Préciser les stades d'IRC avec les seuils de DFG (CKD-EPI)+++ Préciser l'intérêt de l'ézétimibe en association avec les statines dans ce sous-groupe de patients (étude SHARP).
Paragraphe « Cas de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote »	
SFN	Corriger la phrase « seule un faible un faible nombre de patients… ».
DGS	Ce paragraphe mériterait un développement à part : organisation des enquêtes familiales et modalités de l'analyse génétique.
CNAMTS	Pas de commentaire particulier.
NSFA	Il est trop fort de dire qu'une analyse génétique « doit être réalisée ». Autant j'y suis très partisan quand cela est possible, indiquer une obligation me paraît excessif, sans même citer dans le texte la possibilité d'un diagnostic clinico-biologique. Il serait intéressant d'au moins citer le diagnostic clinico-biologique et d'indiquer les apports du diagnostic génétique s'il peut être fait. « Les objectifs thérapeutiques sont : → chez les patients jusqu'à 20 ans : LDL-C < 1,6 g/L ; » : 1,3 g/L dans les autres recommandations ; « → chez les patients adultes avec hypercholestérolémie familiale à risque vasculaire élevé : LDL-C < 1,3 g/L » : pas de définition du « risque vasculaire élevé » ; 1 g/L pour les autres recommandations ; « → chez les patients en prévention secondaire ou avec hypercholestérolémie familiale à risque cardiovasculaire très élevé : LDL-C < 1 g/L, idéalement 0,7 g/L » : ou au moins 50 % de réduction.
SFMV	Existe-t-il des critères diagnostiques permettant de prescrire de manière éclairée le test génétique (Dutch Lipid Clinic Network) ? Ces critères pourraient être utiles dans la fiche ou au moins leur référence. Puisque l'utilisation d'un score n'est pas pertinente dans ce contexte, comment est défini : « patients adultes avec hypercholestérolémie familiale à risque vasculaire élevé » ? et « à risque cardiovasculaire très élevé » ?
CNPEDMM	Mentionner l'utilité des scores clinico-biologiques et notamment du DLCN pour le diagnostic. Mentionner le concept de « Burden Cholesterol » justifiant un diagnostic et une prise en charge précoces. Je suivrai les recommandations européennes en préconisant **deux seuils de LDL-C** : **< 0,7 g/l** en prévention secondaire et **< 1,0 g/L** pour les FH en prévention primaire, en gardant l'objectif alternatif d'une diminution du LDL-C d'au moins 50%+++ (je supprimerai l'objectif de LDL-C à 1.30 g/l). Un **avis spécialisé systématique** au moment du diagnostic me paraît indispensable pour organiser la prise en charge++ (et pas uniquement en cas de résistance au traitement).

Paragraphe « Hypertriglycéridémie isolée »	
SFN	RAS.
CNI	Remplacer « risque CV » par « RCV » !
CNAMTS	Pas de commentaire particulier.
NSFA	« Lorsqu'il est indiqué que le traitement médicamenteux recommandé varie en fonction de la concentration de TG : → un hypolipémiant diminuant principalement les TG (fibrate, oméga-3) chez les patients avec TG ≥ 10 g/L ; → un fibrate ou une statine chez les patients avec des 5 ≤ TG < 10 g/L ; → une statine en première intention chez les patients avec 2 ≤ TG < 5 g/L » : Pas d'indication des statines dans l'hypertriglycéridémie isolée ?
SFMV	RAS.
CNPEDMM	Je serai partisan de : - mettre systématiquement un fibrate en première intention quand TG > 5 g/L ; - privilégier une statine quand 2 < TG < 5 g/L ; - discuter les associations fibrates statines : i) quand non-HDL-C éléve quand TG > 5 g/L et ii) quand TG > 2 g/l et HDL-C < 0,4 g/L avec LDL-C à l'objectif sous statines (cf. chapitre dyslipidémie mixte).
AUTRES COMMENTAIRES	
SFN	Peut-être que l'introduction des tables de score, directement dans le texte ou en annexe, rendrait le document plus facile à utiliser au quotidien.
AFDN	Nous serions quand même plutôt pour un consensus entre pays en particulier au niveau européen. L'autre document est inintéressant et du coup cela porte vraiment à confusion pour savoir quelles recommandations utiliser.
DGS	Pour ce qui concerne le rapport d'élaboration : • Le rapport d'élaboration devrait synthétiser les éléments de balance bénéfice-risque et niveaux de preuve des stratégies thérapeutiques, en fonction des principaux niveaux de risque cardiovasculaire, en distinguant bien les situations de prévention primaire et secondaire ; • Cette analyse devrait intégrer les publications relatives aux interventions non médicamenteuses ; • Une lecture critique des travaux cités, telles que les revues Cochrane aux résultats divergents citées dans le préambule, permettrait d'éclairer les incertitudes factuelles scientifiques [3], un éclairage est souhaitable dans un contexte de polémiques médiatisées ; • La discussion des arbitrages présidant au choix des préconisations retenues dans la fiche mémo, par rapport aux différentes références internationales listées, serait utile à la compréhension du lecteur.
CNAMTS	Le mémo est très long et sera difficilement utilisable en pratique quotidienne par un médecin généraliste. Il eût été préférable qu'il soit plus synthétique et plus immédiatement opérationnel. Dans le rapport d'évaluation, il manque une analyse critique précise des différentes recommandations expliquant et explicitant les choix opérés pour les objectifs de LDL-c retenus ainsi que leurs niveaux de preuve.
NSFA	Pour le rapport d'élaboration : • compilation pas toujours exacte des principales recos, sans aucune conclusion ou synthèse par chapitre ; • ces informations ou d'autres ne sont pas utilisées pour construire et proposer les nouvelles recos HAS ; • Les choix et stratégies "made in HAS" 2016 ne sont pas discutés et argumentés.

1.1.1 Risque cardiovasculaire
Chapitre ► Facteurs de risque ; § Recommandations :

- Faut-il toutes les passer en revue ? C'est ennuyeux et pas beaucoup d'intérêt. Pourquoi pas Afssaps, Etats-Unis, Europe et Nice et faire un tableau avec les autres ? Il manque une conclusion à ce chapitre : convergence et différences.
- Recommandations européennes (3) : revoir la dernière mise à jour en 2016.

1.1.2 Estimation du risque cardiovasculaire ; § Recommandations :
Indiquer à chaque fois les pays ou groupe de pays…

► Recommandations

§ Recommandations de l'Afssaps : « risque ≥ 20 % de faire un événement coronarien dans les dix ans » : coronaire ou vasculaire ?

§ Recommandations européennes (ESC/EAS) :

- « (HDL-cholestérol, lipoprotéines de haute densité) » : (cholestérol dans les lipoprotéines de haute densité).
- « Il existe également une version électronique interactive de SCORE permettant la prise en compte de la concentration de HDL-C et qui effectue une estimation plus précise du risque[2].
  [2] Logiciel HeartScore® disponible sur : http://www.heartscore.org/fr/Pages/Accueil.aspx » : indiquer le lien du site.
- « Un score tenant compte de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'âge, du sexe et du tabagisme peut être calculé dans la version électronique. Il peut servir à donner une première évaluation du risque, mais ne doit pas être utilisé en remplacement d'une évaluation du risque plus complète par le SCORE complet » : confus. De quoi parlez-vous ?
- « Risque très élevé : outre une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire) :
  - diabète de type 2 avec un facteur de risque ou atteinte organe cible, diabète de type 1 avec retentissement sur les organes cibles ;
  - insuffisance rénale chronique modérée à sévère » : uniquement pour clearance < 30 ml/min ».
- Dernier § sur les sujets jeunes, les tables de risque relatif et l'âge cardiovasculaire : confus.

§ Recommandations américaines (AHA/ACC) :

- « Celui-ci estime le risque de premier événement cardiovasculaire « dur », (…) en ajoutant comme variable les origines ethniques aux variables utilisées par SCORE » : c'est confus. Dans SCORE, il n y a que la mortalité.
- « Aucune catégorisation de sujets n'a été faite en fonction du risque cardiovasculaire… » : ce n'est pas tout à fait vrai. Le seuil de 7 % définit le très fort risque et aide au choix de la statine.

► Autres publications :

§ Validation des outils d'évaluation du risque cardiovasculaire sur la population française : faire une conclusion pour le lecteur pressé.

1.1.3 Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique :

- Faire une conclusion ;
- Recommandations européennes (ESC/EAS) :

« Le prélèvement de sang doit être fait après 12 heures de jeûne si possible… » : remis en cause dans une dernière publication de ESC.

1.2.1 Seuils d'intervention et objectifs thérapeutiques :
Chapitre ► Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire

§ Recommandations européennes (ESC/EAS)

« ● Chez les sujets à risque modéré (1 ≤ SCORE < 5 %) avec un LDL-C >1,0 g/L ou 2,5 mmol/L, prescrire un traitement hypolipémiant si l'hyperLDLémie reste incontrôlée » : non, c'est 1,15 g/L.

« ● .....Chez les sujets à risque élevé (5 ≤ SCORE < 10 %) :

○ .....avec un LDL-C < 1,0 g/L ou 2,5 mmol/L, envisager un traitement hypolipémiant ; en cas d'infarctus du myocarde, envisager une statine

	indépendamment de la concentration de LDL-C » : NON ! En cas d'infarctus, on est à très haut risque ; « ● Chez les sujets à risque très élevé (SCORE ≥ 10 %) : ○ avec un LDL-C < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, envisager un traitement hypolipémiant ; en cas d'infarctus du myocarde, envisager une statine indépendamment de la concentration de LDL-C ; ○ avec un LDL-C ≥ 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L, prescrire immédiatement un traitement hypolipémiant » : A REVOIR ! § Recommandations américaines (AHA/ACC) « ● Sujets non diabétiques de 40 à 75 ans avec un LDL-C compris entre 0,70 et 1,89 g/L : ○ ayant un RCV ≥ 7,5 % à 10 ans ; un traitement par statine est recommandé ; ○ ayant un RCV estimé entre 5 et < 7,5 % : il est raisonnable d'envisager une statine » : contradictoire avec ce qui a été dit plus haut. § Recommandations du NICE « En prévention primaire, un traitement par statine est recommandé chez : • les patients diabétiques de type 2 avec un RCV (QRISK ?) ≥ 10 % à dix ans » Faire une conclusion au chapitre ► Seuils d'intervention thérapeutique en prévention primaire. Chapitre ► Définition des objectifs thérapeutiques : Conclusion ? 1.2.1 Modifications du mode de vie dans le cadre de la prévention globale du risque cardiovasculaire : ► Autres publications : Il manque l'étude PREDIMED ! Faire une conclusion au chapitre 1.2.1 Modifications du mode de vie dans le cadre de la prévention globale du risque cardiovasculaire. 1.2.2 Modalités de la prise en charge médicamenteuse : § *Publications sur les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 :* est-ce utile à ce stade pour un traitement non disponible ? 1.3.1 Diabète : Conclusion ?
SFMV	Quid de la prise en charge chez la femme enceinte ? Cette fiche sera très utile pour tous les prescripteurs.
CPOPH	La fiche Mémo ne cite nulle part les acteurs concernés. Il serait utile de citer les professionnels concernés en début de mémo pour les identifier et sensibiliser toutes ces catégories.
CNPEDMM	Bravo pour ce travail ! Concernant le rapport d'élaboration : Préambule, § Contexte d'élaboration : « Les recommandations américaines (2) se démarquent des autres recommandations internationales par l'absence d'objectifs ciblés de LDL-c, arguant du fait que les taux cibles de LDL-c n'auraient pas été utilisés comme critère d'efficacité dans les essais cliniques randomisés ~~sur les traitements hypolipémiants~~ avec les statines en prévention primaire et secondaire. Cependant, les variations de LDL-c peuvent être mesurées pour évaluer la réponse et l'observance du traitement et des règles hygiéno-diététiques. Par

	ailleurs, les objectifs de concentration de LDL-c fixés par les dernières recommandations européennes (3) sont plus stricts que ceux proposés par les recommandations de l'Afssaps (1). ► Définition du risque cardiovasculaire : « (…) celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France (la première chez la femme)… » ; « une alimentation malsaine » : terme inapproprié. ► Facteurs de risque § Recommandations : je ne mentionnerais que Afssaps, EAS/ESC, AHA-ACC, NICE et CCS. Y-a-t-il un intérêt à mentionner les autres recommandations ? Recommandations européennes (ESC/EAS) : • les sujets asymptomatiques avec une preuve préclinique d'athérosclérose, tel que la présence de plaques d'athérome ou un épaississement de l'intima-média carotidienne à ~~l'ultrasonographie~~ l'échographie-doppler des artères carotides ~~carotidiennes~~ ; Recommandations Anglaises du NICE (abréviation) : « (…) des facteurs non modifiables tels que l'âge, le ~~genre~~ sexe... » ; « Le score ~~du~~ de risque cardiovasculaire… ». Recommandations canadiennes (CCS) : « Il est recommandé de rechercher une dyslipidémie chez les sujets âgés d'au moins 40 ans pour l'homme et un âge d'au moins 50 ans ou ~~la~~ en période de post-ménopause pour la femme… ». 1.1.2 Estimation du risque cardiovasculaire : Recommandations de l'Afssaps : « • risque ≥ 20 % de faire un événement coronarien dans les dix ans » : préciser l'équation : SCORE. Recommandations européennes (ESC/EAS) : « • insuffisance rénale chronique modérée à sévère » : préciser les niveaux de DFG. Mentionner que le calcul du risque avec l'équation SCORE ne peut pas être utilisé en cas d'hypercholestérolémie familiale++ Recommandations américaines (AHA/ACC) : « Ce modèle a en effet été validé uniquement pour les populations blanches et noires américaines, de 40 à 79 ans ». Recommandations de la NLA (National Lipid Association) : « Les catégories de RCV sont utilisées pour définir les objectifs thérapeutiques concernant le cholestérol athérogène (~~et~~ particules riches en apoB) ». 1.1.3 Modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique : § Recommandations européennes (ESC/EAS) : « Le non-HDL-C (CT – HDL-C) et l'apoB sont recommandés comme des marqueurs de risque alternatifs… » « Le prélèvement de sang doit être fait après 12 heures de jeûne si possible… » : papier récent sur la possibilité de doser le bilan lipidique non à jeun (EAS) : Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps

OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M; European Atherosclerosis Society (**EAS**) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative.
Eur Heart J. 2016 Apr 26. pii: ehw152.

1.2 Modalités de la prise en charge :

« Au-delà de la prise en charge de la dyslipidémie, il est nécessaire de prendre en charge les autres facteurs de risque cardiovasculaire ou comorbidités (ex. : diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique)… »

§ Position de la HAS sur l'ézétimibe :

Et l'étude IMPROVE-IT ? Il me paraît indispensable de la citer car elle a fait la preuve qu'une association ézétimibe-simvastatine diminuait la morbidité CV+++

§ Publications sur les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 :

« Ces médicaments seront prochainement disponibles en France. Ils s'administrent par voie sous-cutanée au plus toutes les deux semaines ou une fois par mois pour l'evolocumab… » ;

« Il est toutefois précisé dans leurs AMM respectives que leur effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé, même si de larges études de morbi-mortalité cardiovasculaire sont actuellement en cours (premiers résultats attendus en 2017) » ;

« • des incertitudes en termes de tolérance à long terme… » : alors même que les études génétiques chez l'homme ont clairement démontré que l'inhibition de PCSK9 est associée à une protection cardiovasculaire+++ (Cohen JC et al. NEJM 2006) ;

« • une transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique française non assurée, notamment du fait de la faible proportion de patients français inclus dans les essais » : non justifié+++ Quelles sont les données qui suggèrent une différence ethnique dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale par exemple ???

§ Rapport de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (ACMTS – CADTH) sur les technologies de santé émergentes :

« En Europe, les coûts annuels par patient sont estimés entre 6 000 € et 8 000 € environ selon les pays » : indiquer les recommandations du NICE qui autorisent et remboursent la prescription des inhibiteurs de PCSK9 dans certaines conditions (HeHF en prévention primaire ; prévention secondaire dans certaines conditions+++) ; + commercialisation dans de nombreux autres pays européens.

Les résultats sont attendus pour ~~fin~~ début 2017 (FOURIER) ou début 2018.

► Suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant :

§ Autres publications :

« Une étude de cohorte finlandaise chez 8 749 hommes a récemment permis d'observer un sur-risque de 46 % de diabète de type 2 au lieu de 10 à 20 % jusqu'alors décrit (52). Ainsi, l'effet diabétogène dose-dépendant des statines aurait été sous-estimé jusqu'à présent car insuffisamment recherché dans les études » : raccourci biaisé +++ Je pense que le risque de diabète est surestimé dans cette étude et n'a pas été reproduit dans d'autres études, que ce soit les méta-analyses des essais randomisés (Sattar et al. *Lancet* 2010 ; **375** : 735-42) ou les études de cohortes en population générale. Il serait utile de citer le consensus de l'EAS publié récemment : « Sattar N, *et al*. The use of statins in people at risk of developping diabetes mellitus : Evidence and guidance for clinical practice. Atherosclerosis Suppl. 2014 ; 15 : 1-15 ».

1.3.4 Hypertriglycéridémie isolée

Recommandations de l'Endocrine Society : § Diagnostic :

« L'évaluation de l'hétérogénéité des particules de lipoprotéines n'est pas recommandée en routine chez les patients avec hypertriglycéridémie. Le dosage de l'apolipoprotéine (apoB) et de la lipoprotéine(a) [Lp(a)] peut être intéressant

	alors que le dosage des concentrations d'autres apolipoprotéines a peu de valeur clinique » : pourquoi dans le cas de l'hypertriglycéridémie ? La Lp(a) a son intérêt surtout dans les HeFH et en cas d'événements cardiovasculaires survenant en l'absence d'hypercholestérolémie franche et d'autres FDRV.
Conseil national professionnel de cardiologie (CNPC)	Nous sommes sincèrement désolés de cette réponse tardive mais nous n'avons été informés de votre demande que très récemment. Nous vous informons que le Conseil National Professionnel de Cardiologie, après réflexion, ne participera pas à la relecture de la fiche mémo HAS : Principales dyslipidémies stratégies de prise en charge. En effet nous trouvons tout à fait malencontreux la rédaction de cette fiche, maintenant, alors que les nouvelles recommandations de l'ESC sur la prévention cardiovasculaire viennent d'être diffusées et que, bientôt, une nouvelle version de leurs recommandations sur les lipides sera présentée par la société européenne. Nous ne contestons pas le rôle de la Haute Autorité de Santé, mais il nous aurait paru cohérent que cette institution attende la parution des recommandations européennes afin d'en tenir compte dans sa fiche mémo.
Collège de la Médecine Générale (CMG)	Le Collège de la Médecine Générale a été très étonné par les documents proposés à notre relecture, « Principales dyslipidémies : stratégie de prise en charge », rapport et fiche mémo. La méthode d'élaboration pose problème : il s'agit de la reprise des recommandations étrangères et française existantes, sans analyse critique ni de leur méthodologie d'élaboration ni de la reprise des études disponibles avec leurs forces et faiblesses. Outre la citation des conclusions des recommandations étrangères, les stratégies reposent avant tout sur deux publications : - la métanalyse de la Cochrane de 2013[1] - et la publication du CTT de 2012[2] L'argument de la modification des conclusions du document de la Cochrane entre 2011 et 2013 sans référence à la cause de cette modification pose bien évidement question. Dans cette métaanalyse de 2013, cette modification vient essentiellement de l'intégration de l'étude JUPITER, qui pèse lourd dans la conclusion en raison de son effectif. De même, JUPITER est intégrée dans l'analyse du CTT. Pourtant, cette étude a été très largement critiquée avec des biais majeurs, qui ne permettent pas de conclure : louvoiement du protocole modifié en cours d'étude, interruption précoce de l'étude, données statistiques qui sont non cohérentes avec les autres études sur l'utilisation des statines… L'absence de reprise des études princeps qui fait cumuler tous les biais des différentes recommandations ne permet pas d'élaborer ces conclusions. Les seuils et cibles de ce document vont amener à traiter par statine au moins 50% des séniors (à partir de 60 ans). Enfin, une vision opérationnelle de la prévention cardiovasculaire devrait proposer aux médecins des outils d'évaluation du risque cardiovasculaire global, sans leur demander une approche par le dosage du cholestérol uniquement. Notre texte est volontairement synthétique. Il expose les principales raisons pour lesquelles nous ne pouvons pas valider ces deux documents. [1] Taylor F, HuffmanMD, Macedo AF, Moore THM, BurkeM, Davey Smith G, Ward K, EbrahimS. Cochrane Database of Systematic Reviews Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review) www.cochranelibrary.com. Cochrane Database Syst Rev Art. 2013;(1). [2] CTT The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet [Internet]. 2012;380(9841):581–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5

4. Validation

4.1 Avis de la commission

Lors de la délibération du 15/11/2016, la Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la fiche mémo avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

4.2 Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la délibération du 22 février 2017, le Collège de la HAS a donné un avis favorable à la fiche mémo avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

Annexe 1. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2005 à février 2016. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à octobre 2016.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de données en santé publique ; la base Pascal ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline :

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	**Période**	**Nombre de références**
	Hypercholestérolémie		
Recommandations		01/2005 – 02/2015	**27**
Etape 1	Hypercholesterolemia/de OR (hypercholesterolemia* OR high cholesterol* OR elevated cholesterol*)/ti,ab		
ET			
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt		
	Dyslipidémies		
Recommandations		Pas de limite – 02/2016	**40**
Etape 3	(Dyslipidemias! OR Hyperlipidemias! OR Hypercholesterolemia)/de OR (dyslipidemia* OR dyslipidaemia* OR dyslipoproteinemia* OR hyperlipidemia* OR hyperlipidaemia* OR hyperlipemia* OR hypercholesterolemia* OR hypercholesterolaemia* OR high cholesterol* OR elevated cholesterol*)/ti,ab		
ET			
Etape 2			
	Score sur le risque cardiovasculaire validé en population française		
Tout type d'étude		01/2011 – 02/2016	**28**

Etape 4	((Cardiovascular Diseases!/epidemiology OR Cardiovascular Diseases!/mortality)/de OR (cardiovascular OR cardio-vascular OR coronary heart* OR CHD)/ti) AND ((Risk! OR Risk Assessment!)/de OR (risk* OR predict*)/ti) AND ((french OR france)/ti,ab OR France/de) AND ((Reproducibility of Results! OR Predictive Value of Tests)/de OR Validation Studies/pt OR (valid* OR scor*)/ti)

de : descriptor ; *: troncature ; ti : title ; ab : abstract; pt: publication type; ! : explosion du terme générique

Sites consultés

Dernière consultation : février 2016

Actualité et dossier en santé publique
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
Assurance maladie
Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
Expertise collective INSERM
Haut conseil de la santé publique – HCSP
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES
Institut de recherche et documentation en économie de la santé – IRDES
Institut de veille sanitaire – InVS
Revue de santé publique
Société française de médecine générale – SFMG

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
Alberta Medical Association
American College of Cardiology – ACC
American College of Physicians – ACP
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS
Australian and New Zealand Horizon Scanning Network
Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
California Technology Assessment Forum – CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Centers for Disease Contral and Prevention – CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
European Society of Cardiology – ESC
Euroscan
Guideline Advisory Committee – GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
Guidelines International Network – GIN
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Services Evidence
National Heart, Blood, and Lung Institute
National Horizon Scanning Centre – NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
New Zealand Guidelines Group – NZGG
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Veille

En complément, une veille a été réalisée dans Medline, sur la base des équations « Dyslipidémies » du tableau 1.

Annexe 2. Présentation de la méthode des recommandations retenues

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2011, (3) 2016, (24) Europe	*ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias* Recommandation pour la pratique clinique	Non décrite	Prise en charge des dylipidémies (de l'estimation du RCV au suivi du traitement, y compris dans des situations particulières)	Système de gradation de l'*European Society of Cardiology*	Groupe d'experts non pluridisciplinaire : absence de médecins généralistes et de représentants de patients Nombreux liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	Oui
European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice 2012, (26) 2016, (25) Europe	*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* Recommandation pour la pratique clinique	Non décrite	Prévention des maladies cardiovasculaires (de l'estimation du RCV à la prise en charge des comportements ou maladies associés au RCV)	Système de gradation de l'*European Society of Cardiology*	Absence de représentants de patients Nombreux liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	Oui
American College of Cardiology/American Heart Association 2014, (2) 2014, (27) Etats-Unis	*Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults* Recommandation pour la pratique clinique	Non décrite	Prise en charge de l'hypercholestérolémie dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires	Système de gradation du *NHLBI*	Groupe d'experts non pluridisciplinaire : absence de médecins généralistes Nombreux liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	Oui

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
American College of Cardiology/American Heart Association 2014, (27) Etats-Unis	*Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk* Recommandation pour la pratique clinique	Non décrite	Estimation du RCV	Système de gradation du *NHLBI*	Groupe d'experts non pluridisciplinaire : absence de médecins généralistes Nombreux liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	Oui
National Lipid Association 2015, (28, 35) Etats-Unis	*National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia* Recommandation pour la pratique clinique	Non décrite	Prise en charge des dylipidémies	Système de gradation du *NHLBI*	Absence de représentants de patients Nombreux liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	Oui (non détaillée)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015, (15) Royaume-Uni	*Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease* Recommandation pour la pratique clinique	Disponible en annexe	Prise en charge des dylipidémies (de l'estimation du RCV au suivi du traitement, y compris dans des situations particulières)	Evaluation de la qualité des données selon *GRADE*. Pas de système de gradation des recommandations (force des recommandations exprimée par la formulation)	Oui	Oui
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2007, (16) Écosse	*Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease* Recommandation pour la pratique clinique	Oui	Prévention des maladies cardiovasculaires (de l'estimation du RCV à la prise en charge des comportements ou	Système de gradation du *SIGN*	Oui Déclarations d'intérêts disponibles sur demande	Oui

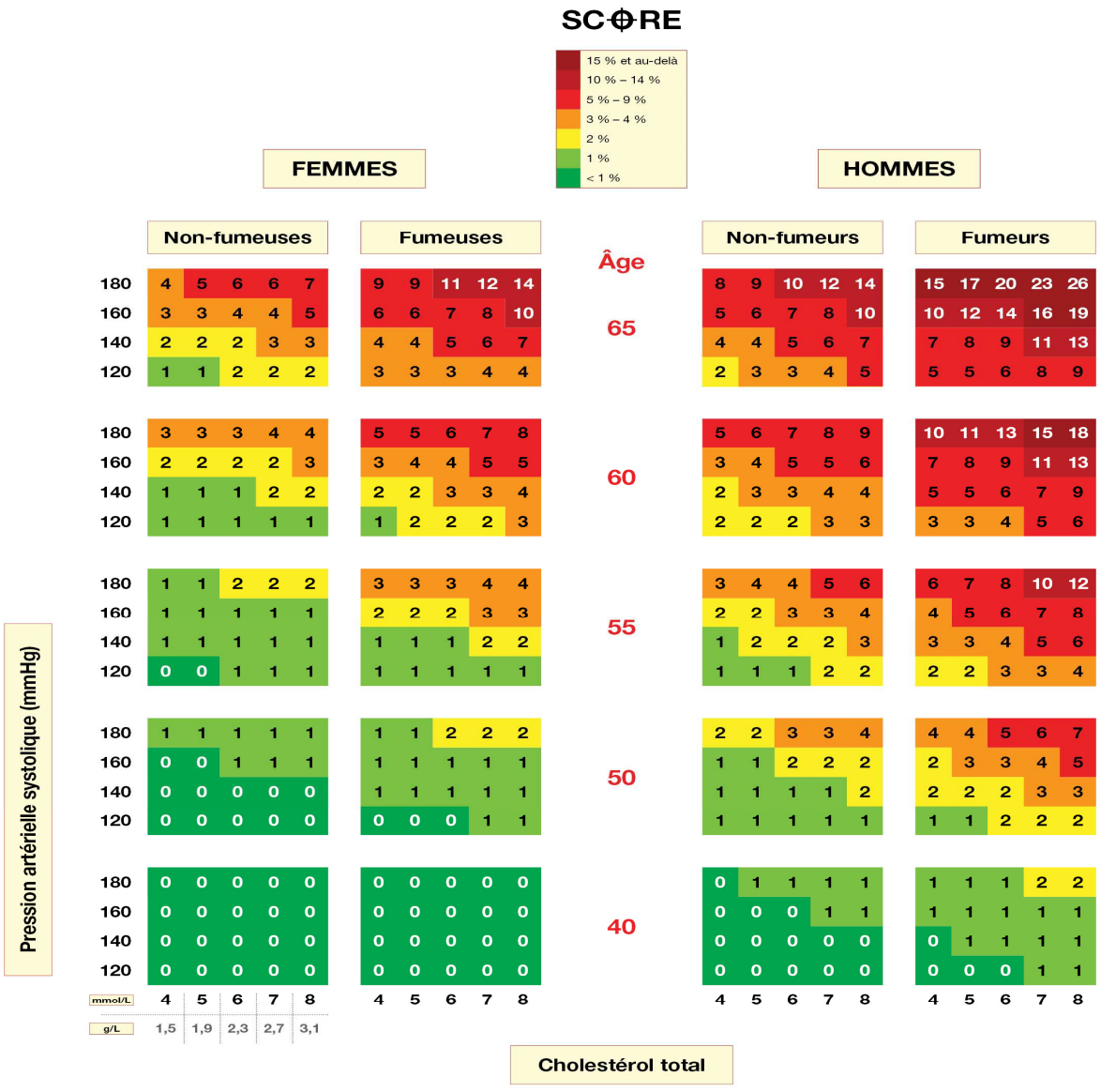
Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
			maladies associés au RCV)			
Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2013, (17) Canada	*Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult* Recommandation pour la pratique clinique	Non décrite	Prise en charge des dylipidémies (de l'estimation du RCV au suivi du traitement)	Système *GRADE*	Absence de représentants de patients Déclarations d'intérêts disponibles sur demande	Oui
BCGuidelines.ca 2014, (18) Canada	*Cardiovascular disease – primary prevention* Consensus d'experts	Non décrite	Prévention primaire de la maladie cardiovasculaire	Système du *CEBM* d'Oxford	Non décrit	Non décrit
Toward Optimized Practice (TOP) 2015, (19, 20) Canada	*Prevention and management of cardiovascular disease risk in primary care* Recommandation pour la pratique clinique	Oui	Prévention et prise en charge des maladies cardiovasculaires en soins primaires	Système de gradation du *NHLBI*	Uniquement des professionnels des soins primaires	Oui (non détaillée)
National Vascular Disease Prevention Alliance 2012, (21) Australie	*Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk* Recommandation pour la pratique clinique	Oui	Prise en charge du risque cardiovasculaire chez les adultes à partir de 45 ans sans antécédents de maladie cardiovasculaire	Système du *NHMRC*	Oui Déclarations d'intérêts disponibles sur demande	Oui
Ministry of Health of	*Cardiovascular*	Non décrite	Evaluation du risque	Non décrite	Non détaillé	Oui (groupe

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
New-Zealand 2013, (22) Nouvelle-Zélande	*Disease Risk Assessment -New Zealand Primary Care Handbook*		cardiovasculaire, modifications du mode vie, traitement médicamenteux, en soins primaires		Déclarations d'intérêts non évoquées	conseil restreint)
Société française d'endocrinologie, Société française de diabétologie, Nouvelle Société française d'athérosclérose 2016, (4) France	*Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults* Consensus d'experts	Non décrite	Prise en charge des dyslipidémies de l'adulte	Système de la HAS	Uniquement des professionnels médicaux spécialisés	Oui (idem, taille restreinte)

Annexe 3. Tables d'estimation du risque cardiovasculaire selon SCORE

3.1. Table de SCORE

Table de SCORE
Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total



Adapté de Massimo F. Piepoli *et al.* Eur Heart J 2016;37:2315–2381 (25) ; traduit par la Haute Autorité de Santé.

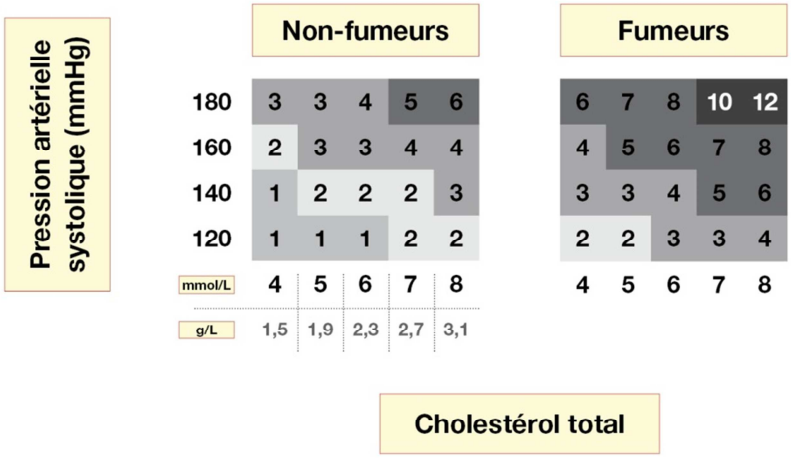
© 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

3.2. Table de risque relatif

Table de risque relatif de mortalité cardiovasculaire à 10 ans

Estimation du risque relatif (ou sur-risque) par rapport aux sujets sans facteurs de risque.

