

## DYSLIPIDEMIE

**Autrices** Dr Loic Ponet, Service de Médecine de premier Recours, (SMPR), HUG  
Dr Livio Franchetti, Service de Médecine de premier Recours, (SMPR), HUG

### Experts

Endocrinologie Pr F. Jornayvaz, Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, Département de médecine, HUG

Cardiologie Pr François Mach, Service de cardiologie, Département de médecine, HUG

Médecine de famille Pr Georg Ehret : Service de cardiologie, Département de médecine  
Pre Noelle Junod Perron : Centre médical de Lancy, Petit Lancy et Direction médicale et qualité, HUG

**Superviseur** Dre Aurélie Tahar-Chaouche, Service de Médecine de premier Recours, (SMPR), HUG

**Relecteurs** Mr Kevin Dobretz (attaché de recherche clinique), Service de cardiologie, Département de médecine, HUG  
Mme Elise Guillermet (infirmière) : Service de cardiologie, Département de médecine, HUG

**Comité éditorial** Dre Mayssam Nehme, Service de médecine de premier recours (SMPR), HUG  
Pre Dagmar Haller, Service de médecine de premier recours (SMPR), HUG & Institut universitaire de Médecine de Famille et de l'Enfance (luMFE), UNIGE  
Pr Idris Guessous, Service de médecine de premier recours (SMPR), HUG

**2022**

### LES POINTS À RETENIR

- Le médecin traitant demeure la pierre angulaire du dépistage, de l'initiation du traitement et du suivi. Pour des patients nécessitant une prise en charge avancée (p.ex. iPCSK9) ou des patients avec valeurs très élevées de cholestérol ou triglycérides (p.ex. suspicion de dyslipidémie familiale), la sollicitation d'une consultation spécialisée est recommandée.
- À la mise en évidence d'une dyslipidémie, une origine secondaire (dysfonction thyroïdienne, rénale ou hépatique) ou familiale doit être systématiquement recherchée.
- Toutes les recommandations internationales soulignent l'importance de diminuer le LDL-C qui est le plus étroitement associé au risque cardio-vasculaire. D'autres mesures existent (p.ex. le taux Apo-B ou le taux de cholestérol non-HDL, mais en termes de décision clinique, leur apport est limité par rapport au taux de LDL-C).
- La stratégie thérapeutique repose sur une stratification du risque cardiovasculaire à l'aide de scores reconnus (GSLA, SCORE-2 et SCORE-2 OP) qui permet de définir des valeurs de LDL-C seuils d'intervention et les cibles. Tous les patients en prévention secondaire (c'est-à-dire ayant eu un événement cardiovasculaire) sont à très haut risque cardiovasculaire.
- Les mesures hygiéno-diététiques sont préconisées dans toutes les dyslipidémies, associées ou non à un traitement médicamenteux.
- Les statines sont les traitements médicamenteux de premier choix dans les hypercholestérolémies à cause de leur efficacité, leur bonne tolérance et le nombre d'études parlant en leur faveur.
- Si les valeurs de cholestérol LDL-C cibles ne sont pas atteintes, différentes combinaisons thérapeutiques sont bien établies et permettent une meilleure efficacité et de limiter les effets secondaires éventuels.

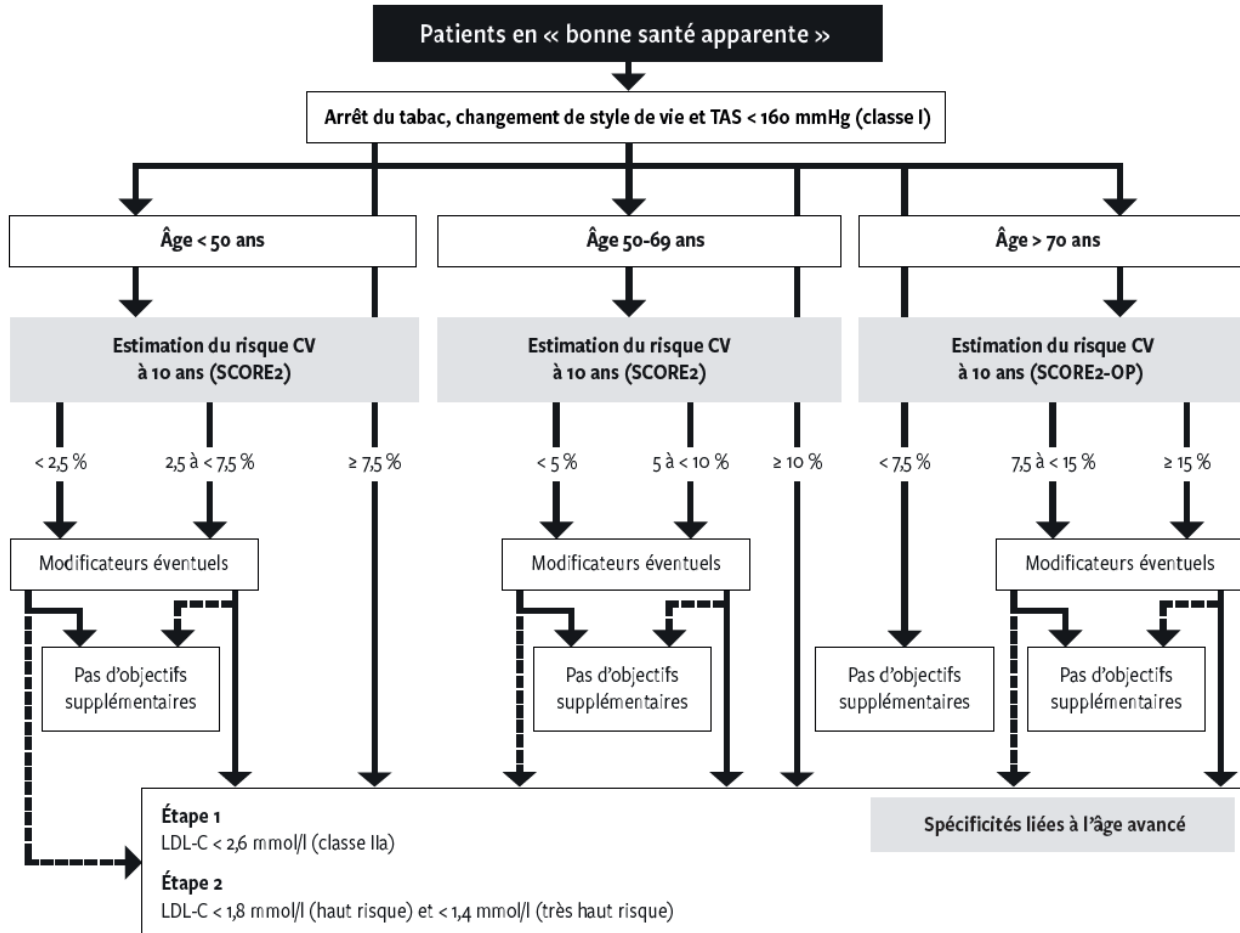
[Article résumant les nouveautés de la stratégie](#)

Doi: 10.53738/REVMED.2022.18.797.1802

## ALGORITHME D'INDICATIONS AU TRAITEMENT

	<b>Indications au traitement hypolipémiant chez les patients en «bonne santé apparente»</b>	
--	---	--

SCORE2: Systemic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP: Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; TAS: tension artérielle systolique.

