HUG Hôpitaux Universitaires de Genève

FACULTÉ DE MÉDECINE UNIVERSITÉ DE GENÈVE

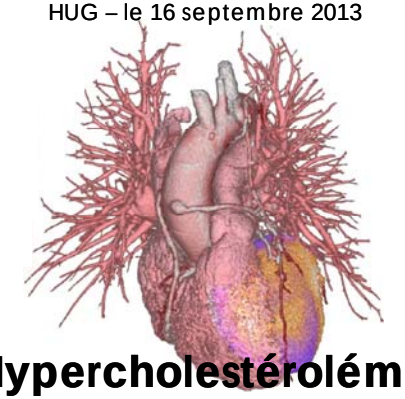
UpDates de Médecine interne générale

MSD mundipharma Vifor Pharma Unilabs

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève

MSD-Update
HUG – le 16 septembre 2013

UNIVERSITÉ DE GENÈVE FACULTÉ DE MÉDECINE



Hypercholestérolémie: comment traiter en 2013 ?

Animateur: Pr M. Louis Simonet, SMIG
Expert: Pr F. Mach, Service de Cardiologie

Henri

- **52 ans**

Vignette

Age / Travail	52 ans / Cadre d'entreprise
Anamnèse	Vient pour check-up. Quasi végétarien, ne fume pas, ancien sportif, pas d'HTA. Il souhaterait savoir son taux de cholestérol.
Antécédents	Nihil
Anamnèse familiale	négative
Habitudes	Sans particularité
Médicaments	Aucun
Status	187 cm, 89 kg, IMC 25 kg/cm^2, périmètre abdominal 90 cm, TA 132/77 mmHg, pouls 66 bpm, Status non contributif.

Question

Parmi les propositions suivantes, laquelles/lesquelles est/sont correcte/s ?

1	Vous demandez d'emblée un bilan lipidique	
2	Il s'agit d'une prévention primaire, vous renoncez à effectuer un bilan lipidique et proposez des conseils hygiéno-diététiques	
3	Vous demandez au patient de revenir le lendemain matin à jeûn pour effectuer un bilan lipidique	
4	En l'absence d'hypercholestérolémie familiale, un bilan lipidique n'est pas justifié avant l'âge de 50 ans chez les hommes	
5	Vous estimez que le risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans est inférieur à 1% et renoncez à effectuer un bilan lipidique	

Réponse

Parmi les propositions suivantes, laquelles/lesquelles est/sont correcte/s ?

1	Vous demandez d'emblée un bilan lipidique	+/-
2	Il s'agit d'une prévention primaire, vous renoncez à effectuer un bilan lipidique et proposez des conseils hygiéno-diététiques	-
3	Vous demandez au patient de revenir le lendemain matin à jeûn pour effectuer un bilan lipidique	+
4	En l'absence d'hypercholestérolémie familiale, un bilan lipidique n'est pas justifié avant l'âge de 50 ans chez les hommes	-
5	Vous estimez que le risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans est inférieur à 1% et renoncez à effectuer un bilan lipidique	-

Réponse

Parmi

1	Vous
2	Il s'agi lipidiq
3	Vous effectu
4	En l'ab pas ju
5	Vous inférie

Indications au dépistage

Selon les guidelines européens (2011), un bilan lipidique est recommandé dans les situations suivantes :

- découverte d'une maladie cardiovasculaire (classe IC)
- présence d'un FRCV : diabète de type 2, tabagisme, HTA, anamnèse familiale positive, obésité (classe IC)
- maladie inflammatoire chronique, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie familiale (classe IC)
- chez tous les hommes de plus de 40 ans (classe IIbC)
- chez toutes les femmes de plus de 50 ans (classe IIbC)

La mesure du taux de triglycérides nécessite un jeûne de 12h.

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.

Question

Quelles analyses demandez-vous ?

1	Cholestérol total	
2	Cholestérol HDL	
3	Cholestérol LDL calculé	
5	Cholestérol LDL mesuré	
6	Triglycérides	
7	Cholestérol non-HDL	
8	Lipoprotéine(a) – Lp(a)	
9	Apolipoprotéines	

Réponse

Quelles analyses demandez-vous ?