Cette table indique un risque relatif et non un risque absolu :
une personne dans le coin supérieur droit présente un risque 12 fois plus élevé qu'une personne dans le coin inférieur gauche



Adapté de Massimo F. Piepoli *et al.* Eur Heart J 2016;37:2315–2381 (25) ; traduit par la Haute Autorité de Santé.

© 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

Annexe 4. Indications thérapeutiques et propriétés pharmacodynamiques des médicaments hypolipémiants selon l'AMM (extraits du RCP).

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr>
<td>Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase</td>
<td>Fluvastatine
Lescol®</td>
<td>Dyslipidémies
Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate.
Prévention secondaire des maladies coronariennes
Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée</td>
<td>LESCOL induit une réduction du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation du HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie et une dyslipidémie mixte.
Dans 12 études contrôlées contre placebo conduites chez des patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type IIa ou IIb, LESCOL a été administré en monothérapie chez 1 621 patients à la posologie quotidienne de 20 mg, 40 mg et 80 mg (40 mg deux fois par jour) pendant au moins 6 semaines. L'analyse à la semaine 24 a montré que des doses quotidiennes de 20 mg, 40 mg et 80 mg induisaient de façon dose-dépendante des réductions du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation du HDL-C (voir tableau).
LESCOL L.P. a été administré à plus de 800 patients dans trois études pivots d'une durée de 24 semaines sous traitement actif et a été comparé à LESCOL 40 mg une fois ou deux fois par jour. Administré en une dose quotidienne unique de 80 mg, LESCOL L.P. a réduit significativement les taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides (TG) et d'Apo B (voir tableau).
La réponse thérapeutique est observée dans les deux semaines suivant le début du traitement, et la réponse maximale est atteinte dans les quatre semaines. La diminution médiane du LDL-C a été de 38 % après 4 semaines de traitement et de 35 % à la semaine 24 (fin de l'étude). Des augmentations significatives du HDL-C ont également été observées.

Tableau. Modifications médianes en pourcentage des paramètres lipidiques à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales
Etudes contrôlées contre placebo (LESCOL) et contre comparateur actif (LESCOL L.P.)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">cholestérol total</th><th colspan="2">TG</th><th colspan="2">LDL-C</th><th colspan="2">Apo B</th><th colspan="2">HDL-C</th></tr>
<tr><td>Dose</td><td>N</td><td>% Δ</td><td>N</td><td>% Δ</td><td>N</td><td>% Δ</td><td>N</td><td>% Δ</td><td>N</td><td>% Δ</td></tr>
<tr><td colspan="11">Tous patients</td></tr>
<tr><td>Lescol 20 mg[1]</td><td>747</td><td>-17</td><td>747</td><td>-12</td><td>747</td><td>-22</td><td>114</td><td>-19</td><td>747</td><td>+3</td></tr>
<tr><td>Lescol 40 mg[1]</td><td>748</td><td>-19</td><td>748</td><td>-14</td><td>748</td><td>-25</td><td>125</td><td>-18</td><td>748</td><td>+4</td></tr>
<tr><td>Lescol 40 mg en deux prises quotidiennes[1]</td><td>257</td><td>-27</td><td>257</td><td>-18</td><td>257</td><td>-36</td><td>232</td><td>-28</td><td>257</td><td>+6</td></tr>
<tr><td>Lescol L.P. 80 mg[2]</td><td>750</td><td>-25</td><td>750</td><td>-19</td><td>748</td><td>-35</td><td>745</td><td>-27</td><td>750</td><td>+7</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="11">Taux initial de TG ≥ 200 mg/dL</td></tr>
<tr><td>Lescol 20 mg[1]</td><td>148</td><td>-16</td><td>148</td><td>-17</td><td>148</td><td>-22</td><td>23</td><td>-19</td><td>148</td><td>+6</td></tr>
<tr><td>Lescol 40 mg[1]</td><td>179</td><td>-18</td><td>179</td><td>-20</td><td>179</td><td>-24</td><td>47</td><td>-18</td><td>179</td><td>+7</td></tr>
<tr><td>Lescol 40 mg en deux prises quotidiennes[1]</td><td>76</td><td>-27</td><td>76</td><td>-23</td><td>76</td><td>-35</td><td>69</td><td>-28</td><td>76</td><td>+9</td></tr>
<tr><td>Lescol L.P. 80 mg[2]</td><td>239</td><td>-25</td><td>239</td><td>-25</td><td>237</td><td>-33</td><td>235</td><td>-27</td><td>239</td><td>+11</td></tr>
</table>
[1] Lescol : données issues de 12 études cliniques contrôlées contre placebo.
[2] Lescol L.P. 80 mg, comprimé : données issues de 3 études contrôlées de 24 semaines.

Dans l'étude Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), l'effet de la fluvastatine sur l'athérosclérose coronarienne a été évalué par angiographie coronaire quantitative chez des hommes et femmes (âgés de 35 à 75 ans) présentant une pathologie coronaire et ayant un taux initial de LDL-C de 3,0 à 4,9 mmol/l (115 à 190 mg/dl). Dans cette étude clinique randomisée en double aveugle, 429 patients ont reçu la fluvastatine à raison de 40 mg par jour ou le placebo. Les angiographies coronaires quantitatives ont été évaluées au début de l'étude et après 2,5 ans de traitement et elles étaient évaluables chez 340 patients sur 429. Le traitement par la fluvastatine a ralenti la progression des lésions d'athérosclérose coronaire de 0,072 mm (intervalles de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements: -0,1222 mm à -0,022 mm) pendant 2,5 ans, comme cela a été mesuré par la modification du diamètre luminal minimal (fluvastatine -0,028 mm *versus* placebo -0,100 mm). Aucune corrélation directe entre les résultats angiographiques et le risque d'événements cardiovasculaires n'a été démontrée.

Dans l'étude Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), l'effet de la fluvastatine sur les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM, c'est-à-dire décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronaire) a été évalué chez des patients présentant une maladie coronaire et qui avaient eu, dans un premier temps, une intervention coronarienne percutanée réussie. L'étude incluait des hommes et femmes (âgés de 18 à 80 ans) ayant un taux initial de cholestérol total compris entre 3,5 et 7,0 mmol/l (135 à 270 mg/dl).

Dans cette étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, la fluvastatine (n = 844) administrée à raison de 80 mg par jour pendant 4 ans, a réduit significativement le risque de premier événement indésirable cardiaque majeur de 22 % (p = 0,013) par rapport au placebo (n = 833). Le critère primaire d'évaluation de survenue des événements indésirables cardiaques majeurs a été retrouvé chez 21,4 % des patients traités par la fluvastatine *versus* 26,7 % des patients traités par placebo (différence de risque absolu: 5,2 %; 95 % IC: 1,1 à 9,3). Ces effets bénéfiques ont été particulièrement notables chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une atteinte plurivasculaire.
</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	**Simvastatine** Zocor®	**Hypercholestérolémies** Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante. Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipidémiants (par exemple, aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés. **Prévention cardiovasculaire** Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs.	ZOCOR abaisse les concentrations du LDL-cholestérol, qu'elles soient normales ou élevées. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par ZOCOR. En outre, ZOCOR augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol. **Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante** Dans l'étude HPS (*Heart Protection Study*), les effets du traitement par ZOCOR ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par ZOCOR 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6 793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5 063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8 680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l. Le traitement par ZOCOR 40 mg/jour comparé à un placebo a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1 328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1 507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) *versus* 6,9 % (707 patients) ; $p = 0,0005$, soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. ZOCOR a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). ZOCOR a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes. ZOCOR a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, ZOCOR a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés, y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de cholestérol-LDL inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion. Dans l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), l'effet du traitement par ZOCOR sur la mortalité totale a été évalué chez 4 444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par ZOCOR 20-40 mg/jour (n = 2 221)

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			soit par un placebo (n = 2 223) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. ZOCOR a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, ZOCOR a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, ZOCOR a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes. L'étude SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) a évalué les effets d'un traitement par ZOCOR 80 mg comparé à un traitement par ZOCOR 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement; ZOCOR 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) *versus* ZOCOR 80 mg (n = 1 477; 24,5 %) RR = 0,94; IC à 95 % = 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 ± 0,01 mmol/L. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par ZOCOR 80 mg et de 0,02 % pour les patients traités par ZOCOR 20 mg. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée** Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo: 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	**Pravastatine** Vasten® Elisor®	**Hypercholestérolémie** Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres	Chez les sujets sains tout comme chez les patients hypercholestérolémiques, la pravastatine sodique abaisse les valeurs des paramètres lipidiques suivantes : cholestérol total, LDL-cholestérol, apolipoprotéine B, VLDL-cholestérol et triglycérides ; le HDL-cholestérol et l'apolipoprotéine A sont quant à eux augmentés. **Prévention primaire** L'étude "*West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS)" est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo portant sur 6 595 patients de sexe masculin âgés de 45 à 64 ans

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
		traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante. **Prévention primaire** Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime. **Prévention secondaire** Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque.	présentant une hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C: 155-232 mg/dl [4.0-6.0 mmol/l]) et sans antécédent d'infarctus du myocarde, traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans soit par la pravastatine 40 mg/j soit par placebo, en complément d'un régime. Les résultats obtenus chez les patients traités par la pravastatine ont été les suivants : • réduction du risque de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal (réduction du risque relatif RRR de 31 %; p = 0,0001 avec un risque absolu de 7,9 % dans le groupe placebo et de 5,5 % dans le groupe des patients traités par pravastatine) ; les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement ; • réduction du nombre total de décès d'origine cardiovasculaire (RRR de 32 %; p = 0,03); • en prenant en compte les facteurs de risque, un RRR de 24 % (p = 0,039) de la mortalité totale a également été observé chez les patients traités par pravastatine ; • réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronariens ou angioplastie coronaire) de 37 % (p = 0,009) et à une coronarographie de 31 % (p = 0,007). Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 6 mmol/l (5,3 g/l) après 8 semaines de régime, dans cette étude, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient. **Prévention secondaire** L'étude "*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID)" est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant l'effet de la pravastatine (40 mg/jour) à celui d'un placebo chez 9 014 patients âgés de 31 à 75 ans pendant une durée moyenne de 5,6 années et présentant un taux de cholestérol sérique normal ou élevé (cholestérol total initial = 155 à 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], cholestérol total moyen = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), ainsi que des taux variables de triglycérides allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l] et un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24 % (p = 0,0004, avec un risque absolu de 6,4 % dans le groupe placebo, et de 5,3 % dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p < 0,0001) et le risque relatif d'infarctus du myocarde fatal ou non de 29 % (p < 0,0001). Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré : • une réduction du risque relatif de mortalité totale de 23 % (p < 0,0001) et du risque de mortalité cardiovasculaire de 25 % (p < 0,0001); • une réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			(pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 20 % (p < 0,0001); • une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19 % (p = 0,048). L'étude "*Cholesterol and Recurrent Events* (CARE)", est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant les effets de la pravastatine (40 mg/jour) à ceux d'un placebo sur les décès d'origine coronaire et sur les infarctus du myocarde non fatals sur une durée moyenne de 4,9 ans chez 4 159 patients âgés de 21 à 75 ans présentant un taux de cholestérol total normal (cholestérol total initial moyen < 240 mg/dl) et ayant déjà fait un infarctus du myocarde dans les 3 à 20 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit : • le taux de récidives d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p = 0,003, placebo 13,3 %, pravastatine 10,4 %); • le risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 27 % (p < 0,001). Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral a également été réduit de 32 % (p = 0,032) et le risque combiné d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) de 27 % (p = 0,02). Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 75 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans les études CARE et LIPID. En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 4 mmol/l (3,5 g/l) ou supérieur à 5 mmol/l (4,45 g/l) après 4 ou 8 semaines de régime, dans les études CARE et LIPID respectivement, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient. Dans les études CARE et LIPID, environ 80 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique dans le cadre de leur traitement.
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	**Atorvastatine** Tahor®	**Hypercholestérolémie** TAHOR est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les	Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %), et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulinodépendant. Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-C-et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire. **Athérosclérose** L'étude REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) a comparé l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine évalué par échographie

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
		hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante. TAHOR est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risques.	intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253). La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de -0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne). Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,04 ± 0,8 mmol/l (78,9 ± 30 mg/dl) par rapport à la valeur basale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 28 mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,85 ± 0,7 mmol/l (110 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur basale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (p < 0,0001). L'atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1 % (groupe pravastatine: -18,4 %, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (groupe pravastatine: -6,8 %, p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1 % (groupe pravastatine: -22,0 %, p < 0,0001). L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (groupe pravastatine: +5,6 %, p = NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001). Les résultats de l'étude ont été obtenus avec le dosage à 80 mg et ne peuvent donc pas être extrapolés aux dosages plus faibles. Les profils de sécurité d'emploi et de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement. Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. La relation entre les résultats d'imagerie obtenus dans cette étude et l'efficacité clinique en termes de prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires n'est pas établie. **Syndrome coronarien aigu** Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1 538 patients dans le groupe atorvastatine; 1 548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).
Prévention de maladies cardiovasculaires
L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentaient des taux de CT ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins trois des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge (≥ 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.
Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base d'amlodipine ou d'aténolol associé soit à 10 mg/jour d'atorvastatine (n = 5 168) soit à un placebo (n = 5 137).

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :
<table>
<tr><th>Evénement</th><th>Réduction du risque relatif (%)</th><th>Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo)</th><th>Réduction du risque absolu[1] (%)</th><th>Valeur de p</th></tr>
<tr><td>Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals</td><td>36 %</td><td>100 vs 154</td><td>1,1 %</td><td>0,0005</td></tr>
<tr><td>Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation</td><td>20 %</td><td>389 vs 483</td><td>1,9 %</td><td>0,0008</td></tr>
<tr><td>Total des événements coronariens</td><td>29 %</td><td>178 vs 247</td><td>1,4 %</td><td>0,0006</td></tr>
</table>
[1]Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3 ans.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 événements, p = 0,17 et 74 versus 82 événements, p = 0,51). Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81 % d'hommes, 19 % de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes ; ceci pouvant être expliqué peut-être par le faible nombre d'événements dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée.
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).
L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les événements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabètes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl).
Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.
Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1 428) soit un placebo (n = 1 410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.
L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :
<table>
<tr><th>Evénement</th><th>Réduction du risque relatif (%)</th><th>Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo)</th><th>Réduction du risque absolu[1] (%)</th><th>Valeur de p</th></tr>
<tr><td>Evénements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aiguë, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC)</td><td>37 %</td><td>83 vs 127</td><td>3,2 %</td><td>0,0010</td></tr>
<tr><td>IDM (aigus fatals et non fatals, asymptomatique)</td><td>42 %</td><td>38 vs 64</td><td>1,9 %</td><td>0,0070</td></tr>
<tr><td>Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatals et non fatals)</td><td>48 %</td><td>21 vs 39</td><td>1,3 %</td><td>0,0163</td></tr>
</table>
[1] Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de 3,9 ans. IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aorto-coronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée.
Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de C-LDL à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo versus 61 dans le groupe atorvastatine, p = 0,0592).
Récidive des accidents vasculaires cérébraux
Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récidive des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant
</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des six mois précédents et sans antécédent de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans. En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de confiance à 95 %: 0,72-1,00; p=0,05) ou de 0,84 (IC à 95 %: 0,71-0,99; p=0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2 365) chez les patients traités par atorvastatine *versus* 8,9 % (211/2 366) chez les patients traités par placebo. Une analyse réalisée *a posteriori* a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuaient la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2 365) *versus* 11,6 % (274/2 366) sous placebo (p = 0,01), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2 365) *versus* 1,4 % (33/2 366) sous placebo (p = 0,02). • Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (Intervalle de Confiance à 95 % ou IC 95 %: 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 %: 0,27-9,82). • Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 %: 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo), soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 %: 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine *versus* 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine *versus* 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	**Rosuvastatine** Crestor®	**Traitement des hypercholestérolémies** Adultes, adolescents et enfants âgés de six ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les	Crestor réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides, et augmente le taux de HDL-cholestérol. Il réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (voir tableau). Crestor réduit également les ratios LDL-C / HDL-C, cholestérol total / HDL-C, non HDL-C / HDL- C et ApoB/ApoA-I.