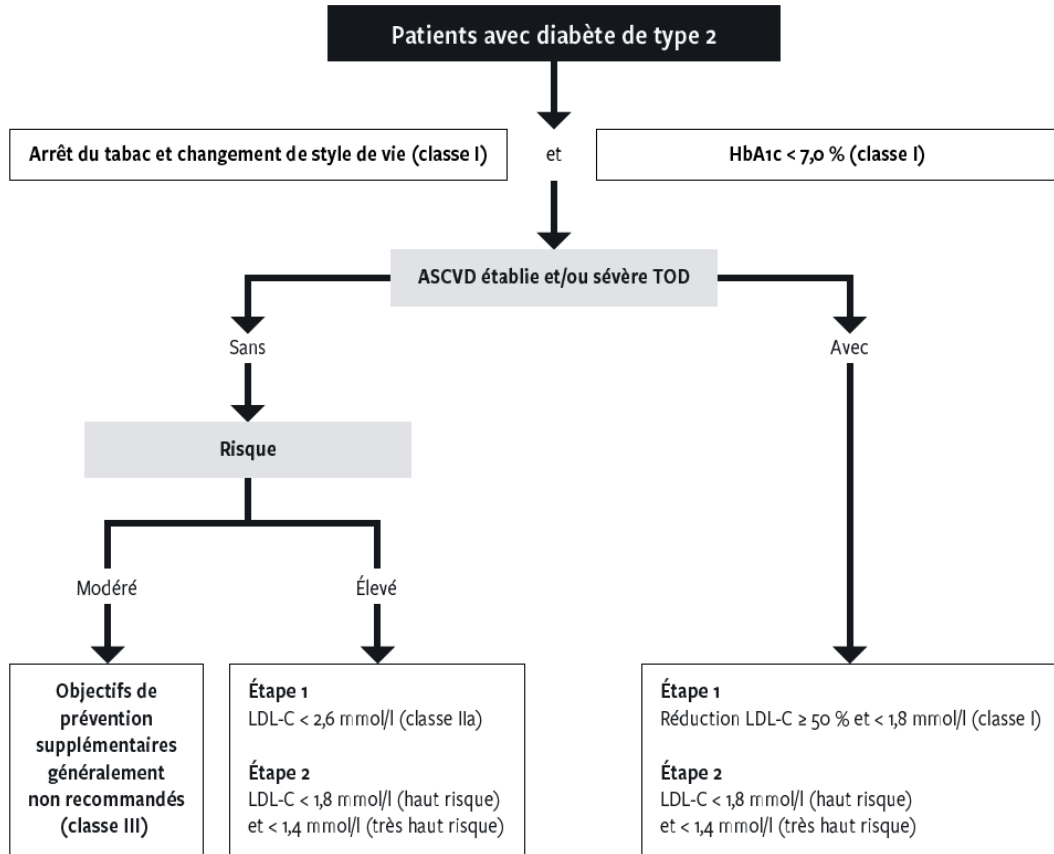


Algorithme tiré de la Revue Médicale Suisse, Numéro du Service de Médecine de Premier Recours, N 797

## ALGORITHME D'INDICATIONS AU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES

### Indications au traitement hypolipémiant chez les patients diabétiques

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease (maladie cardiovasculaire athérosclérotique); TOD: Target Organ Damage (atteinte des organes cibles).



Algorithme tiré de la Revue Médicale Suisse, Numéro du Service de Médecine de Premier Recours, N 797

## DYSLIPIDEMIE

### 1. GENERALITES

#### 1.1 INTRODUCTION

La présence d'une dyslipidémie est une problématique fréquemment rencontrée en médecine de premier recours. Ce document synthétise la stratégie de prise en charge des dyslipidémies adapté à la population Suisse (population à bas risque) et se basant sur les dernières recommandations du Groupe Suisse de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA)<sup>1</sup>, de la Société Suisse de Cardiologie (SSC)<sup>2</sup>, et surtout de la Société Européenne de Cardiologie (ESC)<sup>3,4</sup>, qui sont légèrement différentes de celles de l'American College of Cardiology (ACC) et de l'American Heart Association<sup>5</sup> (AHA).

#### 1.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les dyslipidémies sont dans la grande majorité des cas asymptomatiques. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont liées à l'athéromatose : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique et de l'aorte.

La présence d'un arc cornéen précoce (<45 ans), ainsi que de xanthes tendineux et cutanés, doivent motiver la recherche d'une dyslipidémie et faire suspecter une origine familiale.



**Image 1<sup>6</sup>** : xanthes cutanés et tendineux à G, arc cornéen à D

#### 1.3 QUI DEPISTER ?

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent la 1<sup>ère</sup> cause de décès dans le monde selon l'OMS avec près de 18mio de décès par an<sup>7</sup>.

Les dyslipidémies représentent un des facteurs de risque cardiovasculaire (FDR CV) majeurs modifiables.

Cette mortalité justifie un dépistage approprié et ciblé, à savoir :

- dès l'âge de 40 ans chez les hommes et 50 ans chez les femmes, ou ménopausées
- lors de l'instauration d'une contraception orale chez la femme en âge de procréer
- en cas d'autres FDR CV : le tabagisme, le diabète, la sédentarité, l'obésité et l'HTA
- en cas de situation à risque, indépendamment de l'âge et du sexe (tableau 1)
- en cas de signes cliniques en faveur d'une forme familiale (image 1)

#### 1.4 TYPES DE DYSLIPIDEMIE

Le bilan biologique réalisé permet de préciser le type de dyslipidémies :

- Hypercholestérolémie pure (élévation LDL-C et/ou HDL-C abaissé)
- Hypertriglycéridémie pure (TG)
- Hyperlipidémie mixte (LDL-C et triglycérides (TG) élevés)

### 1.5 ETIOLOGIES

L'origine la plus fréquente des dyslipidémies est la forme polygénique et environnementale. Une origine secondaire (Tableau 1) et familiale doivent toujours être recherchées.