1	Cholestérol total	+
2	Cholestérol HDL	+
3	Cholestérol LDL calculé	+
5	Cholestérol LDL mesuré	-
6	Triglycérides	+
7	Cholestérol non-HDL	+/-
8	Lipoprotéine(a) – Lp(a)	-
9	Apolipoprotéines	-

Réponse

Paramètres pronostiques du bilan lipidique

- Cholestérol total
- Triglycérides

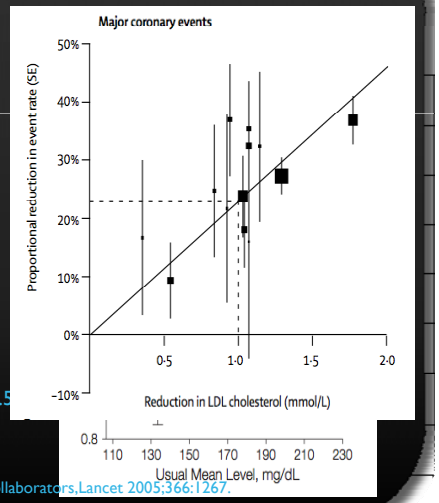
Interprétable uniquement à jeun

- Cholestérol HDL
- Cholestérol non-HDL

Non-HDL-C = TC – HDL-C
Peut être utilisé si prélèvement non à jeun

- Cholestérol LDL :
  - Mesuré
  - Calculé (formule de Friedewald)

LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2
Applicable uniquement à jeun et si TG ≤ 4.5 mmol/l
Bonne corrélation avec le LDL-C mesuré



Durrington P Lancet 2003; 362: 717
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators,Lancet 2005;366:1267.

Réponse

Recommandations européennes

Recommendations	Class[a]	Level[b]
TC is recommended to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis for screening and risk estimation.	I	C
TG adds information on risk and is indicated for risk estimation.	I	C
HDL-C is a strong risk factor and is recommended to be used for risk estimation.	I	C
Non-HDL-C should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C

ESC/EA
18
urnal 2011;32:1769-

Résultats

Analyse	Valeur
Cholestérol total (mmol/l)	6.80
HDL (mmol/l)	1.33
LDL (mmol/l)	4.89
Triglycérides (mmol/l)	1.27

Question

Quelle est la meilleure proposition ?

1	Le cholestérol LDL est dans la cible thérapeutique, pas de propositions thérapeutiques	
2	Le cholestérol LDL est dans la cible thérapeutique, vous proposez des mesures hygiéno-diététiques	
3	Le cholestérol LDL est supérieur à la cible thérapeutique, vous proposez des mesures hygiéno-diététiques	
4	Le cholestérol LDL est supérieur à la cible thérapeutique, vous instaurez un traitement médicamenteux	

Réponse

Quelle est la meilleure proposition ?

1	Le cholestérol LDL est dans la cible thérapeutique, pas de propositions thérapeutiques	-
2	Le cholestérol LDL est dans la cible thérapeutique, vous proposez des mesures hygiéno-diététiques	-
3	Le cholestérol LDL est supérieur à la cible thérapeutique, vous proposez des mesures hygiéno-diététiques	+
4	Le cholestérol LDL est supérieur à la cible thérapeutique, vous instaurez un traitement médicamenteux	-

Réponse

1	Le cho… thérap…
2	Le cho… mesur…
3	Le cho… propo…
4	Le cho… instau…

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class[a]/Level[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class[a]/Level[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug[c]	Lifestyle intervention, consider drug[c]	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class[a]/Level[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug[c]	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class[a]/Level[b]	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

9-

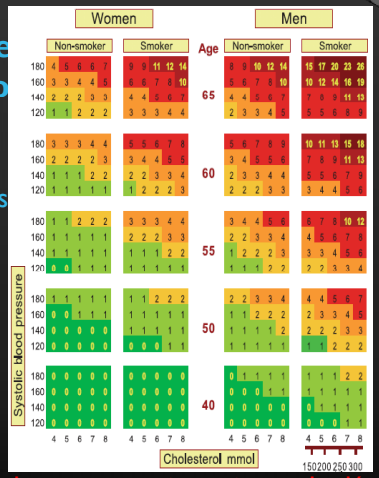
Réponse

1	Le cho… thérap…
2	Le cho… mesur…
3	Le cho… propo…
4	Le cho… instau…

Estimation du risque cardiovasculaire selo… le système SCORE

Permet d'estimer le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans en fonction de :
- Sexe
- Âge
- Tension artérielle systolique
- Cholestérol total

Aussi disponible online : www.heartscore.org



Conroy RM & al. European Heart Journal 2003;24:987.

→chez notre patient, risque de décès CV à 10 ans estimé à 2%.