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d’un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n’est pas suffisante.
Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d’un régime et d’autres traitements hypolipidémiants (notamment l’aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires
Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.</td><td>Tableau : Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)
<table><tr><th>Dose</th><th>N</th><th>LDL-C</th><th>Total-C</th><th>HDL-C</th><th>TG</th><th>nonHDL-C</th><th>ApoB</th><th>ApoA-I</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>13</td><td>-7</td><td>-5</td><td>3</td><td>-3</td><td>-7</td><td>-3</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>17</td><td>-45</td><td>-33</td><td>13</td><td>-35</td><td>-44</td><td>-38</td><td>4</td></tr><tr><td>10</td><td>17</td><td>-52</td><td>-36</td><td>14</td><td>-10</td><td>-48</td><td>-42</td><td>4</td></tr><tr><td>20</td><td>17</td><td>-55</td><td>-40</td><td>8</td><td>-23</td><td>-51</td><td>-46</td><td>5</td></tr><tr><td>40</td><td>18</td><td>-63</td><td>-46</td><td>10</td><td>-28</td><td>-60</td><td>-54</td><td>0</td></tr></table>
Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et 90 % de la réponse maximale sont observés au bout de deux semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte en quatre semaines et se maintient ensuite.
Crestor est efficace chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la race, le sexe ou l'âge, et chez des populations spécifiques telles que les diabétiques et les patients avec une hypercholestérolémie familiale.
Dans les études poolées de phase III, il a été démontré que l’efficacité de Crestor a permis à la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie type IIa ou IIb (valeur moyenne initiale du LDL-C : environ 4,8 mmol/L) d’atteindre les objectifs des recommandations de la Société Européenne sur l’Athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par rosuvastatine 10 mg ont atteint la valeur cible (< 3 mmol/L) de LDL-C.
Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de Crestor, suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d’atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une titration jusqu’à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l’EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/L).
Dans un essai en ouvert en titration forcée, 42 patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités avec des doses de 20 à 40 mg de Crestor. La réduction moyenne du taux de LDL-C sur l’ensemble des patients a été de 22 %.
Durant des essais cliniques, sur un nombre limité de patients, une efficacité supplémentaire de Crestor a été démontrée sur la baisse des triglycérides en association avec le fénofibrate et sur l’augmentation du taux de HDL-C en association avec la niacine.
Dans une étude clinique multicentrique, en double-insu, contrôlée versus placebo (METEOR), 984 patients âgés de 45 à 70 ans présentant un faible risque coronaire (risque < 10 % à 10 ans selon le</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			score de Framingham), avec des taux moyen de LDL-C de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais une athérosclérose infraclinique (déterminée par mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne), ont été randomisés pour recevoir soit 40 mg de rosuvastatine une fois par jour soit un placebo, sur une durée de 2 ans. La rosuvastatine a réduit significativement l'évolution de l'épaisseur maximale intima-media carotidienne de -0,0145 mm/an pour les 12 sites carotidiens en comparaison avec le placebo [intervalle de confiance : 95 % -0,0196, -0,0093; p < 0,0001]. La diminution de l'épaisseur intima-media, par rapport à la valeur de base, a été de -0,0014 mm/an (-12 % par an (non significatif)) sous rosuvastatine contre une progression de +0,0131 mm/an (1,12 % par an (p < 0,0001)) avec le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media carotidienne et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires n'a encore été démontrée. La population étudiée dans METEOR a un faible risque coronaire et ne représente pas la population cible de Crestor 40 mg. La dose de 40 mg ne doit être prescrite qu'aux patients avec une hypercholestérolémie très sévère avec un risque cardiovasculaire élevé. Dans l'étude sur la « justification de l'utilisation d'une statine en prévention primaire : étude interventionnelle évaluant la rosuvastatine » (JUPITER), l'effet de la rosuvastatine sur la fréquence des événements majeurs de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique a été évaluée chez 17 802 patients hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans). Les sujets participant à cette étude étaient randomisés soit dans le groupe placebo (n = 8 901) soit dans le groupe rosuvastatine 20 mg une fois par jour (n = 8 901) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans. Le taux de LDL-cholestérol a été réduit de 45 % (p < 0,001) dans le groupe rosuvastatine comparé au groupe placebo. Dans une analyse réalisée *a posteriori* dans un sous-groupe de patients à haut risque présentant à l'inclusion un risque > 20 % selon l'échelle de Framingham (1 558 patients), une réduction significative (p < 0,03) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde (p = 0,028) dans le groupe rosuvastatine *versus* placebo a été observée. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 patients-année a été de 8,8. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p = 0,193). Dans une analyse réalisée *a posteriori* portant sur un sous-groupe de patients à haut risque (total de 9 302 patients) présentant à l'inclusion un risque ≥ 5 % selon l'échelle de SCORE (extrapolé pour inclure les patients de plus de 65 ans), une réduction significative (p = 0,0003) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde pour le bras rosuvastatine *versus* placebo a été observée. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 patients-année était de 5,1. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p = 0,076). Dans l'étude JUPITER, l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 6,6 % pour les sujets traités par rosuvastatine et de 6,2 % pour ceux recevant le placebo. Les événements

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			indésirables les plus fréquents entraînant le plus fréquemment l'arrêt de l'étude étaient : les myalgies (rosuvastatine 0,3 %, placebo 0,2 %), douleur abdominale (rosuvastatine 0,03 %, placebo 0,02 %), et éruption cutanée (rosuvastatine 0,02 %, placebo 0,03 %). Les événements indésirables les plus fréquents, avec une fréquence supérieure ou égale au placebo étaient : les infections du tractus urinaire (rosuvastatine 8,7 %, placebo 8,6 %), rhinopharyngite (rosuvastatine 7,6 %, placebo 7,2 %), douleur lombaire (rosuvastatine 7,6 %, placebo 6,9 %), et myalgie (rosuvastatine 7,6 %, placebo 6,6 %).
Autres hypolipémiants - Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	**Ézétimibe** Ézétrol®	**Hypercholestérolémie primaire** EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG-CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré. Aucun effet bénéfique d'EZETROL sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a encore été démontré.	Des études cliniques contrôlées ont montré que, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, EZETROL seul, ou en association avec une statine, diminue significativement le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de basse densité), les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et augmente le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité). Dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, de huit semaines, 769 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par une statine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-C du NCEP (*National Cholesterol Education Program*), soit 2,6 à 4,1 mmol/l [100 à 160 mg/dl]), selon les caractéristiques initiales, ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'EZETROL, soit un placebo, en association avec le traitement par la statine en cours. Chez les patients traités par statine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~ 82 %) : • l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 72 % des patients randomisés et traités par EZETROL, contre 19 % des patients traités par placebo ; • les diminutions correspondantes du LDL-cholestérol étaient significativement différentes entre EZETROL et le placebo (25 % et 4 %, respectivement) ; • de plus, EZETROL, en association au traitement par la statine en cours a significativement diminué le taux de cholestérol total, l'Apo B et les triglycérides, et augmenté le taux de HDL-cholestérol par rapport au placebo. L'association d'EZETROL ou d'un placebo à un traitement par une statine a diminué la concentration moyenne de la protéine C-réactive de respectivement 10 % et 0 % par rapport à la valeur initiale. Deux études randomisées en double aveugle contrôlées *versus* placebo d'une durée de 12 semaines réalisées chez 1 719 patients ayant une hypercholestérolémie primaire ont montré que 10 mg d'EZETROL diminuaient significativement le cholestérol total (13 %), le LDL-cholestérol (19 %), le taux d'Apo B (14 %) et les triglycérides (8 %), et augmentait le HDL-cholestérol (3 %), comparativement au placebo. De plus, EZETROL n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques des vitamines liposolubles A, D et E, et sur le temps de prothrombine, et comme pour les autres hypolipidémiants, aucune modification de la production d'hormones stéroïdiennes cortico-surrénaliennes n'a été observée. Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'ézétimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant deux ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intima-média (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des six segments de l'artère carotide (critère principal), n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les deux groupes de traitement. Avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les deux ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement). Les taux de LDL-cholestérol, de cholestérol total, d'Apo B et de triglycérides étaient significativement plus diminués avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg qu'avec la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg étaient cohérents avec le profil connu de sécurité d'emploi.
Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association à d'autres agents hypolipémiants	**Simvastatine + ézétimibe** Inegy® Vytorin®	**Hypercholestérolémie** INEGY/VYTORIN est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : • patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ; • patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. INEGY/VYTORIN contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des	Des études cliniques contrôlées ont montré que, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, l'association simvastatine/ézétimibe diminue significativement le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le non-HDL-cholestérol, et augmente le HDL-cholestérol. Dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, d'une durée de huit semaines, 240 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par la simvastatine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-C du NCEP (*National Cholesterol Education Program* – soit 2,6 à 4,1 mmol/l [1,0 à 1,6 g/l], selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la simvastatine en cours. Chez les patients traités par simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~ 80 %) : • l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés traités par ézétimibe contre 21,5 % des patients sous placebo ; • en association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol était également significative entre l'ézétimibe et le placebo (27 % et 3 %, respectivement) ; • de plus, en association avec la simvastatine, l'ézétimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo-B et les triglycérides par rapport au placebo. Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, 214 patients diabétiques de type 2 traités par des thiazolidinediones (rosiglitazone ou pioglitazone) depuis au moins trois mois et par la simvastatine 20 mg depuis au moins six semaines avec une moyenne de LDL-cholestérol de 2,4 mmol/l (0,93 g/l), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou les

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.</td><td>substances actives associées équivalentes à l'association simvastatine/ézétimibe 10 mg/20 mg. L'association simvastatine/ézétimibe 10mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg en réduisant davantage le LDL-C (- 21 % et 0 %, respectivement), le cholestérol total (- 14 % et - 1 %, respectivement), les Apo-B (- 14 % et - 2 %, respectivement), et le non HDL-cholestérol (- 20 % et - 2 %, respectivement), en plus des réductions observées avec la simvastatine 20 mg. Les résultats pour le HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents. Les résultats n'ont pas été modifiés selon le type de traitement par thiazolidinediones.

L'efficacité des différentes posologies de l'association simvastatine/ézétimibe (10/10 à 10/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, versus placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles de l'association simvastatine/ézétimibe et les doses équivalentes de simvastatine. La comparaison des patients ayant reçu toutes les doses de l'association simvastatine/ézétimibe par rapport à ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine a montré que l'association simvastatine/ézétimibe a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG (voir tableau) ainsi que les Apo-B (- 42 % et - 29 %, respectivement), le non-HDL-cholestérol (- 49 % et - 34 %, respectivement) et la protéine C-réactive (- 33 % et - 9 %, respectivement). Les effets d'INEGY sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré que l'association simvastatine/ézétimibe a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

Tableau. Réponse à INEGY chez des patients ayant une Hypercholestérolémie primaire (Moyenne des différences (en %) par rapport aux valeurs de base sans traitement[b])
<table>
<tr><td>Traitement</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Dose journalière)</td><td>N</td><td>C-Total</td><td>C-LDL</td><td>C-HDL</td><td>TG[a]</td></tr>
<tr><td>Répartition (toutes doses d'INEGY)[c]</td><td>353</td><td>- 38</td><td>- 53</td><td>+ 8</td><td>- 28</td></tr>
<tr><td>Répartition (toutes doses de simvastatine)[c]</td><td>349</td><td>- 26</td><td>- 38</td><td>+ 8</td><td>- 15</td></tr>
<tr><td>Ezétimibe10 mg</td><td>92</td><td>- 14</td><td>- 20</td><td>+ 7</td><td>- 13</td></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>93</td><td>+ 2</td><td>+ 3</td><td>+ 2</td><td>- 2</td></tr>
<tr><td>INEGY par dose</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>10/10 mg</td><td>87</td><td>- 32</td><td>- 46</td><td>+ 9</td><td>- 21</td></tr>
<tr><td>10/20 mg</td><td>86</td><td>- 37</td><td>- 51</td><td>+ 8</td><td>- 31</td></tr>
<tr><td>10/40 mg</td><td>89</td><td>- 39</td><td>- 55</td><td>+ 9</td><td>- 32</td></tr>
<tr><td>10/80 mg</td><td>91</td><td>- 43</td><td>- 61</td><td>+ 6</td><td>- 28</td></tr>
<tr><td>Simvastatine par dose</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>81</td><td>- 21</td><td>- 31</td><td>+ 5</td><td>- 4</td></tr>
<tr><td>20 mg</td><td>90</td><td>- 24</td><td>- 35</td><td>+ 6</td><td>- 14</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

40 mg	91	- 29	- 42	+ 8	- 19
80 mg	87	- 32	- 46	+11	- 26

[a] Pour les triglycérides, médiane des différences (en %) par rapport aux valeurs de base

[b] Valeurs de base – sans traitement hypolipidémiant

[c] INEGY en doses groupées (10/10-10/80) a réduit de façon significative le C-total, le LDL-C et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

Dans une étude réalisée suivant le même schéma, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont été généralement cohérents. Dans une analyse combinée de ces deux études, la réponse lipidique à l'administration de l'association simvastatine/ézétimibe a été similaire chez les patients ayant des taux de TG supérieurs ou inférieurs à 2 g/l.

Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'ézétimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant deux ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intima-média (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des six segments de l'artère carotide (critère principal), n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les deux groupes de traitement. Avec l'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement).

L'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg a abaissé le LDL-cholestérol, le cholestérol total, l'Apo-B et les triglycérides de façon significativement plus importante que la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire entre les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg ont été cohérents avec son profil connu de sécurité d'emploi.

L'association simvastatine/ézétimibe contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées *versus* placebo, 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), (20-40 mg, n = 4 444 patients) et HPS (Heart Protection Study) (40 mg, n = 20 536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non-coronarienne.

L'étude SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and*

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par simvastatine 80 mg comparé à un traitement par simvastatine 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement; simvastatine 20 mg (n = 1 553 ; 25,7 %) versus simvastatine 80 mg (n = 1 477 ; 24,5 %) RR 0,94 IC à 95 % : 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 ± 0,01 mmol/L. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par 80 mg de simvastatine et de 0,02 % pour les patients traités par 20 mg de simvastatine. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1%.

L'association simvastatine/ézétimibe a démontré une diminution des effets cardiovasculaires majeurs chez des patients insuffisants rénaux chroniques ; cependant, le bénéfice additionnel de l'association simvastatine/ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, inférieur ou supérieur à celui observé avec la simvastatine, n'a pas été définitivement établi.</td></tr>
<tr><td>Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association à d'autres agents hypolipémiants (suite)</td><td>Atorvastatine+ ézétimibe
Liptruzet®</td><td>LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :
• patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,
• patients recevant déjà une statine et de l'ezétimibe.

LIPTRUZET contient de l'ezétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des</td><td>Dans les études cliniques contrôlées, LIPTRUZET a entraîné des réductions significatives des taux de CT, LDL-C, Apo B et TG, et augmenté le HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie.

Dans une étude contrôlée versus placebo, 628 patients présentant une dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ézétimibe (10 mg), l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou une association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Les patients recevant toute dose de LIPTRUZET ont été comparés à ceux recevant toute dose d'atorvastatine. LIPTRUZET a induit des diminutions significativement plus importantes du CT, du LDL-C, de l'ApoB, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significativement plus importante du HDL-C que l'atorvastatine en monothérapie (voir tableau 1).

Tableau 1. Réponse à LIPTRUZET chez des patients présentant une dyslipidémie primaire (Variation moyenne[a] en % à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale avant le traitement[b])
<table>
<tr><th>Traitement

(dose quotidienne)</th><th>N</th><th>CT</th><th>LDL-C</th><th>Apo B</th><th>TG[a]</th><th>HDL-C</th><th>Non-HDL-C</th></tr>
<tr><td>Données combinées (toutes doses de LIPTRUZET)[c]</td><td>255</td><td>-41</td><td>-56</td><td>-45</td><td>-33</td><td>+7</td><td>-52</td></tr>
<tr><td>Données combinées (toutes doses d'atorvastatine)[c]</td><td>248</td><td>-32</td><td>-44</td><td>-36</td><td>-24</td><td>+4</td><td>-41</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ezétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

Ézétimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
LIPTRUZET, par dose							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatine, par dose							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

[a] Pour les triglycérides, variation en % médiane par rapport à la valeur initiale.

[b] Valeur initiale, sans traitement hypolipidémiant.

[c] LIPTRUZET (toutes doses combinées, 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg) a entraîné une réduction significative du CT, du LDL-C, de l'Apo B, des TG et du non- HDL-C, et une augmentation significative du HDL-C par rapport à l'atorvastatine (toutes doses combinées, 10 à 80 mg).