Elévation du LDL	Hypertriglycéridémie	Diminution du HDL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyroïdie</li> <li>• Hépatopathies choléstatiques</li> <li>• Syndrome néphrotique</li> <li>• Anorexie nerveuse</li> <li>• Grossesse</li> <li>• Neuroleptiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète sucré de type 2</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Obésité</li> <li>• Médicaments : œstrogènes, thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs de la protéase, corticostéroïdes, rétinoïdes, cyclosporine, neuroleptiques</li> <li>• Alcool</li> <li>• Consommation excessive de sucreries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète sucré de type 2</li> <li>• Tabagisme</li> <li>• Obésité</li> <li>• Sédentarité</li> </ul>

**Tableau 1** : Causes pouvant conduire à une dyslipidémie secondaire<sup>8</sup>.

Parmi les dyslipidémies familiales, l'hypercholestérolémie familiale est la plus commune. Elle est associée à une mutation au niveau d'un gène codant pour le LDLR, l'apoB ou le PCSK9, et confère un risque cardiovasculaire élevé au patient. Les critères de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) qui associe des critères anamnestiques, cliniques, biologiques et génétiques permettent de la diagnostiquer (Tableau 2).

Critères	Points
<b>Histoire familiale</b>	
Parenté de premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (hommes < 55 ans et femmes < 60 ans), ou avec LDL-C < percentile 95	1
Parenté de premier degré avec xanthome tendineux et/ou arc cornéen, ou enfants < 18 ans avec LDL-C < percentile 95	2
<b>Histoire clinique</b>	
Patient avec coronaropathie prématurée (hommes < 55 ans et femmes < 60 ans)	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique prématurée (hommes < 55 ans et femmes < 60 ans)	1
<b>Examen physique</b>	
Xanthome tendineux	6
Arc cornéen avant l'âge de 45 ans	4
<b>Taux de LDL-C sans traitement</b>	
LDL-C > ou égal à 8.5 mmol/l	8
LDL-C de 6.5 à 8.4 mmol/l	5
LDL-C de 5 à 6.4 mmol/l	3
LDL-C de 4 à 4.9 mmol/l	1
<b>Analyse ADN</b>	
Mutation fonctionnelle dans les gènes LDLR, apoB ou PCSK9	8

**Tableau 2** : Critères diagnostiques DLCN pour une hypercholestérolémie familiale (adapté de <sup>3</sup>, page 149, tableau 12)

LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol

Calcul du score DLCN : Choisir uniquement un score par groupe, le pointage le plus élevé

- Une hypercholestérolémie familiale (HF) est confirmée avec > 8 points
- Une HF est probable avec 6 à 8 points
- Une HF est possible avec 3 à 5 points

## 1.6 EVIDENCE DU ROLE CAUSAL DES DYSLIPIDEMIES SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Toutes les dyslipidémies n'ont pas le même impact sur le risque cardiovasculaire. Le rôle causal des lipoprotéines contenant l'ApoB sur le développement des maladies athéromateuses cardiovasculaires est bien démontré. Le LDL-C étant riche en ApoB et son élévation fortement associée au développement des maladies athérosclérotiques cardiovasculaires en font une cible thérapeutique prioritaire. L'effet néfaste du LDL-C est médié à la fois par l'élévation absolue de sa concentration et par sa durée d'exposition. La priorité des traitements vise donc à abaisser le LDL-C pour réduire le risque CV.

L'élévation des TG est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire mais cette association devient nulle après ajustement avec le non HDL-C (Cholestérol Total – HDL-C).

Le HDL cholestérol est inversement corrélé au risque cardiovasculaire dans les études épidémiologiques. Cependant aucun seuil thérapeutique n'a été défini à l'heure actuelle car l'augmentation du HDL-C dans les études d'intervention n'a pas pu démontrer de diminution du risque CV. Le HDL-C est cependant utilisé comme modificateur de risque dans les calculateurs de risque GLSA et SCORE2/-OP.

## 1.7 LE BILAN LIPIDIQUE

Le diagnostic d'une dyslipidémie repose sur le bilan sanguin lipidique. Il n'est pas forcément nécessaire d'effectuer ce bilan à jeûn. Le LDL cholestérol est calculé selon la formule de Friedewald (en mmol/l) :

$$\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL cholestérol} - \text{triglycérides}/2,2$$

Cette formule n'est toutefois pas valable quand les triglycérides sont au-delà de 4,6 mmol/l ou très bas. Dans ce cas il faut demander au laboratoire un dosage des LDL-C par ultracentrifugation des lipoprotéines.

Le LDL-C calculé sur un bilan non à jeun, devra être interprété avec précaution chez les patients diabétiques, hyperTG ou présentant un syndrome métabolique car il risque d'être surévalué.

Le calcul du non HDL-C (Cholestérol Total – HDL-C) qui permet de mesurer toutes les lipoprotéines contenant l'ApoB ainsi que le dosage de la protéine Lp(a) sont des alternatives au calcul du LDL-C. Le tableau 3 montre les valeurs correspondantes.

LDL-C	Non HDL-C	Apolipoprotéine B
2,6mmol/l	3,4mmol/l	100mg/dl
1,8mmol/l	2,6mmol/l	80mg/dl
1,4mmol/l	2,2mmol/l	65mg/dl

**Tableau 3** : Valeurs correspondantes entre LDL-C, Non HDL-C et ApoB  
HDL-C : high-density lipoprotein chlesterol; LDL-C : low-density lipoprotein chlesterol

## 1.8 QUAND TRAITER ?

### 1.8.1 ESTIMATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'estimation du risque est la pierre angulaire de la prise en charge des dyslipidémies.

La population se divise en trois catégories distinctes : les personnes en « bonne santé apparente » (tableau 2.2), celles à risque spécifique (diabète, insuffisance rénale et hypercholestérolémie familiale : tableau 2.3), et les personnes avec un évènement antérieur (anciennement appelé en prévention secondaire et automatiquement à très haut risque). L'hypercholestérolémie familiale classe les patients automatiquement à haut risque.