Réponse

1	Le cho thérap
2	Le cho mesur
3	Le cho propo
4	Le cho instau

Catégories de risque

- Très haut risque : maladie CV documentée (test invasif ou non invasif, antécédent d'événement CV ou de revascularisation), diabète type 1 ou 2 avec atteinte d'organe(s) cible(s) (microalbuminurie p.ex.) ou autre FRCV, insuffisance rénale chronique sévère (GFR<30 ml/min), risque SCORE>10%

→ LDL-C < 1.8 mmol/l (IA)

- Haut risque : présence d'un FRCV sévèrement élevé (p.ex dyslipidémie familiale, HTA sévère), diabète sans atteinte d'organe cible ou autre FRCV, insuffisance rénale chronique modérée (GFR 30-60 ml/min), risque SCORE 5-10%

→ LDL-C < 2.5 mmol/l (IIaA)

- Risque modéré : risque SCORE (10 ans) entre 1 et 5%

→ LDL-C < 3.0 mmol/l (IIaC)

- Bas risque : risque SCORE (10 ans) < 1%

→ LDL-C < 3.0 mmol/l (IIaC)

ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2012;33:1635

Réponse

1	Le cho thérap
2	Le cho mesur
3	Le cho propo
4	Le cho instau

Mesures non médicamenteuses

Alimentation :

- -Apports lipides : entre 25-35% calories totales, éviter acides gras saturés (<10%), favoriser acides gras mono/poly-insaturés
- -Calories totales : réduction de 300-500 kcal/j en cas d'excès pondéral ou d'obésité
- -Favoriser : fruits, légumes, graisses végétales, poisson, viande blanche, produits laitiers pauvres en graisse, céréales complètes
- -Eviter/limiter : plats préparés, friture, viande rouge, charcuterie, fromage gras, pâtisserie, sodas, grignotages
- -Varier les aliments

Perte pondérale : même modeste (5-10%)

Exercice physique : 30 min par jour au moins 5 fois par semaine

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.

Evolution

Trois mois plus tard, le patient a modifié son alimentation en faveur d'un régime méditerranéen, pratique régulièrement une activité physique sous forme de natation et a perdu 3 kilos. Vous redemandez un bilan lipidique.

Analyse	Valeur actuelle	Valeur précédente
Cholestérol total (mmol/l)	5.80	6.80
HDL (mmol/l)	1.42	1.33
LDL (mmol/l)	3.79	4.89
Triglycérides (mmol/l)	1.25	1.27

Question

Parmi les traitements suivants, quelle(s) molécule(s) est recommandée en première ligne?

1	Ezétimibe 10 mg/j	
2	Pravastatine 40 mg/j	
3	Simvastatine 20 mg/j	
4	Atorvastatine 40 mg/j	
5	Rosuvastatine 10 mg/j	
6	Gemfibrozil 900 mg/j	
7	Niacine 2 g/j	
8	Cholestyramine 24 g/j	

Réponse

Parmi les traitements suivants, quelle(s) molécule(s) est recommandée en première ligne?

1	Ezétimibe 10 mg/j	-
2	Pravastatine 40 mg/j	+
3	Simvastatine 20 mg/j	+
4	Atorvastatine 40 mg/j	+/-
5	Rosuvastatine 10 mg/j	+/-
6	Gemfibrozil 900 mg/j	-
7	Niacine 2 g/j	-
8	Cholestyramine 24 g/j	-

Réponse

Parm

1	Ezétin	
2	Pravas	
3	Simvas	
4	Atorv	
5	Rosuv	
6	Gemfi	
7	Niacin	
8	Cholestyr	

Propriétés des différentes statines

Les principales statines (pravastatine (Pra), simvastatine (Sim), atorvastatine (Ato) et rosuvastatine (Ros)), diffèrent en terme de :

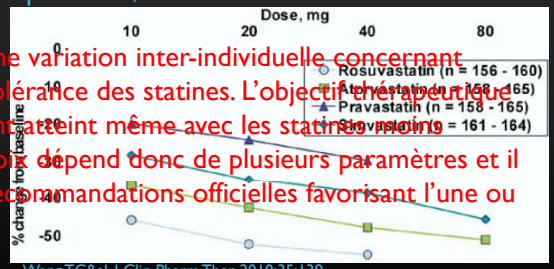
-demie-vie : Pra/Sim < Ato/Ros

-interactions médicamenteuses : Pra/Ros < Ato/Sim

-Absorption, biodisponibilité, coût

-puissance ⌊LDL

Mais…il existe une variation inter-individuelle concernant l'efficacité et la tolérance des statines. L'objectif thérapeutique est le plus souvent atteint même avec les statines moins puissantes. Le choix dépend donc de plusieurs paramètres et il n'existe pas de recommandations officielles favorisant l'une ou l'autre substance.



Weng TC&al, J Clin Pharm Ther. 2010;35:139.
Jones PH& al, Am J Cardiol 2003;92:152.