Dans une étude contrôlée, l'étude TEMPO (*Titration of Atorvastatin Versus Ézétimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia*), 184 patients ayant un taux de LDL-C ≥ 2,6 mmol/L et ≤ 4,1 mmol/l et un risque modéré à élevé de maladie coronarienne ont reçu l'atorvastatine 20 mg pendant une durée minimale de quatre semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à LIPTRUZET 10/20 mg) ou l'atorvastatine 40 mg pendant six semaines.

LIPTRUZET 10/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 40 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (-20 % *versus* -7 %), du LDL-C (-31 % *versus* -11 %), de l'Apo B (-21 % *versus* -8 %) et du non-HDL-C (-27 % *versus* -10 %). Pour le HDL-C et les TG, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant LIPTRUZET 10/20 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 40 mg (84 % *versus* 49 %).

Dans une étude contrôlée, l'étude EZ-PATH (*Ézétimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients*), 556 patients à risque cardiovasculaire élevé ayant un taux de LDL-C ≥ 1,8 mmol/L et ≤ 4,1 mmol/L ont reçu l'atorvastatine 40 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à LIPTRUZET 10/40 mg) ou l'atorvastatine 80 mg pendant

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

6 semaines.

LIPTRUZET 10/40 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 80 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (-17 % *versus* -7 %), du LDL-C (-27 % *versus* -11 %), de l'Apo B (-18 % *versus* -8 %), des TG (-12 % *versus* -6 %) et du non-HDL-C (-23 % *versus* -9 %). Pour le HDL-C, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant LIPTRUZET 10/40 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 80 mg (74 % *versus* 32 %).

Dans une étude contrôlée de 8 semaines, 308 patients présentant une hypercholestérolémie traités par l'atorvastatine et qui n'avaient pas atteint l'objectif de LDL-C du *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (objectif de LDL-C basé sur la valeur initiale du LDL-C et le statut de risque coronarien) ont été randomisés pour recevoir l'ézétimibe 10 mg ou le placebo en plus de leur traitement en cours par l'atorvastatine.

Parmi les patients qui n'avaient pas le taux cible de LDL-C lors de l'inclusion (~83 %), le nombre de patients ayant atteint leur objectif de LDL-C a été significativement plus élevé chez les patients recevant l'ézétimibe en association avec l'atorvastatine que chez ceux qui recevaient le placebo en association avec l'atorvastatine (67 % *versus* 19 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a induit une diminution significativement plus importante du LDL-C que le placebo associé à l'atorvastatine (25 % *versus* 4 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a également diminué significativement les taux de CT, d'Apo B et de TG par rapport au placebo associé à l'atorvastatine.

Dans une étude de phase II contrôlée de 12 semaines, 1 539 patients à haut risque cardiovasculaire ayant un taux de LDL-C compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L traités par l'atorvastatine 10 mg par jour ont été randomisés pour recevoir : atorvastatine 20 mg, rosuvastatine 10 mg ou LIPTRUZET 10/10 mg. Après six semaines de traitement (période I), les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L avec l'atorvastatine 20 mg ont permuté pour recevoir l'atorvastatine 40 mg ou LIPTRUZET 10/20 mg pendant six semaines (période II), et les patients recevant la rosuvastatine 10 mg pendant la période I ont permuté pour recevoir la rosuvastatine 20 mg ou LIPTRUZET 10/20 mg. Les réductions du LDL-C et les comparaisons entre le groupe LIPTRUZET et les autres groupes de traitement sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Réponse à LIPTRUZET* chez des patients à risque élevé ayant un taux de LDL-C lors de l'inclusion compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L sous atorvastatine 10 mg par jour

Traitement	N	Variation en pourcentage par rapport aux valeurs initiales[†]					
		CT	LDL-C	Apo B	TG[‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Période I							
Relais de l'atorvastatine 10 mg LIPTRUZET 10/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

Atorvastatine 20 mg	480	-6,4§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
Rosuvastatine 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
Période II							
Relais de l'atorvastatine 20 mg							
LIPTRUZET 10/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatine 40 mg	124	-3,8 Þ	-6,9 Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 Þ
Relais de la rosuvastatine 10 mg							
LIPTRUZET 10/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatine 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5 Þ	-4,1Þ	-3,2ß	+0,8	-6,4 Þ

* Association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET 10/10 mg ou LIPTRUZET 10/20 mg.

† Les M-estimations (basées sur la méthode de Huber), l'IC à 95 % et la valeur p ont été déterminés par ajustement d'un modèle de régression robuste avec des termes pour le traitement et la valeur initiale.

‡ Les variations en pourcentage de la moyenne géométrique des taux de TG par rapport aux valeurs initiales ont été calculées sur la base d'une rétrotransformation par exponentiation des moyennes des moindres carrés (MC) du modèle et exprimées sous forme de (moyenne géométrique – 1) multipliée par 100.

§ p < 0,001 *versus* LIPTRUZET 10/10

¶ p < 0,01 *versus* LIPTRUZET 10/10

# p < 0,05 *versus* LIPTRUZET 10/10

Þ p < 0,001 *versus* LIPTRUZET 10/20

ß p < 0,05 *versus* LIPTRUZET 10/20

Le tableau 2 ne comporte pas de données comparant les effets de LIPTRUZET 10/10 mg ou 10/20 mg à des doses supérieures à 40 mg d'atorvastatine ou 20 mg de rosuvastatine.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude MIRACL (*Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), des patients présentant un syndrome coronarien aigu (IDM sans onde Q ou angor instable) ont été randomisés pour recevoir l'atorvastatine 80 mg/jour (n = 1 538) ou le placebo (n = 1 548). Le traitement a été instauré pendant la phase aiguë après l'hospitalisation et a duré 16 semaines. L'atorvastatine 80 mg/jour a induit une réduction de 16 % (p = 0,048) du risque du critère principal composite : décès pour toute cause, IDM non fatal, arrêt cardiaque avec réanimation ou angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. Ce résultat a été dû principalement à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique (p = 0,018).

LIPTRUZET contient de l'atorvastatine. Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude ASCOTT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements coronariens fatals et non fatals a été évalué chez 10 305 patients hypertendus âgés de

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>40 à 80 ans ayant un taux de CT ≤ 6,5 mmol/L et au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,3 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (p < 0,001) le risque relatif de : événements coronariens fatals plus IDM non fatals de 36 % (réduction du risque absolu : 1,1 %), événements cardiovasculaires totaux et procédures de revascularisation de 20 % (réduction du risque absolu : 1,9 %) et événements coronariens totaux de 29 % (réduction du risque absolu : 1,4 %).
Dans une étude contrôlée versus placebo, l'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements cardiovasculaires a été évalué chez 2 838 patients âgés de 40 à 75 ans diabétiques de type 2 ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, des taux de LDL-C ≤ 4,1 mmol/L et de TG ≤ 6,8 mmol/L. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,9 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (P < 0,05) : le taux d'événements cardiovasculaires majeurs de 37 % (réduction du risque absolu : 3,2 %), le risque d'accident vasculaire cérébral de 48 % (réduction du risque absolu : 1,3 %) et le risque d'infarctus du myocarde de 42 % (réduction du risque absolu : 1,9 %).
Il n'a pas encore été démontré d'effet bénéfique de LIPTRUZET ou de l'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.</td></tr>
<tr><td>Fibrates</td><td>Bézafibrate
Béfizal®</td><td>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III):
• lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant ;
• d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés.
La poursuite du régime est toujours indispensable.
A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du bézafibrate dans la prévention primaire ou</td><td>Posologie et mode d'administration
En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.
La posologie est en moyenne de trois comprimés par jour, pris de préférence au cours des repas.
En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la créatininémie et de la clairance de la créatinine* selon le schéma posologique ci-dessous :
<table>
<tr><th>Clairance de la créatinine*(ml/min)</th><th>Créatinine sérique (µmol/l)</th><th>Dose quotidienne</th></tr>
<tr><td>> 60</td><td>< 135
(15 mg/l)</td><td>3 cps à 200 mg/j</td></tr>
<tr><td>60 à 40</td><td>136 à 225
(16 à 25 mg/l)</td><td>2 cps à 200 mg/j</td></tr>
<tr><td>40 à 15</td><td>226 à 530
(25 à 60 mg/l)</td><td>1 cp à 200 mg/j ou tous les 2 jou</td></tr>
<tr><td>< 15</td><td>>530
(60 mg/l)</td><td>Contre-indiqué</td></tr>
</table>
*Réelle ou si besoin estimée par la formule de Cockroft : valeur de la créatininémie ajustée sur l'âge, le poids et le sexe : Clcr = (140 - âge) X poids/0,814 X créatininémie avec l'âge exprimé en années, le poids en kilos, la créatininémie en micromol/l.
Cette formule est valable pour les sujets âgés, de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
Chez les patients dialysés, la posologie doit être réduite à 200 mg tous les trois jours, le bézafibrate</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
		secondaire des complications de l'athérosclérose.	n'étant pas dialysable. **Mises en garde spéciales** Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportées avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'insuffisance rénale ou d'hypoalbuminémie. Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (supérieure à cinq fois la normale) ; dans ces conditions, le traitement doit être arrêté. En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG CoA réductase **Propriétés pharmacodynamiques** Le bézafibrate inhibe la biosynthèse du cholestérol et des acides gras (triglycérides). Chez l'homme, en présence d'hyperlipidémie, on observe une baisse du cholestérol et des triglycérides liés aux lipoprotéines de faible densité (VLDL et LDL). Chez le sujet hyperlipidémique comme chez le sujet sain, on note une augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de forte densité (HDL).
Fibrates (suite)	**Ciprofibrate** Lipanor®	Lipanor est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants : • Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol ; • Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.	**Posologie et mode d'administration** En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement. La posologie est d'une gélule par jour. **Mises en garde spéciales** Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportées avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'insuffisance rénale ou d'hypoalbuminurie, comme c'est le cas dans le syndrome néphrotique. Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (supérieure à cinq fois la normale) ; dans ces conditions, le traitement doit être arrêté. En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'atteinte musculaire étant dose-dépendante, la posologie quotidienne ne doit pas être supérieure à 100 mg. **Propriétés pharmacodynamiques** La réduction de la cholestérolémie sous ciprofibrate est due à l'abaissement des fractions athérogènes de faible densité (VLDL et LDL) par inhibition de la biosynthèse hépatique du cholestérol. De plus, la production de HDL-cholestérol (protecteur) est généralement augmentée. Les deux phénomènes contribuent à améliorer la répartition du cholestérol plasmatique en réduisant de façon importante le rapport : (VLDL + LDL)/HDL qui est fortement accru au cours des hyperlipidémies athérogènes. Les xanthomes tendineux et tubéreux, les dépôts extravasculaires de cholestérol, de faible densité,

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			peuvent subir, sous traitement prolongé efficace (réduction importante de la cholestérolémie), une régression importante, voire une disparition totale. Un effet antiagrégant plaquettaire et un effet fibrinolytique ont pu être démontrés avec le ciprofibrate. Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.
Fibrates (suite)	**Fénofibrate** Fégénor® Lipanthyl® Sécalip®	FEGENOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants : • Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol ; • Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ; • Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.	Dans les études cliniques avec le fénofibrate, la baisse du cholestérol total est de 20 à 25 %, celle des triglycérides de 40 à 55 %, et le taux de HDL cholestérol augmente de 10 à 30 %. Chez les patients hypercholestérolémiques pour lesquels les taux de LDL cholestérol ont diminué de 20 à 35 %, l'effet global sur le cholestérol entraîne une diminution du rapport cholestérol total sur HDL cholestérol, LDL cholestérol sur HDL cholestérol ou Apo B sur Apo AI, qui sont tous des marqueurs du risque athérogène. Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. L'étude sur les lipides intitulée *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Action* pour contrôler le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (ACCORD) était une étude randomisée contre placebo menée chez 5 518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine. Il n'a pas été observé, pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08, p = 0,32 ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit, pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97, p = 0,03 ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfini a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative (p = 0,01), indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme (p = 0,037), mais un risque potentiellement plus élevé d'événements du critère principal chez les femmes traitées par l'association, par rapport à un traitement par la simvastatine seule (p = 0,069). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.
Fibrates	**Gemfibrozil**	LIPUR 450 mg, comprimé	Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
(suite)	Lipur®	pelliculé est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants : - Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol ; - Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ; - Hypercholestérolémie primaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. Prévention primaire - Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier événement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.	fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Dans l'étude *Helsinki Heart Study*, étude contrôlée contre placebo menée chez 4 081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycéridémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL. Le taux cumulé des critères cardiaques (décès d'origine cardiaque et infarctus du myocarde non fatal) pendant un suivi de 5 ans a été de 27,3/1 000 dans le groupe gemfibrozil (56 sujets) et de 41,4 /1 000 dans le groupe placebo (84 sujets), soit une réduction du risque relatif de 34 % (intervalle de confiance à 95 %: 8,2-52,6; p < 0,02) et une réduction du risque absolu de 1,4 % dans le groupe gemfibrozil, comparativement au placebo. Les réductions d'infarctus du myocarde non fatals et de décès cardiaques ont été de 37 % et 26 % respectivement. Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique. L'étude VA-HIT est une étude réalisée en double aveugle, comparant le gemfibrozil (1 200 mg par jour) à un placebo chez 2 531 hommes ayant des antécédents de maladie coronarienne, un taux de HDL-cholestérol inférieur à 40mg/dL (1.0 mmol/L) et un taux normal de LDL-cholestérol. Après un an de traitement, le taux moyen de HDL-cholestérol était 6 % plus élevé, et le taux moyen de triglycérides était 31 % plus bas dans le groupe traité par le gemfibrozil par rapport au groupe recevant un placebo. Le critère principal incluant la survenue d'infarctus du myocarde non fatal ou des décès d'origine cardiaque est survenu chez 17,3 % des patients traités par le gemfibrozil et chez 21,7 % des patients recevant un placebo (réduction de 22 % du risque relatif ; IC à 95 %; 7 à 35 %; p = 0,006). Parmi les critères secondaires, il a été observé, chez les patients traités par le gemfibrozil, une réduction du risque relatif de 25 % (IC à 95 %; 6-47 %; p = 0,10) pour les accidents vasculaires cérébraux, de 24 % (IC à 95 %; 11-36 %; p < 0,001) pour le critère combiné incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux confirmés, de 59 % (IC à 95 %; 33-75 %; p < 0,001) les accidents ischémiques transitoires, et de 65 % (IC à 95 %; 37-80 %; p < 0,001) pour l'endartérectomie carotidienne.
Agents modifiant les lipides - chélateur d'acide biliaire	**Cholestyramine** Questran®	Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson), y compris xanthomatose, - lorsque le régime	La cholestyramine est une résine basique synthétique échangeuse d'ions, possédant une forte affinité pour les acides biliaires. Elle fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale. Bien que la synthèse hépatique du cholestérol soit augmentée sous l'action de la cholestyramine, le cholestérol est rapidement éliminé sous forme d'acides biliaires, et la cholestérolémie est abaissée chez

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
		adapté et assidu s'est avéré insuffisant ; - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés. - La poursuite du régime est toujours indispensable. *<u>Prévention primaire :</u> Lors d'une étude contrôlée multicentrique menée sur une période de 7 ans chez des sujets masculins souffrant d'une hypercholestérolémie de type II (cholestérol supérieur à 2,65 g/l) et indemnes de signes cliniques de maladie coronarienne, il a été observé, par rapport au placebo, une réduction des événements coronaires, mortels ou non, sans réduction de la mortalité totale.*	la majorité des patients.
Acides gras polyinsaturés de la série Oméga-3	**Acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)** Omacor®	**Post-Infarctus du Myocarde** Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les anti-	Les acides gras polyinsaturés de la série Oméga-3, acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA), sont des acides gras essentiels. OMACOR a un effet sur les lipides sériques, entraînant une baisse du taux de triglycérides secondaire à la baisse des VLDL (lipoprotéines de très faible densité), ainsi que sur l'hémostase et la pression artérielle. OMACOR diminue la synthèse hépatique des triglycérides car l'EPA et le DHA sont de mauvais substrats pour les enzymes de la synthèse des triglycérides et inhibent l'estérification d'autres acides

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
		agrégants plaquettaires, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). **Hypertriglycéridémies** Hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate : - type IV en monothérapie ; - type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant.	gras. L'augmentation de la b-oxydation des acides gras dans les peroxysomes hépatiques contribue également à la diminution des triglycérides en réduisant la quantité d'acides gras libres disponibles pour leur synthèse. L'inhibition de cette synthèse conduit à une diminution des VLDL. OMACOR augmente le LDL-cholestérol chez certains patients souffrant d'hypertriglycéridémie. L'augmentation des taux de HDL-cholestérol est modeste, significativement plus faible que celle observée après administration de fibrates, et non constante. L'effet hypolipémiant à long terme (au-delà d'un an) n'est pas connu. Par ailleurs, il n'existe pas de preuve formelle que la diminution des triglycérides réduise le risque coronarien. Au cours du traitement par OMACOR, la production de thromboxane A2 est diminuée et le temps de saignement est légèrement augmenté. Aucun effet significatif sur d'autres facteurs de la coagulation n'a été observé. Dans l'étude GISSI Prevenzione, 11 324 patients ayant eu un infarctus du myocarde récent (< 3 mois), et recevant un traitement préventif recommandé associé à un régime méditerranéen, ont été randomisés de façon à recevoir OMACOR (n = 2 836), vitamine E (n = 2 830), OMACOR + vitamine E (n = 2 830) ou pas de traitement (n = 2 828). L'étude GISSI-Prevenzione est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, réalisée en Italie. Les résultats observés durant les 3,5 ans de suivi avec OMACOR 1 g/jour ont montré une diminution significative du premier critère principal composite incluant la mortalité toutes causes confondues, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels (diminution du risque relatif de 15 % [2-26], p = 0,0226 chez les patients prenant OMACOR seul par comparaison au groupe contrôle, et de 10 % [1-18], p = 0,0482 chez les patients prenant OMACOR associé ou non à la vitamine E). Une diminution des composants du second critère principal pré-défini incluant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels a été mise en évidence (diminution du risque relatif de 20 % [5-32], p = 0,0082, chez les patients prenant OMACOR seul par comparaison au groupe contrôle, diminution du risque relatif de 11 % [1-20 %], p = 0,0526, chez les patients prenant OMACOR associé ou non avec la vitamine E). L'analyse secondaire de chacun des composants des critères principaux a montré une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire, sans toutefois montrer de réduction des événements cardiovasculaires non mortels ou des accidents vasculaires cérébraux mortels ou non mortels.
Acides gras polyinsaturés de la série	**Esters éthyliques 90 d'acides**	Hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez des	Les essais cliniques ont démontré que l'apport en acides gras polyinsaturés sous la forme de triglycérides d'acides oméga-3 en prise quotidienne réduisait significativement les concentrations plasmatiques des triglycérides.