Pour les patients en « bonne santé apparente », le risque cardiovasculaire est estimé en utilisant des outils adaptés à chaque population géographique et prenant en compte l'âge, le genre, le non HDL-C, la tension artérielle et le tabagisme. La Suisse fait partie des pays à bas risque. Le SCORE 2 ou SCORE 2-OP (pour les patients de 70 ans ou plus) sont recommandés. Ils déterminent 3 catégories de risque : faible à modéré, élevé et très élevé avec des seuils différents en fonction de l'âge (Tableau 4.1). Ils donnent le risque absolu de survenue d'un évènement athérosclérotique fatal ou non à 10 ans. Ils ne doivent pas être utilisés chez les patients à risque spécifiques. Outil interactif disponible à l'adresse <https://u-prevent.com/calculators/score2>.

Service de médecine de premier recours

	<50ans	50 à 69 ans	≥70 ans	Recommandation globale pour le LDL-C
<b>Risque cardiovasculaire faible à modéré</b>	<2.5%	<5%	<7.5%	MDAP
<b>Risque cardiovasculaire élevé</b>	2.5 à 7.5%	5 à 10%	7.5 à 15%	selon âge, préférence patient et autres facteurs : MDAP, <2.6 - 1.8mmol/l
<b>Risque cardiovasculaire très élevé</b>	≥7.5%	≥10%	≥15%	selon âge, préférence patient et autres facteurs : <2.6 - 1.4mmol/l

**Tableau 4.1:** Catégories de risque cardiovasculaire selon SCORE2/SCORE2-OP, l'âge ainsi que la cible LDL-C recommandée pour les personnes « en bonne santé apparente »

MDAP : mesures diététiques et activité physique

### 1.8.2 SEUIL D'INTERVENTION DU LDL-C

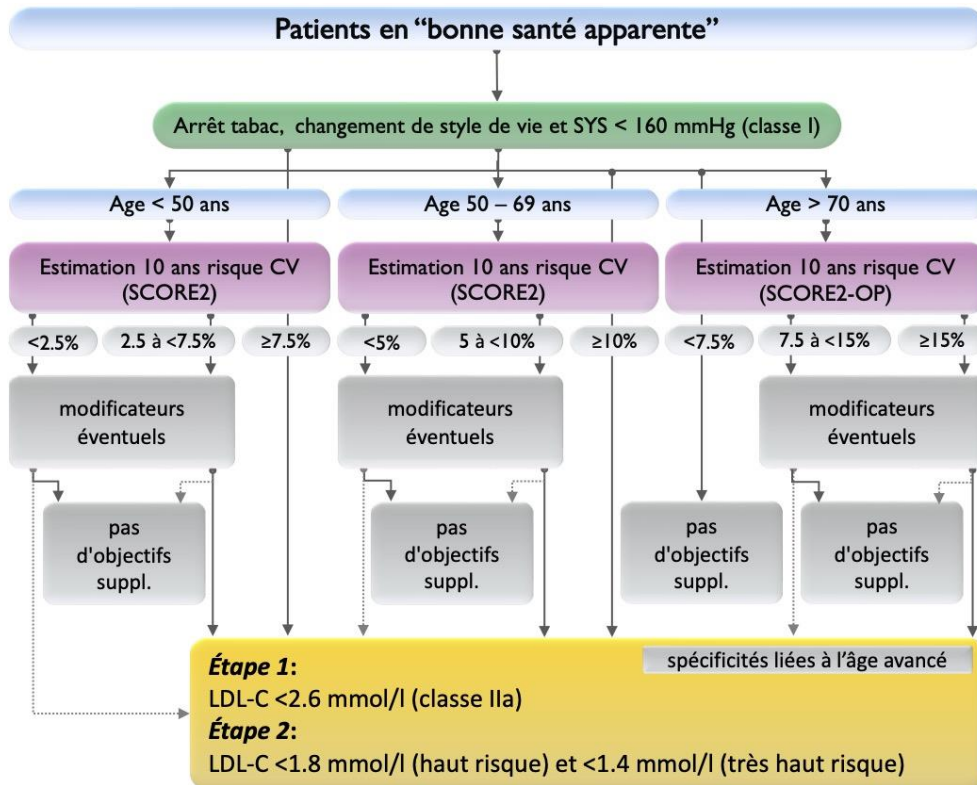
Il n'y a pas de seuil d'intervention universel. Le seuil de LDL-C est déterminé par la catégorie de risque de chaque patient et pondéré par des modificateurs de risque, le risque cardiovasculaire sur toute la vie, le bénéfice attendu du traitement, les comorbidités, la fragilité et les préférences du patient. Une approche pragmatique pas à pas est proposée pour chaque catégorie de risque (Tableau 4.2), (Figures 1 et 2).

Catégorie de risque	Valeur cible de LDL cholestérol
<b>faible à modéré</b> p.ex. : diabétique de type 1 <35ans ou diabétique de type 2 <50ans sans autre FDR ni atteinte d'organe et <10ans d'évolution.	<2.6 mmol/l
<b>élevé</b> p.ex. CT>8mmol/l ou LDL-C>4.9mmol/l ou TA ≥ 180/110mmHg ; HF sans autre FDR ; IRC modérée (e GFR 30-59ml/min) ; diabète sans atteinte d'organe >10 ans d'évolution ou avec d'autres FDR	<1.8 mmol/l <b>ET</b> ↓ 50% LDL-C initial
<b>très élevé</b> p.ex. maladie athéromateuse clinique ou visualisée par imagerie* ; HF avec au moins 1 autre FDR ; IRC sévère (e GFR <30ml/min) ; diabète avec atteinte d'organe, ou associés à au moins 3 FDR ou >20 ans d'évolution	<1.4 mmol/l <b>ET</b> ↓ 50% LDL-C initial
<b>récidive ASCVD dans les 2 ans</b>	<1mmol/l

**Tableau 4.2 :** Valeurs de LDL-C recommandées selon SCORE2/SCORE2-OP en fonction des différentes classes de risques spécifiques