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
Oméga-3	**Oméga-3 (acide eicosapenta-énoïque -EPA- et acide docosahexa-énoïque -DHA)** Ysomega®	patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate.	Lorsque l'on observe une réduction associée du taux de cholestérol plasmatique, il existe une augmentation parallèle de HDL cholestérol. L'effet hypolipidémiant se maintient lors des traitements prolongés (deux ans ou plus) et est réversible en une ou quatre semaines, à l'arrêt du traitement. Le mode d'action de l'effet hypotriglycéridémiant n'est pas complètement élucidé. L'inhibition de la synthèse des VLDL est une hypothèse vraisemblable. Il n'existe pas de preuve formelle que l'abaissement des triglycérides réduise le risque coronarien.
Anticorps anti-PCSK9	**Evolocumab** Repatha®	**Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte** Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hyper-cholestérolémie primaire (hété-rozygote familiale et non fami-liale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou ; - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.	**Effets pharmacodynamiques** Dans le cadre des essais cliniques, Repatha a permis de réduire les valeurs de PCSK9 non liée, de LDL-C, de cholestérol total (CT), d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et d'accroître les taux de HDL-C et d'ApoA1 chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte. **Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte** Une réduction du taux de LDL-C d'environ 55 % à 75 % a été obtenue avec Repatha dès la semaine 1 et maintenue pendant le traitement à long terme. La réponse maximale était généralement obtenue en 1 à 2 semaines après administration de la dose (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois). Chez 80 à 85 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha a démontré une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12). Jusqu'à 99 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses de Repatha ont atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L et jusqu'à 95 % d'entre eux sont parvenus à un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L (moyenne des semaines 10 et 12). À l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha était efficace dans tous les sous-groupes par rapport au placebo et à l'ézétimibe, sans qu'aucune différence notable ne soit observée entre les sous-groupes, quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le sexe, la zone géographique, l'indice de masse corporelle, le niveau de risque tel que défini par le *National Cholesterol Education Program*, le tabagisme, les facteurs de risque de coronaropathie existants, les antécédents familiaux de coronaropathie précoce, le statut de tolérance au glucose (diabète de type 2, syndrome métabolique, ou aucune de ces deux pathologies), l'hypertension, la fréquence d'administration et le dosage des statines, le taux initial de PCSK-9 non liée, le taux initial de LDL-C et de TG. Repatha a permis une réduction des valeurs de LDL-C, de non-HDL-C, d'Apo B, de CT, de Lp(a), de VLDL-C, de TG, de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1, et une augmentation du taux de HDL-C chez les patients atteints de dyslipidémie mixte. Repatha était supérieur à l'ézétimibe en matière de réduction des valeurs de LDL-C, de cholestérol total CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de Lp(a), de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1.

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.</td><td>

Association avec une statine, avec ou sans autre traitement hypolipémiant

LAPLACE-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle pendant 12 semaines chez 1 896 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, qui ont reçu Repatha en association avec une statine (rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine). Repatha a été comparé à un placebo pour les groupes rosuvastatine et simvastatine, et à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine.

Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine et par rapport à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Repatha a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru le taux de HDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine ($p < 0,05$) et a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), par rapport au placebo et à l'ézétimibe dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$) (voir les tableaux 2 et 3).

RUTHERFORD-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, de 12 semaines, incluant 329 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par hypolipémiants. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,05$) (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Etude	Traitement	LDL-C (%)	Non HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp (a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/HDL-C (%)	ApoB/ ApoA1 (%)
LAPLACE-2 (HDM) (ensemble des groupes sous rosuvastatine, simvastatine et atorvastatine	140 mg Q2S (N=555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, -58)	-56[b] (-58, -53)	-41[b] (-43, -39)	-30[b] (-35, -25)	-18[b] (-23, -14)	6[b] (4,8)	-17[b] (-22, -13)	-3[b] (1, 5)	-45[b] (-47, -42)	-56[b] (-59, -53)
	420 mg 1x/mois (N=562)	-69[b] (-73, -65)	-60[b] (-63, -57)	-56[b] (-58, -53)	-40[b] (-42, -37)	-27[b] (-31, -24)	-22[b] (-28, -17)	8[b] (6, 10)	-23[b] (-28, -17)	5[b] (3, 7)	-46[b] (-48, -43)	-58[b] (-60, -55)

</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2S (N=110)	-61[b] (-67, -55)	-56[b] (-61, -51)	-49[b] (-54, -44)	-42[b] (-46, -38)	-31[b] (-38, -24)	-23[b] (-29, -16)	8[b] (4, 12)	-23[b] (-29, -15)	7[a] (3, 12)	-47[b] (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg 1x/mois (N=110)	-66[b] (-72, -61)	-60[b] (-65, -55)	-55[b] (-60, -50)	-44[b] (-48, -40)	-31[b] (-38, -24)	-16[b] (-23, -8)	9[b] (5, 14)	-17[b] (-24, -9)	5[a] (1, 9)	-49[b] (-54, -44)	-56[b] (-61, -50)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; a valeur p < 0,05 par comparaison avec le placebo. b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Patients intolérants aux statines

GAUSS-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre ézétimibe pendant 12 semaines, chez 307 patients intolérants aux statines ou ne tolérant pas une dose efficace de statine. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3).

Traitement en l'absence de statine

MENDEL-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, contre placebo et ézétimibe pendant 12 semaines, évaluant Repatha chez 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à un placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Effets du traitement par Repatha comparé à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Etude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp (a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/ HDL-C (%)	ApoB/ ApoA1 (%)
LAPLACE-2 (HDM) (tous les groupes sous atorvastatine)	140 mg Q2S (N=219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, -10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg 1x/mois (N=220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

GAUSS-2 (intolérants aux statines)	140 mg Q2S (N=103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg 1x/mois (N=102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (traitement en l'absence de statine)	140 mg Q2S (N=153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg 1x/mois (N=153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, -7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte,
[a] valeur p < 0,05 par comparaison avec l'ézétimibe, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe,
[c] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

DESCARTES était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 52 semaines, incluant 901 patients présentant une hyperlipidémie, traités par une modification de leur régime alimentaire seule, par atorvastatine, ou par une association atorvastatine-ézétimibe. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale à 52 semaines par rapport au placebo (p < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus sur un an, comme démontré par la baisse du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 52. La réduction du taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 52 par rapport au groupe placebo était homogène entre tous les traitements de fond hypolipémiants optimisés pour réduire le taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire.

Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 à la semaine 52 par rapport au placebo (p < 0,001) (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 52 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
DESCARTES	420 mg 1 x/mois	-59b (-64, -55)	-50b (-54, -46)	-44b (-48, -41)	-33b (-36, -31)	-22b (-26, -19)	-29b (-40, -18)	5b (3, 8)	-12b (-17, -6)	3a (1, 5)	-37b (-40, -34)	-46b (-50, -43)

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

	(N = 599)											

Légende : a valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo, b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

OSLER et OSLER-2 sont deux études d'extension en ouvert (EEO), randomisées et contrôlées, actuellement en cours, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Repatha chez des patients ayant terminé le traitement dans le cadre d'une étude « parent ». Dans chaque étude d'extension, les patients étaient randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit Repatha et le traitement standard (groupe evolocumab), soit le traitement standard seul (groupe témoin) pendant la première année de l'étude. À la fin de la première année (semaine 52 dans l'étude OSLER et semaine 48 dans l'étude OSLER-2), les patients pouvaient recevoir un traitement par Repatha seul ; pendant cette période, tous les patients pouvaient recevoir Repatha en ouvert, soit pour quatre années supplémentaires (OSLER), soit pour une année supplémentaire (OSLER-2).

Au total, 1 324 patients ont participé à l'étude OSLER. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 et la semaine 52 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus pendant plus de 124 semaines, comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 de l'étude parent et la semaine 112 de l'extension en ouvert. Au total, 2 928 patients ont été inclus dans l'étude OSLER-2. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus, comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 24 de l'EEO. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la semaine 52 dans l'étude OSLER, entre la valeur initiale et la semaine 24 dans l'étude OSLER-2, par rapport au groupe témoin (p < 0,001). Le taux de LDL-C et les autres paramètres lipidiques sont revenus aux valeurs initiales mesurées au début des études OSLER ou OSLER-2 dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par Repatha, sans signe de rebond.

L'étude TAUSSIG est une étude d'extension multicentrique menée en ouvert, d'une durée de 5 ans, actuellement en cours, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Repatha, comme traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère, notamment l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Au total, 102 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère et 96 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans l'étude TAUSSIG. Tous les patients de l'étude ont été initialement traités par Repatha 420 mg une fois par mois, à l'exception de ceux traités par aphérèse lors de l'inclusion, qui ont commencé par recevoir Repatha 420 mg toutes les deux semaines. La fréquence d'administration chez les patients non traités par aphérèse a pu être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines selon la réponse observée (taux de LDL-C et de PCSK9). L'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable prouvé par la

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>réduction du taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère (tableau 5).
Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère.
Tableau 5 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère – modification médiane en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO
<table>
<tr><th>Population de patients (N)</th><th>Semaine 12 de l'EEO (n = 16)</th><th>Semaine 24 de l'EEO (n = 8)</th><th>Semaine 36 de l'EEO (n = 5)</th></tr>
<tr><td>HF sévère (N = 102)</td><td>-47</td><td>-45</td><td>-48</td></tr>
</table>
Légende : EEO = étude d'extension en ouvert, N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'hypercholestérolémie familiale sévère

La pertinence clinique, y compris la sécurité à long terme, d'un taux durablement très bas de LDL-C (en l’occurrence < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) n'a pas encore été établie. Les données disponibles démontrent qu'il n'existe aucune différence significative sur le plan clinique entre les profils de sécurité des patients dont les taux de LDL-C sont inférieurs à 0,65 mmol/L et ceux présentant des taux de LDL-C plus élevés.</td></tr>
<tr><td>Anticorps anti-PCSK9 (suite)</td><td>Alicuromab
Praluent®</td><td>Praluent est indiqué chez l’adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d’un régime alimentaire :
• en association avec une statine seule ou une statine avec d’autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
• seul ou en association</td><td>Efficacité et sécurité clinique
Résumé du programme d’essais cliniques de phase 3
L’efficacité de l’alirocumab a été étudiée dans dix essais de phase 3 (cinq études contrôlées versus placebo et cinq études contrôlées versus ézétimibe), ayant inclus 5 296 patients présentant une hypercholestérolémie (non familiale et familiale hétérozygote) ou une dyslipidémie mixte, dont 3 188 patients randomisés dans le groupe alirocumab. Dans les études de phase 3, 31 % des patients avaient un diabète de type 2, et 64 % des patients avaient des antécédents de coronaropathie. Trois des dix études ont été menées exclusivement chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH). La majorité des patients participant au programme de phase 3 prenait un traitement hypolipémiant consistant en une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, et était à haut ou très haut risque cardiovasculaire (CV). Deux études ont été menées chez des patients qui n’étaient pas traités par statine, dont une chez des patients présentant une intolérance aux statines documentée.
Deux études (l’étude LONG TERM et l’étude HIGH FH), impliquant un total de 2 416 patients, ont été menées avec uniquement la dose de 150 mg toutes les 2 semaines. Huit études ont été menées avec une dose de 75 mg toutes les 2 semaines, et avec une augmentation de la posologie à la semaine 12</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
		avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.	basée sur des critères préétablis à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines chez les patients qui n'atteignaient pas à la semaine 8 leur objectif thérapeutique de LDL-C préalablement défini en fonction de leur niveau de risque CV. Le critère principal d'efficacité dans toutes les études de phase 3 était le pourcentage moyen de réduction du taux de LDL-C entre l'initiation et la semaine 24, comparativement au placebo ou à l'ézétimibe. Toutes les études ont atteint leur critère principal de jugement. En général, l'administration de l'alirocumab a également entraîné une réduction plus importante et statistiquement significative en pourcentage du taux de cholestérol total (CT), du taux de non HDL-C, du taux d'Apo B et du taux de lipoprotéine (a) [Lp(a)], comparativement au placebo ou à l'ézétimibe, que les patients soient traités ou non par statine. L'alirocumab a également réduit les taux de triglycérides (TG) et augmenté les taux de HDL-C et d'Apo A-1 comparativement au placebo. Pour les résultats détaillés, consulter le tableau. Une réduction du taux de LDL-C a été observée, quels que soient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'origine ethnique, le taux de LDL-C à l'initiation, chez les patients présentant ou ne présentant pas une heFH, chez les patients présentant une dyslipidémie mixte et chez les patients diabétiques. Bien qu'une efficacité similaire ait été observée chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées pour ce groupe d'âge. La réduction des taux de LDL-C était constante, quelles que soient les statines utilisées et leur dose. Une proportion significativement plus élevée de patients a atteint des taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) dans le groupe alirocumab comparativement au groupe placebo ou ézétimibe à la semaine 12 et à la semaine 24. Dans les études utilisant le schéma d'augmentation de la dose selon des critères préétablis, la majorité des patients a atteint l'objectif thérapeutique de LDL-C préalablement défini (en fonction de leur niveau de risque CV) à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, et la majorité des patients a poursuivi le traitement à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines. L'effet hypolipémiant de l'alirocumab a été observé dans les 15 jours suivant l'administration de la première dose, l'effet maximal étant atteint au bout d'environ 4 semaines. Avec un traitement à long terme, l'efficacité s'est maintenue sur toute la durée des études (jusqu'à 78 semaines dans l'étude LONG TERM). Après l'arrêt du traitement par l'alirocumab, aucun rebond du taux de LDL-C n'a été observé, et les taux de LDL-C sont progressivement revenus aux taux à l'initiation. Dans une analyse pré-spécifiée de 8 études où les patients débutaient le traitement à la dose de 75 mg toutes les deux semaines et avant l'augmentation possible de la dose à la semaine 12, la réduction moyenne des taux de LDL-C était comprise entre 44,5 % et 49,2 %. Dans les deux études où les patients ont débuté et poursuivi le traitement à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines, la réduction moyenne à la semaine 12 était de 62,6 %. Dans une analyse poolée des études de phase 3 où une augmentation de la dose était possible, une augmentation de la posologie de 75 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines, dans le sous-groupe de patients où la dose avait été augmentée, a entraîné une réduction moyenne supplémentaire de 14 % du taux de LDL-C chez les patients déjà traités par statine. Chez les patients qui n'étaient pas traités par statine, l'augmentation de la dose de l'alirocumab a entraîné une réduction supplémentaire moyenne de 3 % du taux de LDL-C, avec la majorité des effets observés chez

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			approximativement 25 % des patients qui ont atteint une diminution supplémentaire du taux de LDL-C d'au moins 10 % après l'augmentation de la dose. Les patients dont la dose avait été augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines avaient un taux moyen de LDL-C plus élevé à l'initiation. *Évaluation des événements cardiovasculaires (CV)* Un essai dont le critère principal de jugement est la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs adjudiqués (*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)), c'est-à-dire, décès par coronaropathie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et angor instable nécessitant une hospitalisation, est en cours. Dans une analyse pré-spécifiée et poolée des études de phase 3, les événements CV survenus au cours du traitement et confirmés par adjudication, comprenant décès par coronaropathie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, angor instable nécessitant une hospitalisation, hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive, et procédures de revascularisation, ont été rapportés chez 110 (3,5 %) patients du groupe alirocumab et chez 53 (3,0 %) patients du groupe contrôle (placebo ou contrôle actif) avec un risque relatif (RR) = 1,08 (IC à 95 %, de 0,78 à 1,50). Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmés par adjudication ont été rapportés chez 52 des 3 182 (1,6 %) patients du groupe alirocumab et chez 33 des 1 792 (1,8 %) patients du groupe contrôle (placebo ou contrôle actif) ; RR = 0,81 (IC à 95 %, de 0,52 à 1,25). Dans les analyses finales pré-spécifiées de l'étude LONG TERM, les événements CV survenus sous traitement et confirmés par adjudication ont été rapportés chez 72 des 1 550 (4,6 %) patients du groupe alirocumab et chez 40 des 788 (5,1 %) patients du groupe placebo ; les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmés par adjudication ont été rapportés chez 27 des 1 550 (1,7 %) patients du groupe alirocumab et chez 26 des 788 (3,3 %) patients du groupe placebo. Le risque relatif a été calculé en *post hoc* ; pour tous les événements CV, RR = 0,91 (IC à 95 %, de 0,62 à 1,34) ; pour les MACE, RR = 0,52 (IC à 95 %, de 0,31 à 0,90). *Mortalité toutes causes confondues* La mortalité toutes causes confondues dans les études de phase 3 était de 0,6 % (20 patients sur 3 182) dans le groupe alirocumab et de 0,9 % (17 patients sur 1 792) dans le groupe contrôle. La cause principale de décès chez la majorité de ces patients était un événement CV. **Traitement en association avec une statine** *Études de phase 3 contrôlées* versus *placebo (sous traitement de fond par statine) chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte*

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			Étude LONG TERM Cette étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 18 mois, a inclus 2 310 patients présentant une hypercholestérolémie primaire, à haut ou très haut risque CV et traités par une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. En plus de leur traitement hypolipémiant existant, les patients ont reçu soit l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo. Parmi les patients inclus dans l'étude LONG TERM, 17,7 % des patients présentaient une heFH, 34,6 % des patients avaient un diabète de type 2 et 68,6 % des patients avaient des antécédents de coronaropathie. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 61,9 % (IC à 95 % : -64,3 %, -59,4 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consultez le Tableau. À la semaine 12, 82,1 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) *versus* 7,2 % des patients du groupe placebo. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines. *Étude COMBO I* Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 52 semaines a inclus 311 patients à très haut risque CV et n'ayant pas atteint leur objectif thérapeutique de LDL-C prédéfini sous une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. En plus de leur traitement hypolipémiant existant, les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ≥ 0,7 g/L (≥ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 45,9 % (IC à 95 % : -52,5 %, -39,3 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 76,0 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) *versus* 11,3 % des patients du groupe placebo. La dose a été augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 32 (16,8 %) patients traités au-delà de 12 semaines. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux deLDL-C de 22,8 % a été atteinte à la semaine 24. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines, sauf les taux de TG et d'Apo A-1. *Études de phase 3 contrôlées* versus *placebo (patients traités par statine) chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH)* *Études FH I et FH II* Deux études multicentriques, contrôlées *versus* placebo, en double aveugle, de 18 mois, ont inclus 732 patients présentant une heFH et recevant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo, en plus de leur traitement hypolipémiant existant. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			patients dont les taux de LDL-C étaient ≥ 0,7 g/L (≥ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 55,8 % (IC à 95 % : -60,0 %, -51,6 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 50,2 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) *versus* 0,6 % des patients du groupe placebo. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 15,7 % a été atteinte à la semaine 24. La différence *versus* placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines. *Étude HIGH FH* Une troisième étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, de 18 mois, a inclus 106 patients présentant une heFH et recevant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, et un taux initial de LDL-C ≥ 1,60 g/L (≥ 4,14 mmol/L). En plus de leur traitement hypolipémiant existant, les patients ont reçu soit l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo. Le taux initial moyen de LDL-C était de 1,96 g/L (5,07 mmol/L) dans le groupe alirocumab et de 2,01 g/L (5,20 mmol/L) dans le groupe placebo. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du taux de LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 39,1 % (IC à 95 % : -51,1 %, -27,1 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau. Les changements moyens pour tous les autres taux de lipides/lipoprotéines étaient similaires à ceux des études FH I et FH II, cependant la significativité statistique n'a pas été atteinte pour les taux de TG, de HDL-C et d'Apo A-1. *Étude de phase 3 contrôlée* versus *ézétimibe (patients traités par statine) chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte* *Étude COMBO II* Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* ézétimibe, d'une durée de 2 ans, a inclus 707 patients à très haut risque CV et n'ayant pas atteint leur objectif thérapeutique de LDL-C prédéfini sous une statine à la dose maximale tolérée. Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit de l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour en plus de leur traitement par statine existant. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ≥ 0,7 g/L (≥ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe ézétimibe était de 29,8 % (IC à 95 % : -34,4 %, -25,3 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consultez le Tableau. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 77,2 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) *versus* 46,2 % des patients du groupe ézétimibe. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 10,5 % a été atteinte à la semaine 24. La différence *versus* ézétimibe était statistiquement significative à

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques
			la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines, à l'exception des TG et de l'Apo A-1. **En monothérapie ou en association à un traitement hypolipémiant autre qu'une statine** *Essais de phase 3 contrôlés* versus *ézétimibe chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire (patients non traités par statine)* *Étude ALTERNATIVE* Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* ézétimibe, de 24 semaines, a inclus 248 patients présentant une intolérance aux statines documentée liée à des symptômes musculo-squelettiques. Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit de l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour, ou de l'atorvastatine à la dose de 20 mg une fois par jour (comme bras de nouvelle exposition aux statines « *re-challenge arm* »). L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ≥ 0,7 g/L (≥ 1,81 mmol/L) ou ≥ 1 g/L (≥2,59 mmol/L), selon leur niveau de risque CV. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe ézétimibe était 30,4 % (IC à 95 % : -36,6 %, -24,2 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 34,9 % des patients avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) *versus* 0 % dans le groupe ézétimibe. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 3,6 % a été atteinte à la semaine 24. La différence *versus* ézétimibe était statistiquement significative à la semaine 24 pour les taux de LDL-C, de CT, de non HDL-C, d'Apo B, et de Lp(a). Cet essai a évalué des patients qui ne toléraient pas au moins deux statines (dont au moins une à la dose approuvée la plus faible). Chez ces patients, des événements indésirables musculo-squelettiques sont survenus à un taux plus faible dans le groupe alirocumab (32,5 %) que dans le groupe atorvastatine (46,0 %) (RR = 0,61 [IC à 95 %, de 0,38 à 0,99]), et un pourcentage plus faible de patients dans le groupe alirocumab (15,9 %) a interrompu le traitement à l'étude en raison d'événements musculo-squelettiques, comparativement au groupe atorvastatine (22,2 %). Dans les cinq essais contrôlés *versus* placebo menés chez des patients recevant une statine à la dose maximale tolérée (n = 3 752), le taux d'interruption du traitement en raison d'événements indésirables musculo-squelettiques était de 0,4 % dans le groupe alirocumab et de 0,5 % dans le groupe placebo. *Étude MONO* Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* ézétimibe, de 24 semaines, a inclus 103 patients présentant un risque CV modéré, ne prenant pas de statine ni d'autre traitement hypolipémiant, et dont le taux de LDL-C à l'initiation se situait entre 1 g/L (2,59 mmol/L) et 1,9 g/L (4,91 mmol/L). Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit de l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>≥ 0,7 g/L (1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe ézétimibe était 31,6 % (IC à 95 % : -40,2 %, -23,0 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 57,7 % des patients avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 0 % dans le groupe ézétimibe. La dose a été augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 14 (30,4 %) patients traités au-delà de 12 semaines. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 1,4 % a été atteinte à la semaine 24. La différence versus ézétimibe était statistiquement significative à la semaine 24 pour les taux de LDL-C, de CT, de non HDL-C et d'Apo B.

Tableau. Variation moyenne en pourcentage, par rapport à l'initiation, des taux de LDL-C et des autres lipides/lipoprotéines dans les études contrôlées versus placebo et les études contrôlées versus ézétimibe
<table>
<tr><th colspan="9">Variation moyenne en pourcentage, par rapport à l'initiation, dans les études contrôlées versus placebo (patients traités par statine)</th></tr>
<tr><th></th><th colspan="2">Etude LONG TERM (N = 2°310)</th><th colspan="2">FHI et FHII (N = 732)</th><th colspan="2">High FH (N = 106)</th><th colspan="2">COMBO I (N = 311)</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo</th><th>Alirocumab</th><th>Placebo</th><th>Alirocumab</th><th>Placebo</th><th>Alirocumab</th><th>Placebo</th><th>Alirocumab</th></tr>
<tr><td>Nombre de patients</td><td>780</td><td>1530</td><td>244</td><td>488</td><td>35</td><td>71</td><td>106</td><td>205</td></tr>
<tr><td>Taux moyen de LDL-C en g/L (mmol/L) à l'initiation</td><td>1,22 (3,16)</td><td>1,23 (3,18)</td><td>1,41 (3,65)</td><td>1,41 (3,66)</td><td>2,01 (5,21)</td><td>1,96 (5,10)</td><td>1,05 (2,71)</td><td>1,00 (2,60)</td></tr>
<tr><td>Semaine 12</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>LDL-C (ITT)[a]</td><td>+1,5 %</td><td>-63,3 %</td><td>+5,4 %</td><td>-43,6 %</td><td>-6,6 %</td><td>-46,9 %</td><td>+1,1 %</td><td>-46,3 %</td></tr>
<tr><td>LDL-C (per protocole)[b]</td><td>+1,4 %</td><td>-64,2 %</td><td>+5,3 %</td><td>-44,0 %</td><td>-6,6 %</td><td>-46,9 %</td><td>+1,7 %</td><td>-47,6 %</td></tr>
<tr><td>Semaine 24</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>LDL-C (ITT)[a]</td><td>+0,8 %</td><td>-61,0[c] %</td><td>+7,1 %</td><td>-48,8[d] %</td><td>-6,6 %</td><td>-45,7[e] %</td><td>-2,3 %</td><td>-48,2[f] %</td></tr>
<tr><td>LDL-C (per protocole)[b]</td><td>+0,7 %</td><td>-62,8 %</td><td>+6,8 %</td><td>-49,3 %</td><td>-6,6 %</td><td>-45,5 %</td><td>-0,8 %</td><td>-50,7 %</td></tr>
<tr><td>Non HDL-C</td><td>+0,7 %</td><td>-51,6 %</td><td>+7,4 %</td><td>-42,8 %</td><td>-6,2 %</td><td>-41,9 %</td><td>-1,6 %</td><td>-39,1 %</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Famille	DCI	Indications thérapeutiques	Propriétés pharmacodynamiques

Apo B	+1,2 %	-52,8 %	+1,9 %	-41,7 %	-8,7 %	-39,0 %	-0,9 %	-36,7 %
CT	-0,3 %	-37,8 %	+5,5 %	-31,2 %	-4,8 %	-33,2 %	-2,9 %	-27,9 %
Lp(a)	+3,7 %	-29,3 %	-8,5 %	-26,9 %	-8,7 %	-23,5 %	-5,9 %	-20,5 %
TG	+1,8 %	-15,6 %	+4,3 %	-9,8 %	-1,9 %	-10,5 %	-5,4 %	-6,0 %
HDL-C	-0,6 %	+4,0 %	+0,2 %	+7,8 %	+3,9 %	+7,5 %	-3,8 %	+3,5 %
Apo A-1	+1,2 %	+4,0 %	-0,4 %	+4,2 %	+2,0 %	+5,6 %	-2,5 %	-3,3 %

Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'initiation dans les études contrôlées *versus* ézétimibe

	Avec traitement par statine		**Sans traitement par statine**			
	COMBO II (N = 77)		**ALTERNATIVE (N=248)**		**MONO (N=103)**	
	Ezétimibe	**Alirocumab**	**Ezétimibe**	**Alirocumab**	**Ezétimibe**	**Alirocumab**
Nombre de patients	240	467	122	126	51	52
LDL-C initial en g/L (mmol/L)	1,05 (2,71)	1,08 (2,81)	1,94 (5,03)	1,91 (5,0)	1,38 (3,58)	1,41 (3,65)
Semaine 12						
LDL-C (ITT)[a]	-21,8 %	-51,2 %	-15,6 %	-47,0 %	-19,6 %	-48,1 %
LDL-C (per protocole)[b]	-22,7 %	-52,4 %	-18,0 %	-51,2 %	-20,4 %	-53,2 %
Semaine 24						
LDL-C (ITT)[a]	-20,7 %	-50,6[g] %	-14,6 %	-45,0[b] %	-15,6 %	-47,2[1] %
LDL-C (per protocole)[b]	-21,8 %	-52,4 %	-17,1 %	-52,2 %	-17,2 %	-54,1 %
Non HDL-C	-19,2 %	-42,1 %	-14,6 %	-40,2 %	-15,1 %	-40,6 %

<table>
<tr><th>Famille</th><th>DCI</th><th>Indications thérapeutiques</th><th>Propriétés pharmacodynamiques</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Apo B</td><td>-18,3 %</td><td>-40,7 %</td><td>-11,2 %</td><td>-36,3 %</td><td>-11,0 %</td><td>-36,7 %</td></tr>
<tr><td>CT</td><td>-14,6 %</td><td>-29,3 %</td><td>-10,9 %</td><td>-31,8 %</td><td>-10,9 %</td><td>-29,6 %</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>-6,1 %</td><td>-27,8 %</td><td>-7,3 %</td><td>-25,9 %</td><td>-12,3 %</td><td>-16,7 %</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>-12,8 %</td><td>-13,0 %</td><td>-3,6 %</td><td>-9,3 %</td><td>-10,8 %</td><td>-11,9 %</td></tr>
<tr><td>HDL-C</td><td>+0,5 %</td><td>+8,6 %</td><td>+6,8 %</td><td>+7,7 %</td><td>+1,6 %</td><td>+6,0 %</td></tr>
<tr><td>Apo A-1</td><td>-1,3 %</td><td>+5,0 %</td><td>+2,9 %</td><td>+4,8 %</td><td>-0,6 %</td><td>+4,7 %</td></tr>
</table>
a Analyse ITT – population en intention de traiter, comprend toutes les données relatives aux taux de lipides tout au long de l’étude, indépendamment de l’observance au traitement à l’étude.
b Analyse per protocole – analyse restreinte à la période durant laquelle les patients ont réellement reçu le traitement.
La réduction en pourcentage du taux de LDL-C à la semaine 24 correspond à une réduction moyenne absolue de :
c-0,74 g/L (-1,92 mmol/L) ; d -0,71 g/L (-1,84 mmol/L) ; e -0,91 g/L (-2,35 mmol/L) ; f -0,50 g/L (-1,30 mmol/L) ;
g -0, 55 g/L (-1,44 mmol/L) ; h -0,84 g/L (-2,18 mmol/L) ; i -0,67 g/L (-1,73 mmol/L)
</td></tr>
</table>

Annexe 5. Équivalence thérapeutique des statines en fonction de leur effet sur le LDL-C

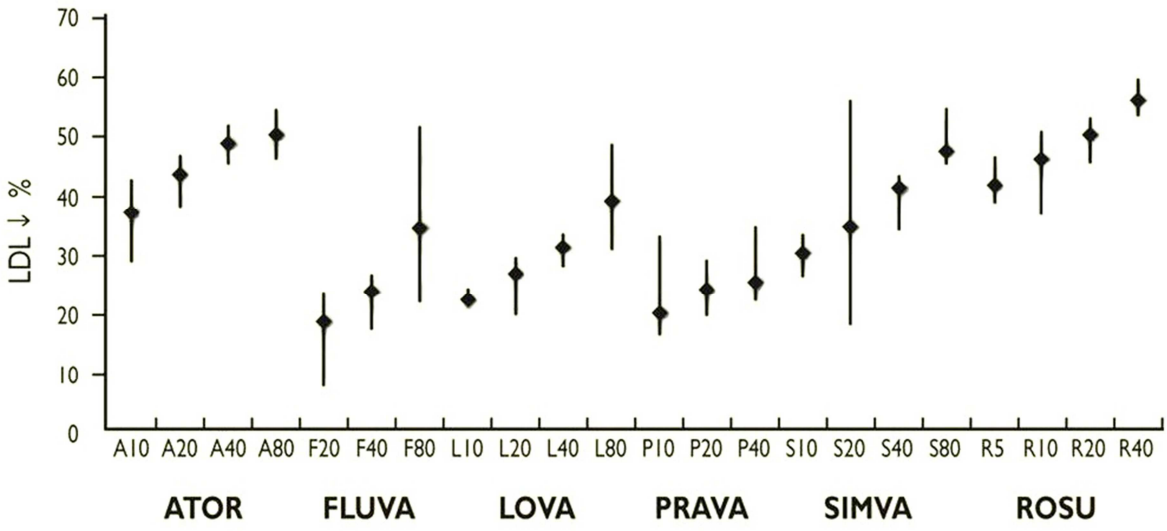
- **5.1. D'après les recommandations du NICE (15) :**

	Diminution du LDL-C				
Dose (mg.j-1)	5	10	20	40	80
Fluvastatine	-	-	21 %[1]	27 %[1]	33 %[2]
Pravastatine	-	20 %[1]	24 %[1]	29 %[1]	-
Simvastatine	-	27 %[1]	32 %[2]	37 %[2]	42 %[3,4]
Atorvastatine	-	37 %[2]	43 %[3]	49 %[3]	55 %[3]
Rosuvastatine	38 %[2]	43 %[3]	48 %[3]	53 %[3]	-

[1]20-30% : faible intensité ; [2] 31-40% : intensité moyenne ; [3] > 40% : forte intensité.