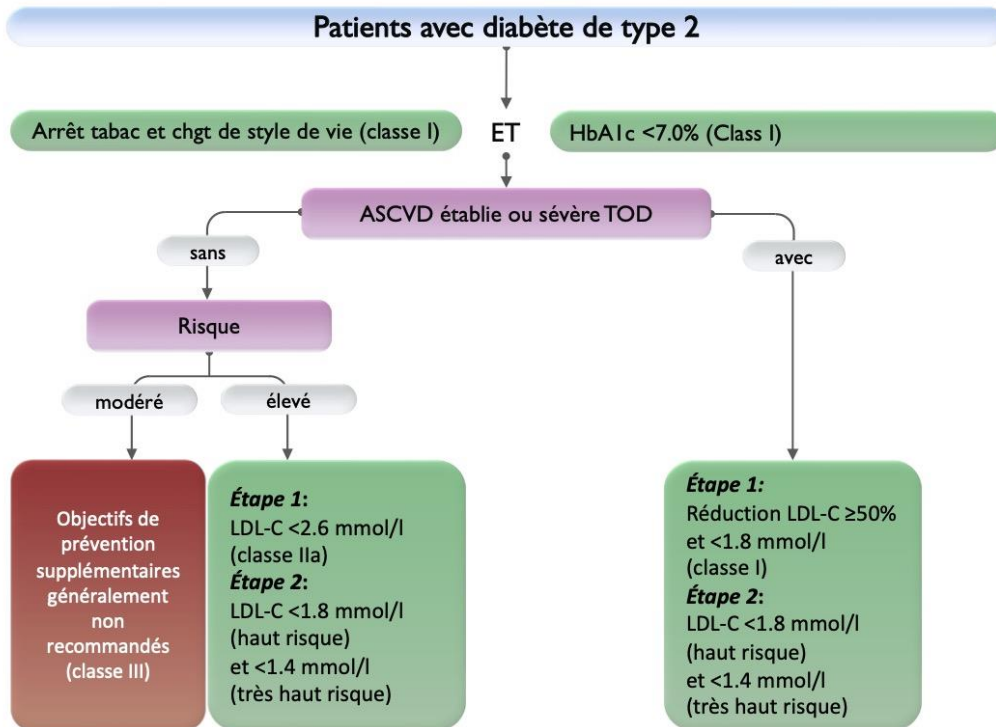
ASCVD : atherosclerotic cardiovascular disease, CT : cholestérol total, FDR : facteur de risque, GFR : *glomerular filtration rate*, HF : hypercholestérolémie familiale, IRC : insuffisance rénale chronique, p.e : par exemple, SCORE : Systematic Coronary Risk Estimation ; pour les définitions, cf. <sup>1</sup>





**Figure 1 :** Indications au traitement hypolipémiant chez la personne en « bonne santé apparente ». Adapté selon<sup>4</sup>

CV: cardio-vasculaire, SCORE 2: Systemic Coronary Risk estimation 2, SCORE 2-OP : Systemic Coronary Risk estimation 2-Older Persons, SYS : systolique



**Figure 2 :** Indications au traitement hypolipémiant chez le patient diabétique. Adapté selon<sup>4</sup>

ASCVD : atherosclerotic cardiovascular disease, TOD : target organ damage



## Service de médecine de premier recours

### 1.8.3 SEUILS DES TG

Il n'y a pas d'objectif pour les TG, cependant un taux  $\leq 1.7$  mmol/l est associé à un risque faible. Le risque de pancréatite aiguë survient surtout en cas de triglycérides  $> 11.1$  mmol/l et peut justifier d'un traitement médicamenteux si ce seuil n'est pas atteint avec les mesures hygiéno-diététiques (tableau 5).

### 1.8.4 SEUILS DU HDL

Il n'y a pas de seuil spécifique à atteindre. Les règles hygiéno-diététiques sont à favoriser pour augmenter le HDL-C (tableau 5).

### 1.8.5 MODIFICATEURS DE RISQUES

De nombreux facteurs influencent le risque cardiovasculaire comme le stress, l'ethnicité, des facteurs génétiques, le statut économique, la fragilité et l'exposition à des polluants. Cependant ils ne sont pas intégrés dans l'évaluation du risque mais peuvent être considérés et aider à déterminer le seuil et fixer les interventions thérapeutiques prioritaires.

Les biomarqueurs comme l'échographie carotidienne ou fémorale à la recherche de plaques athéromateuses et la recherche de calcification coronarienne par tomodensitométrie ou CAC (coronary artery calcium), peuvent être considérés pour améliorer la stratification du risque de manière individuelle chez certains patients asymptomatiques dont le bénéfice au traitement n'est pas clair.

## 2. TRAITEMENTS

### 2.1 GENERALITES

Le socle thérapeutique commun de toutes les dyslipidémies repose sur les mesures non médicamenteuses à associer à un traitement pharmacologique au besoin. La réponse aux différents traitements est variable, ce qui justifie une prise en charge individualisée<sup>12,13</sup>.

Le dépistage et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire reste également indispensable.

La prise en charge des dyslipidémies d'origine secondaire repose sur les mesures hygiéno-diététiques et leurs traitements étiologiques. En cas de persistance, un traitement médicamenteux doit être considéré selon les mêmes modalités que les autres dyslipidémies (Tableau 4.2).

Les patients avec dyslipidémies familiales regroupant de multiples situations et prédisposant à un risque cardiovasculaire élevé qui dépend du type de mutation, de l'anamnèse familiale, ainsi que des autres facteurs de risque cardiovasculaire sont à adresser au spécialiste<sup>14</sup>. Il est cependant du ressort du médecin traitant de savoir dépister ces situations, de suivre l'observance et d'encourager le dépistage au sein de la famille du patient.

### 2.2 MESURES HYGIENO-DIETETIQUES (MHD)

Ces mesures sont nombreuses et doivent être adaptées en fonction du type de dyslipidémie (tableau 5). Afin qu'elles puissent être appliquées et modifier concrètement la situation, ces mesures doivent être pondérées en fonction de l'effet attendu et adaptées en tenant compte des préférences, des capacités, du contexte socio-économiques et culturel de chaque patient.

<b>MHD réduisant le LDL-C et le cholestérol total</b>	<b>Effet</b>
Diminution des graisses trans et saturées (alimentation industrielle : huiles de palme/arachide/tournesol)	++
Alimentation enrichie en phytostérols (graines et noix)*	++
Régime riche en fibre (céréales complètes, légumes, fruits)	++
Diminution du poids si excessif	++
Compléments de levure de riz rouge**	++
Augmenter l'activité physique (25 à 30 km/semaine, ~30 minutes/jour)	+
Diminution de l'apport en cholestérol (viande grasse, charcuterie, fromage)	+
<b>MHD réduisant les triglycérides</b>	
Réduction de la consommation d'alcool si excessive (2 unités pour hommes et 1 unité pour femmes)	+++
Réduction d'apport de sucres	++
Augmenter l'activité physique	++
Réduction de l'apport total en glucides (féculents)	++
Suppléments en oméga-3 (poissons, huile de lin/courge)*	++
Perte de poids si excessif	+
Remplacer graisses saturées par mono- et polyinsaturées (huile d'olive et colza)	+
<b>MDH majorant le HDL-C</b>	
Augmenter l'activité physique	+++
Diminution des graisses trans et saturées (alimentation industrielle : huiles de palme/arachide/tournesol)	++
Perte de poids si excessif	++
Réduction de l'apport en carbohydrates en les remplaçant par des graisses insaturées	++
Se limiter à une consommation modérée en alcool	++
Stopper la consommation de tabac	+

**Tableau 5** : Impact des MHD sur les lipides<sup>3</sup>

MHD : mesures hygiéno-diététiques

Effet sur les lipides: +++ > 10%, ++ 5-10%, + <5%

\*Les compléments nutritionnels (phytostérol, levure de riz rouge, oméga 3) peuvent être considérés chez certains patients à faible risque. Ils n'ont à ce jour pas démontré de bénéfice dans les études interventionnelles.

\*\* Riz rouge contient des monacolines qui sont des pigments fermentés inhibant l'HMG-CoA réductase (statine-like). En Suisse, sa commercialisation en tant que denrée alimentaires ou médicaments est interdite par sécurité (doute sur la concentration, fabrication).

### 2.3 MEDICAMENTEUX

Dans la pharmacopée des traitements pour diminuer le cholestérol, la pierre angulaire repose sur la statine, qui peut être généralement associée aux inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe) et inhibiteurs de PCSK9. D'autres agents hypolipémiants tels que les résines, les fibrates, ou les compléments comme les Omega 3 peuvent être utilisés en cas de mauvaise tolérance des statines ou de situation particulière.

Il existe une toute nouvelle génération de traitements hypolipémiants disponible en Suisse : l'acide bempédoïque (réduit la synthèse hépatique de cholestérol) et l'inclisiran (réduit les concentrations de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9). L'indication plus large de ces deux traitements doit encore être définie plus précisément par des études en cours<sup>15</sup>.

### 2.3.1 STATINES

#### Pharmacologie

Ce sont des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase. Ils réduisent la synthèse de cholestérol au niveau hépatique induisant l'augmentation du récepteur aux LDL à la surface des hépatocytes et réduisant le LDL sanguin circulant. La réponse au traitement est dose dépendante et dépend du type de molécule (tableau 7). Il y a néanmoins une hétérogénéité de la réponse interindividuelle. Cependant l'absence de réponse doit faire rechercher une mauvaise compliance. Le traitement se prend une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, hormis la pravastatine et la simvastatine qui se prennent le soir pour une meilleure efficacité (inhibition de la synthèse endogène de cholestérol qui est surtout nocturne). Les statines permettent également une diminution du taux de TG de 10 à 20%.

Traitement d'intensité élevée (Réduction moyenne du LDL-C de ≥50%)	Traitement d'intensité modérée (Réduction moyenne du LDL-C de 30% à <50%)	Traitement d'intensité faible (Réduction moyenne du LDL-C de <30%)
Atorvastatine (Sortis®) 40 à 80 mg/j	Pravastatine (Selipran®) 40 à 80 mg/j	Pravastatine (Selipran®) 10 à 20 mg/j
Rosuvastatine (Crestor®) 20 à 40mg/j	Simvastatine (Zocor®) 20 à 40 mg/j	Simvastatine (Zocor®) 10 mg/j
	Atorvastatine (Sortis®) 10 à 20 mg/j	
	Rosuvastatine (Crestor®) 5 à 10 mg/j	

**Tableau 6** : Impact des statines sur le LDL<sup>16</sup>

#### Contre-indications

Les statines sont contre indiquées en cas de grossesse/allaitement, d'augmentation importante des transaminases ALAT à > 3x la norme. Les patientes en âge de procréer doivent être prévenues et utiliser un moyen de contraception adapté.

Les statines peuvent être utilisées sans limite de clairance rénale, hormis la rosuvastatine qui est contre-indiquée si filtration glomérulaire <30ml/min.

#### Effets secondaires

Effets secondaires	Conduite à tenir
Symptômes musculaires sans ↑ des CK	Poursuite du traitement, ↓ posologie selon tolérance
Symptômes musculaires avec ↑ des CK < 4x la norme	Exclure une autre cause, ↓ posologie, espacement des prises, changement de statine ou changement d'hypolipémiant
Symptômes musculaires avec ↑ des CK >4x et <10 x la norme	Exclure une autre cause. Arrêt (risque de rhabdomyolyse). Si normalisation des CK : autre statine à faible posologie avec dosage CK après 2 semaines. En cas d'échec, changement d'hypolipémiant
Symptômes musculaires avec ↑ des CK >40 x la norme	Exclure une autre cause. Arrêt, changement d'hypolipémiant, traitement de la rhabdomyolyse.

**Tableau 7** : Effets secondaires musculaires des statines et conduite à teCK : créatine kinase

L'effet secondaire le plus fréquent est la myalgie diffuse (5 à 10% des patients) qui est à mentionner au patient, étant la cause principale d'arrêt du traitement. Il n'est pas démontré que le dosage systématique des CK soit utile<sup>5</sup> sauf en cas de facteur de risque (par exemple co-prescription de traitement interagissant sur les [Cytochrome P450](#)) et en cas de symptômes musculaires (myalgies, faiblesses, crampes). Le tableau 5 résume la conduite à tenir en cas de symptômes musculaires. Par ailleurs, jusqu'à 3% des patients sous traitement peuvent présenter une élévation des ALAT ne dépassant généralement pas 3 fois la norme ; cette situation se produit ordinairement dans les 12 semaines après introduction à posologie élevée. En cas d'élévation des ALAT supérieure à trois fois la norme ou d'apparition d'une cholestase, le traitement doit être interrompu et une autre étiologie recherchée. D'autres effets secondaires typiquement digestifs sont à connaître : nausées,

Service de médecine de premier recours

diarrhées, constipation. Le risque de développer un diabète inaugural ou de faire un AVC hémorragique sous statine est incertain et largement contrebalancé par les bénéfices sur le risque cardiovasculaire<sup>17</sup>.

### 2.3.2 AUTRES MOLECULES (TABLEAU 8)

#### **Ezétimibe**

Il inhibe l'absorption du cholestérol à partir du tractus digestif ce qui réduit la quantité de cholestérol délivré au foie et entraîne une diminution du LDL-C dans le plasma. L'effet sur la réduction du LDL-C seul ou en association est montré dans le tableau 9.

#### **Inhibiteurs de PCSK9**

Ce sont des anticorps monoclonaux humains qui inhibent la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ayant pour conséquence une augmentation de l'expression des récepteurs des LDL sur la membrane hépatocytaire entraînant une baisse du LDL-C plasmatique. Ces traitements administrables sous forme injectable permettent une réduction du LDL-C de près de 60% en monothérapie ou en co-prescription. Il semblerait également y avoir une diminution des TG et une augmentation du HDL-C<sup>18,19</sup>. Cette classe de traitement est uniquement prescrite par les spécialistes reconnus par l'assurance maladie.