[4] Avis du MHRA : Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par 80 mg de simvastatine. Cette posologie ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel.

- **5.2. D'après les recommandations européennes (ESC/EAS) (3) :**



ATOR : atorvastatine ; FLUVA : fluvastatine ; LOVA : lovastatine ; PRAVA ; pravasatatine ; ROSU : rosuvastatine.

Annexe 6. Coût du traitement par statine, ézétimibe, et leurs associations

Médicament	Spécialité	Dosage	Coût 28 unités/journalier	Coût 30 unités/journalier	Coût 84 unités/journalier	Coût 90 unités/journalier
Fluvastatine	Lescol®	20 mg, 40 mg		6,60 € / 0,22 €		19,28 € / 0,21 €
		80 mg LP		8,71 € / 0,29 €		24,54 € / 0,27 €
	génériques	20 mg, 40 mg		6,60 € / 0,22 €		19,28 € / 0,21 €
		80 mg LP		8,71 € / 0,29 €		24,54 € / 0,27 €
Pravastatine	Elisor®, Vasten®	10 mg	9,70 € / 0,35 €			
		20 mg, 40 mg	11,86 € / 0,42 €		34,77 € / 0,41 €	
	génériques	10 mg	6,22 € / 0,22 €	6,61 € / 0,22 €		
		20 mg, 40 mg	7,30 € / 0,26 €	7,77 € / 0,26 €	21,05 € / 0,25 €	22,45 € / 0,25 €
Simvastatine	Zocor®	20 mg, 40 mg	11,86 € / 0,42 €		34,77 € / 0,41 €	
	génériques	10 mg	3,99 € / 0,14 €	4,22 € / 0,14 €		
		20 mg, 40 mg	7,30 € / 0,26 €	7,77 € / 0,26 €	21,05 € / 0,25 €	22,45 € / 0,25 €
Atorvastatine	Tahor®	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg	11,86 € / 0,42 €	12,67 € / 0,42 €		37,15 € / 0,41 €
	génériques	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg	7,30 € / 0,26 €	7,77 € / 0,26 €		22,45 € / 0,25 €
Rosuvastatine	Crestor®	5 mg		16,80 € / 0,56 €		49,40 € / 0,55 €
		10 mg		24,95 € / 0,83 €		73,37 € / 0,82 €
		20 mg		32,39 € / 1,08 €		95,43 € / 1,06 €
Ézétimibe	Ezetrol®	10 mg	41,21 € / 1,47 €			123,82 € / 1,38 €
Ézétimibe + simvastatine	Inegy®	10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg		50,10 € / 1,67 €		141,61 € / 1,57 €
Ézétimibe + atorvastatine	Liptruzet®	10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg		47,82 € / 1,59 €		

Prix comprenant l'honoraire de dispensation (1,02 € pour 1 mois, 2,76 € pour 3 mois).

- Intensité basse
- Intensité moyenne
- Intensité forte
- Intensité moyenne ou forte selon le dosage

Annexe 7. Critères diagnostiques de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote selon le *Dutch Lipid Clinic Network*

Critères		Points
Antécédents familiaux		
Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans)		1
Parent au premier degré avec LDL-C > 95ème percentile		1
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen		2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95ème percentile		2
Antécédents personnels		
Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans)		2
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée		1
Signes cliniques		
Xanthomes tendineux		6
Arc cornéen avant 45 ans		4
Données biologiques (LDL-C)		
LDL-C ≥ 3,3 g/l (≥ 8,5 mmol/L)		8
2,5 g/L (6,5 mmol/L) ≤ LDL-C < 3,3 g/L (8,5 mmol/L)		5
1,9 g/L (5,0 mmol/L) ≤ LDL-C < 2,5 g/L (6,5 mmol/L)		3
1,6 g/L (4,0 mmol/L) ≤ LDL-C < 1,9 g/L (5,0 mmol/L)		1
Analyses ADN		
Mutations génétiques identifiées		8
Diagnostic (repose sur le nombre total de points obtenus)		
	Certain si	Score ≥ 9
	Probable si	Score 6-8
	Possible si	Score 3-5
	Improbable si	Score ≤ 2

Adapté de : World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. Geneva: WHO; 1999.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.

2. American College of Cardiology, American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. Circulation 2014;129(Suppl 2):S1-S45.

3. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G*, et al.* ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32(14):1769-818.

4. French Society of Endocrinology, Francophone Society of Diabetes, New French Society of Atherosclerosis, Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B*, et al.* Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. Diabetes Metab 42(6):398-408.

5. De Peretti C, Perel C, Chin F, Tuppin P, Iliou MC, Vernay M*, et al.* Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France métropolitaine. BEH 2013;(31):378-85.

6. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jougla E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. BEH 2011;(22):249-55.

7. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. Synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf

8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH*, et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380(9841):581-90.

9. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G*, et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;Issue 1:CD004816.

10. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP*, et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;Issue 1:CD004816.

11. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G*, et al.* Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. Eur J Prev Cardiol 2012;19(3):541-50.

12. Maqsood Z. Prescription des statines en soins primaires d'après les données scientifiques actuelles [Thèse de Médecine]. Paris: Université Paris Diderot - Paris 7; 2014.

13. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Amouyel P, Wagner A*, et al.* Attainment of low-density lipoprotein cholesterol target in the French general population according to levels of cardiovascular risk. Insights from the MONA LISA study. Arch Cardiovasc Dis 2013;106(2):93-102.

14. Bruckert E, Ferrières J. Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins. Gaps between updated clinical results and actual practice. Arch Cardiovasc Dis 2014;107(3):188-200.

15. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 181. London: NICE; 2015.

16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf

17. Canadian Cardiovascular Society, Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB*, et al.* 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013;29(2):151-67.

18. British Columbia. Cardiovascular disease. Primary prevention. Vancouver: British Columbia; 2014. http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/cvd.pdf

19. Toward Optimized Practice. Prevention and management of cardiovascular diseases risk in primary care. Clinical practice guideline. Edmonton: TOP; 2015.

http://www.topalbertadoctors.org/download/1655/Lipid%20Pathway%20CPG.pdf?_20150526113227

20. Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, Coppola J, Hudson B, Mannarino M*, et al.* Simplified lipid guidelines: prevention and management of cardiovascular disease in primary care. Can Fam Physician 2015;61(10):857-67.

21. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. Melbourne: National Stroke Foundation; 2012. https://www.heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Absolute-CVD-Risk-Full-Guidelines.pdf

22. Ministry of Health. Cardiovascular disease risk assessment. Updated 2013. New zealand primary care handbook 2012. Wellington : Ministry of Health; 2013. http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/cardiovascular-disease-risk-assessment-updated-2013-dec13.pdf

23. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G*, et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24(11):987-1003.

24. European Society of Cardiology, European ATHerosclerosis Society, European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Catapano AL, Graham I, De Backer G*, et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37(39):2999-3058.

25. European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C*, et al.* 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016;37(29):2315-81.

26. European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I*, et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012;33(13):1635-701.

27. American College of Cardiology, American Heart Association, Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S*, et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk. Circulation 2014;129(Suppl 2):S49-S73.

28. National Lipid Association, Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE*, et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 full report. J Clin Lipidol 2015;9(2):129-69.

29. Junod A. De la mesure des scores de risque cardiovasculaire ou de la nuisance générée par la pléthore ? Rev Méd Suisse 2012;8:330-5.

30. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB*, et al.* Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. Eur Heart J 2003;24(21):1903-11.

31. Marchant I, Boissel JP, Kassaï B, Bejan T, Massol J, Vidal C*, et al.* SCORE should be preferred to Framingham to predict cardiovascular death in French population. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16(5):609-15.

32. Majed B, Tafflet M, Kee F, Haas B, Ferrieres J, Montaye M*, et al.* External validation of the 2008 Framingham cardiovascular risk equation for CHD and stroke events in a European population of middle-aged men. The PRIME study. Prev Med 2013;57(1):49-54.

33. Bérard E, Séguro F, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Amouyel P*, et al.* Predictive accuracy of the European Society of Cardiology SCORE among french people. J Cardiopulm Rehabil Prev 2016;36(1):38-48.

34. Bineau S, Dufouil C, Helmer C, Ritchie K, Empana JP, Ducimetière P*, et al.* Framingham stroke risk function in a large population-based cohort of elderly people: the 3C study. Stroke 2009;40(5):1564-70.

35. National Lipid Association, Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P*, et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. J Clin Lipidol 2015;9(6 Suppl):S1-122.

36. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N*, et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-81.

37. American College of Cardiology, American Heart Association, Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM*, et al.* 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2960-84.

38. U. S. Preventive Services Task Force, LeFevre ML. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: recommendation statement. Ann Intern Med 2014;161(8):587-93.

39. Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, Lin JS,

O'Connor EA, Evans CV, Senger CA*, et al.* Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle for cardiovascular disease prevention in persons with cardiovascular risk factors. An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence synthesis number 113. Rockville: AHRQ; 2014. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/1/1093/cvdhighriskes113/pdf

40. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. Sports Med 2014;44(2):211-21.

41. Haute Autorité de Santé. Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience. Bon usage des médicaments. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf

42. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499450/fr/efficacite-et-efficience-des-hypolipemiants-une-analyse-centree-sur-les-statines

43. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L*, et al.* Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016;374(21):2021-31.

44. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie ? Ezetrol® (ézétimibe) ou Inegy® (ézétimibe + simvastatine). Bon usage des médicaments. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_498762/fr/ezetrol-ou-inegy-fiche-bum

45. Haute Autorité de Santé. REPATHA 140 mg, solution injectable en seringue pré-remplie. Avis du 16 décembre 2015 de la commission de la transparence. La Plaine Stade de France: HAS; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14598_REPATHA_PIC_INS_Avis3_CT14598.pdf

46. Haute Autorité de Santé. PRALUENT 75 mg, solution injectable. PRALUENT 150 mg, solution injectable. Avis du 20 avril 2016 de la commission de la transparence. La Plaine Stade de France: HAS; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14777_PRALUENT_PIC_INS_Avis3_CT14777.pdf

47. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2015.0199/DC/SEESP du 9 septembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit REPATHA sur les dépenses de l'assurance maladie. La Plaine Stade de France: HAS; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/c_2015_0199_repatha.pdf

48. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2015.0247/DC/SEESP du 18 novembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit PRALUENT® sur les dépenses de l'assurance maladie. La Plaine Stade de France: HAS; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/c_2015_0247_eligibilite_praluent.pdf

49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ndegwa S, Boucher M, Mierzwinski-Urban M. PCSK9 Inhibitor monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. CADTH issues in emerging health technologies n°145. Ottawa: CADTH; 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0032-000_PCSK-9-e.pdf

50. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association annual summary of clinical lipidology 2015. J Clin Lipidol 2014;8(6 Suppl):S1-S36.

51. Jacobson TA. NLA task force on statin safety 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8(3 Suppl):S1-4.

52. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. Diabetologia 2015;58(5):1109-17.

53. European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C*, et al.* ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013;34(39):3035-87.

54. Canadian Diabetes Association, Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P. Vascular protection in people with diabetes. Can J Diabetes 2013;37 (Suppl 1):S100-4.

55. Canadian Diabetes Association, Mancini GB, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. Clinical practice guidelines. Can J Diabetes 2013;37 (Suppl 1):S110-6.

56. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3(3).

57. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse Med 2013;42(6 Pt 1):930-50.

58. European Atherosclerosis Society, Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L*, et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement. Eur Heart J 2013;34(45):3478-90a.

59. National Institute for Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identifification and management. Clinical guideline CG71. London: NICE; 2008. https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-975623384005

60. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M*, et al.* The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(8):655-66.

61. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH*, et al.* Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):2969-89.

Participants

► Groupe de travail

Dr Philippe Cornet, médecin généraliste, Paris

Dr Iléana Désormais, gériatre, Limoges

Dr Joël Frédéric, cardiologue, Tours

Pr Bernard Gay, médecin généraliste, La Réole

Dr Laure Joly, gériatre, Vandœuvre-Lès-Nancy

Pr Jean-Michel Lecerf, endocrinologue, Lille

Dr Michel Le Duff, pharmacien, Rennes

Mme Marie-Paule Masseron, représentante association, Paris

Pr Bruno Vergès, endocrinologue, Dijon

► Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis.

- Collège national professionnel de cardiologie
- Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques
- Société française de nutrition
- Collège de la médecine générale
- Société française de médecine vasculaire
- Nouvelle société francophone d'athérosclérose
- Collège national professionnel de gériatrie
- Collège de la pharmacie d'officine et de la pharmacie hospitalière
- Collège infirmier français
- Association française des diététiciens nutritionnistes
- Alliance du cœur
- France AVC
- Fédération française des diabétiques

Remerciements

La HAS tient à remercier l’ensemble des participants cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge
Méthode de travail	Fiche mémo.
Objectif(s)	Les objectifs de ces recommandations sont de : • adopter une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire dans le cadre de la prévention primaire ; • définir le seuil d'intervention thérapeutique en prévention primaire ou secondaire ; • définir la stratégie thérapeutique en fonction du niveau de risque ainsi que les modalités de suivi du traitement, en prévention primaire ou secondaire.
Patients ou usagers concernés	Patients ou usagers adultes avec une hypercholestérolémie isolée, une dyslipidémie mixte, une hypertriglycéridémie isolée ou une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, avec ou sans antécédents de maladie cardiovasculaire.
Professionnel(s) concerné(s)	Médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues-diabétologues, médecins neurovasculaires, médecins nutritionnistes, gériatres, pharmaciens, diététiciens, infirmiers.
Demandeur	Le Collège de la médecine générale et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics.
Pilotage du projet	Coordination : M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence). Secrétariat : Mme Marie-Catherine John.
Recherche documentaire	De janvier 2005 à octobre 2016 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1). Réalisée par Mme Sophie Despeyroux, avec l'aide de Mme Renée Cardoso (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès).
Auteurs du rapport d'élaboration	M. Emmanuel Nouyrigat, Chef de projet, HAS.
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail, parties prenantes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en février 2017.
Actualisation	L'actualisation de cette fiche mémo sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication. Personnalisation éventuelle.
Autres formats	Fiche mémo et synthèse téléchargeables sur www.has-sante.fr

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

© Haute Autorité de Santé février 2017 – N° ISBN : **978-2-11-151468-3**