#### **Acide bempédoïque**

Le mécanisme d'action est semblable à celui des statines et va diminuer la synthèse intracellulaire du cholestérol. Il permet une baisse moyenne de près de 20% du LDL-C.

#### **Inclisiran**

Il s'agit d'un brin d'ARN qui va se fixer sur un brin d'ARN de la PCSK9 entraînant leur dégradation. La diminution des concentrations de PCSK9 favorise l'augmentation du nombre de récepteurs au LDL-C à la surface hépatocytaire. La captation du LDL-C va augmenter amenant à une diminution des concentrations plasmatiques de LDL-C. Il permet une baisse moyenne de près de 50% du LDL-C.

#### **Fibrates**

Ce sont des agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), un régulateur majeur du métabolisme des lipides dans le foie pour la métabolisation des acides gras. Ils permettent une diminution d'au moins 50% des TG. Ils peuvent réduire de 20% le LDL-C. Une augmentation paradoxale du LDL-C a aussi été décrite chez les patients à taux initial élevé de TG. A ce jour, les études n'ont pas permis de montrer un bénéfice des fibrates sur le risque cardiovasculaire. L'indication repose actuellement chez les patients avec TG > 11 mol/l (à risque de pancréatite aiguë) malgré la prise en charge des facteurs favorisants (alcool, diabète...) et la mise en place des MHD.

#### **Résines**

Elles forment un complexe avec les acides biliaires dans le tube digestif évacué par les selles et augmentent la néo-synthèse du cholestérol hépatique pour production de bile ce qui aboutit à une diminution du LDL-C circulant. On peut observer une réduction moyenne du LDL-C de près de 20%.

#### **Oméga 3**

Ce sont des acides gras essentiels habituellement apportés par l'alimentation (huile de colza, soja, poissons gras). A des doses comprises entre 2 et 4g/j, ils permettent de diminuer les TG jusqu'à 45%. Les bénéfices sur le risque cardiovasculaire restent incertains.

	Posologie/mode d'emploi	Contre-indications	Effets secondaires fréquents
<b>Ézétimibe (Ezetrol®)*</b>	10 mg 1x/j indépendamment des repas	Pas de contre-indication en monothérapie hormis allergie	Douleurs abdominales, diarrhées, flatulences, fatigue, céphalées
<b>Inhibiteurs PCSKA 9 (Praluent® ou Repatha®)</b>	Par voie sous-cutanée : <b>Praluent®</b> 75mg 1x/2semaines ou <b>Repatha®</b> 140mg 1x/semaine	Pas de contre-indication hormis allergie	IVRS, réaction au point d'injection, diarrhées, myalgies, IU
<b>Acide bempédoïque</b>	180mg 1x/j	Administration concomitante de simvastatine < 40mg/j	IVRS, rupture tendineuse, goutte/hyperuricémie, FA, anémie, leucopénie, thrombophilie
<b>Inclisiran</b>	Par voie sous-cutanée, 284mg 1x le 1er jour de traitement, puis 1x au 3ème mois, puis tous les 6 mois	Pas de contre-indication hormis allergie	Evénements indésirables liés au site d'injection de type : douleurs, érythème ou rash cutané
<b>Fénofibrate (Lipanthyl®)**</b>	2 à 3x100 mg/j durant un repas, à adapter selon l'évolution du bilan lipidique Contrôle ASAT/ALAT 1x/3mois durant 1 an, puis périodiquement. Contrôle créatinine 1x les 3 premiers mois, puis périodiquement	GFR <20 ml/min, insuffisance hépatique et troubles persistants et inexpliqués de la fonction hépatique, pancréatite (sauf sur hypertriglycémie sévère)	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulences
<b>Résine : Colestyramine (Quantalan®)</b>	4 g matin et soir les 1 à 2 premières semaines, puis ↑ progressive jusqu'à maximum 24 g/j en 1 à 6 prises selon tolérance	Insuffisance hépatique (surtout obstruction des voies biliaires), constipation chronique	Augmentation des TG, flatulences, constipation, dyspepsie, nausées
<b>Résine : Divistyramine (Ipcol®)</b>	6 à 12 g/j en 1 ou 2 prises avant les repas		

**Tableau 8** : Traitements hypolipémiants : posologie, contre-indications et effets secondaires<sup>20</sup>

IVRS : infection de voies respiratoires supérieures, IU : infection urinaire, FA : fibrillation auriculaire, TG : triglycérides, GFR : glomerular filtration rate, ASAT/ALAT : aspartate-amino transférase/alanine-amino transférase

## 2.4 STRATEGIES THERAPEUTIQUES

### 2.4.1 Pour contrôler le LDL-C

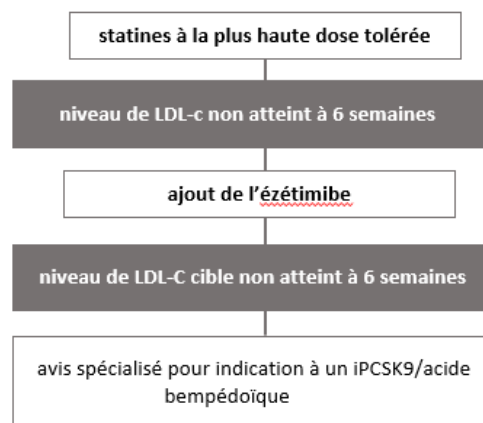
En cas d'indication à un traitement médicamenteux, une statine doit être instaurée et titrée à la dose maximale tolérée pour atteindre le seuil défini. En cas de seuil non atteint à 4-6 semaines, une intensification du traitement avec l'Ezetimibe est proposée.

Statine intensité élevée + Ezetimibe	Inhibiteur PCSK9	Statine intensité élevée + Inhibiteur PCSK9	Statine intensité élevée + Ezetimibe + Inhibiteur PCSK9
65%	60%	75%	85%

**Tableau 9** : Pourcentage de réduction en moyenne du taux de LDL-C en fonction des combinaisons de traitements<sup>12</sup>

L'inhibiteur du PCSK9 ou l'acide bempédoïque peuvent être nécessaires dans certaines conditions et après avis spécialisé (Figure 3).

Une co-prescription d'emblée peut également être indiquée pour les patients à haut ou très haut risque en fonction de la réduction de LDL attendue (Tableau 9).



**Figure 3** : Stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie en cas d'indication médicamenteuse, adapté selon<sup>4</sup>

iPCSK9 : inhibiteur de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9

### 2.4.2 Pour contrôler les TG

Les statines sont recommandées en première ligne pour les patients à haut risque cardio-vasculaire avec hyperTG. L'adjonction d'Omega 3 (2x2g/ jour) ou de fénobribrate peut être proposée si les TG restent élevées.

## 3. SUIVI

Le suivi du patient est essentiel pour la mise en place et la consolidation des mesures hygiéno-diététiques proposées. En l'absence de critères de gravité (exemple : patient à haut risque cardiovasculaire), le bilan lipidique peut être reconstrôlé après 3 à 6 mois et selon l'état d'avancement de l'application des mesures par le patient.

Dans le cas où un traitement médicamenteux est introduit, un suivi régulier doit être prévu afin de s'assurer de la tolérance et de l'adhérence du patient. Un contrôle du bilan lipidique peut être programmé après une période de 6 semaines, puis selon évolution, avec un suivi annuel après atteinte et stabilisation de l'objectif fixé. À noter qu'en cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'opération vasculaire, le bilan lipidique n'est pas interprétable dans les 3 mois qui suivent l'évènement.

## 4. AIDE A LA DECISION PARTAGEE MEDECIN-PATIENT

L'introduction d'un traitement hypolipémiant ou son intensification qui vise à réduire le risque cardiovasculaire à 10 ans nécessite de prendre en compte les préférences et priorités de chaque patient afin de garantir une observance correcte. La communication avec le patient est importante et peut conditionner l'acceptation du traitement et son adhérence. Certains patients seront plus sensibles à la présentation du risque sur toute la vie ou au risque en fonction de l'âge qui permet intuitivement d'illustrer la réduction d'espérance de vie. Le

Service de médecine de premier recours

bénéfice exprimé en gain d'année sans maladie CV est aussi une manière de favoriser la décision partagée avec le patient. L'ESC propose des calculateurs *online* : ESC CVD Risk app.

L'outil interactif développé par la Mayo Clinic pour l'introduction d'une statine en prévention primaire permet d'illustrer le risque des patients <65ans. Son utilisation a pour objectif d'améliorer la perception du risque et les connaissances du patient, ainsi que de limiter les conflits décisionnels. Cet outil disponible en version française et adapté à la population suisse, est accessible librement à l'adresse [statindecisionaid.mayoclinic.org](http://statindecisionaid.mayoclinic.org).

## 5. DYSLIPIDEMIE CHEZ LES PATIENTS AGES DE 70 ANS OU PLUS

L'utilisation du SCORE 2-OP est préconisé pour les patients de 70 ans ou plus en apparence bonne santé pour estimer leur risque cardiovasculaire. L'âge étant un facteur de risque CV majeur, les seuils définissant les catégories de risque sont différents des patients <70ans. (Tableau 4.1).

Les patients > 70 ans en prévention secondaire doivent être traités comme les patients plus jeunes.

Les données sont beaucoup plus limitées en ce qui concerne la prescription de statines en prévention primaire. L'initiation d'un traitement hypolipémiant en prévention primaire doit être discuté avec le patient et évalué au cas par cas en tenant compte de l'âge physiologique, l'espérance de vie, des comorbidités, de la polymédication et de l'état fonctionnel<sup>21</sup>. Par ailleurs, si un traitement par statine est déjà en place et bien toléré, sa poursuite est recommandée.

Lorsqu'un traitement de statine est initié, il est préconisé de le débiter à faible dose en cas de poly-pharmacie et/ou d'insuffisance rénale, puis secondairement titrer pour atteindre le seuil thérapeutique<sup>22</sup>.

## 6. RESSOURCES HUG POUR UNE PRISE EN CHARGE AVANCEE

Consultation Lipides : activité conjointe entre les Services de Cardiologie et d'Endocrinologie (Pr Georg Ehret, Pr François Jornayvaz, Pr François Mach)

Infirmière coordinatrice: Mme Elise Guillermet téléphone: 079-5535508, elise.guillermet@hcuge.ch fax: 022-3725018



## REFERENCES

1. Recommandations internationales [Internet]. [cited 2022 Mar 23]; Available from: <https://www.agla.ch/fr/recommendations/recommandations-internationales>
2. Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie - Société Suisse de Cardiologie - Società Svizzera Cardiologia [Internet]. [cited 2022 Mar 23]; Available from: <https://www.swisscardio.ch/public/home/francais.asp?l=fr>
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020;41(1):111–88.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021;42(34):3227–337.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet] 2019 [cited 2022 Mar 23];140(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
6. Descamps OS. L'hypercholestérolémie familiale : quelques « tips » pour en faciliter son diagnostic et son traitement. :5.
7. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2022 Mar 23]; Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
8. Aubert CE, Rodondi N. Nouvelles recommandations pour les dyslipidémies en 2018 : une revue critique des preuves. *Revue Médicale Suisse* 2018;14(596):456–60.
9. von Eckardstein A, Riesen WF, Carballo D, et al. Recommandations 2018 pour la prévention de l'athérosclérose: mise à jour du GSLA. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*. 2018;975–80.
10. Butty A, Rodondi N, Nanchen D. Nouvelles recommandations européennes et américaines pour les dyslipidémies : similitudes et différences. *Revue Médicale Suisse* 2020;16(684):438–43.
11. Riesen W, Kaiser W, Gallino A, von Eckardstein A, Theus G-R, Beer J. Nouvelles lignes directrices ESC/EAS sur les dyslipidémies. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*. 2020;140–8.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet] 2019 [cited 2022 Mar 23];139(25). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>
13. Rodondi N, Waeber G. Dyslipidémies: comment utiliser les nouvelles recommandations au cabinet médical? *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*. 2018;973–4.
14. Bretagne L, Aubert DC, Nanchen D. Controverses sur le dépistage et la prise en charge des dyslipidémies familiales en 2020. *REVUE MÉDICALE SUISSE* 2020;5.
15. Wallemacq CM, De Flines JC, Mathieu FD. Acide bempédoïque et inclisiran : deux nouveaux traitements de l'hypercholestérolémie. *Revue Médicale Suisse* 2021;17(747):1411–7.
16. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. :45.
17. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *ATVB* [Internet] 2019 [cited 2022 Mar 23];39(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.0000000000000073>
18. Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 — A Journey to Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2018;379(22):2161–2.
19. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score–Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation* 2021;143(11):1109–22.
20. Information sur le médicament [Internet]. [cited 2022 Mar 23]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=FR>
21. Rodondi N, Nanchen D. Polypharmacie chez les patients âgés : peut-on arrêter certains médicaments ? *Revue Médicale Suisse* 2022;18(772):407–8.
22. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European Heart Journal* 2019;40(43):3516–25.