Réponse

Parm

1	Ezétim	
2	Pravas	
3	Simvas	
4	Atorv	
5	Rosuv	
6	Gemfi	
7	Niacin	
8	Cholestyr	

Recommandations

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Prescribe statin up to the highest recommended dose, or highest tolerable dose to reach the target level.	I	A
In the case of statin intolerance, bile acid sequestrants or nicotinic acid should be considered.	IIa	B
A cholesterol absorption inhibitor, alone or in combination with bile acid sequestrants or nicotinic acid, may also be considered in the case of statin intolerance.	IIb	C

ESC/EAS Guid … rt Journal 2011;32:1769-1818.

Question

Vous optez pour un traitement de pravastatine 40 mg. Quand revoyez-vous le patient?

1	Dans 2-3 semaines	
2	Dans 2-3 mois	
3	Dans 6 mois	
4	Dans 1 an	

Réponse

Vous optez pour un traitement de pravastatine 40 mg. Quand revoyez-vous le patient?

1	Dans 2-3 semaines	-
2	Dans 2-3 mois	+
3	Dans 6 mois	-
4	Dans 1 an	-

Réponse

Vous o

1	Dans	
2	Dans	
3	Dans	
4	Dans	

Contrôles périodiques

Avant l'instauration du traitement :

- confirmer la dyslipidémie avec un 2ème dosage après un intervalle de 1-12 semaines

En cours de traitement :

- 8±4 semaines après l'instauration du traitement
- 8±4 semaines après un changement de posologie
- Annuellement une fois la cible atteinte

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.

Evolution

Le profil lipidique 3 mois plus tard est dans la cible thérapeutique. Vous revoyez votre patient annuellement par la suite, avec une bonne évolution pendant les 4 premières années. En raison d'une douleur musculaires, le patient souhaite vous revoir. En se renseignant sur internet et auprès de ses proches, il a découvert que les médicaments contre le cholestérol étaient très controversés. Il pense souffrir d'un effet secondaire et émet des doutes quant à l'efficacité de votre traitement.

A l'anamnèse, vous mettez en effet en évidence des douleurs musculaires aux niveau des ceintures (épaules, cuisses) survenant au repos et augmentées à l'effort. Un dosage des CK, révèle des valeurs discrètement élevées à 345 UI/l (N 25-195UI/l).

Quelles informations pouvez-vous transmettre au patient concernant l'efficacité et les effets secondaires des statines ?

Question

Concernant les effets indésirables des statines, quelles propositions sont correctes ?

1	La myopathie sur statines est une complication rare	
2	Un suivi régulier des enzymes musculaires est indiqué chez les patients sous statines	
3	Au vu de l'élévation des enzymes musculaires chez votre patient, il est indiqué d'interrompre le traitement	
4	Un suivi régulier des tests hépatiques est indiqué chez les patients sous statines	
5	Les statines augmentent l'incidence de certains cancers	

Réponse

Concernant les effets indésirables des statines, quelles propositions sont correctes ?

1	La myopathie sur statines est une complication rare	+
2	Un suivi régulier des enzymes musculaires est indiqué chez les patients sous statines	-
3	Au vu de l'élévation des enzymes musculaires chez votre patient, il est indiqué d'interrompre le traitement	-
4	Un suivi régulier des tests hépatiques est indiqué chez les patients sous statines	+
5	Les statines augmentent l'incidence de certains cancers	-

Réponse

Effets secondaires des statines (1)

Myopathie :
- Myalgies et augmentation des CK > 10x la limite supérieure de la norme)
- 5/100'000 patients-années
- Risque augmenté en cas d'association avec le gemfibrozil

Rhabdomyolyse :
- insuffisance rénale aiguë et CK > 10x la limite supérieure de la norme OU CK > 10'000 UI/L
- 1.6/100'000 patients-années

Myalgies sans élévations des CK :
- 1.5-3% dans les études
- 0.5-33% dans la pratique clinique

McKenney JM & al. Am J Cardiol 2006;97:89C.

Réponse

Effets secondaires des statines (2)

Hépatite médicamenteuse :
- <1% des patients avec dosage faible ou intermédiaire
- 2-3% des patients avec dosage élevé
- Normalisation sans séquelles après la diminution ou l'arrêt du traitement

Cancer :
- De nombreuse méta-analyses récentes ont permis d'affirmer que le traitement de statine n'augment pas le risque de cancer. Selon certaines études, la mortalité par cancer serait même inférieure chez les patients sous statines

Nielsen SF, N Engl J Med 2012; 367:1792
Gränsbo K&al, J Am Coll Cardiol 2010;55:1362
McKenney JM & al. Am J Cardiol 2006;97:89C.

Réponse

Surveillance biologique

Tests hépatiques :
-Avant le début du traitement
-8 semaines après le début du traitement ou une augmentation de la dose
-Annuellement
→ diminution vs arrêt du traitement si ALT>3xULN

Enzymes musculaires :
-Avant le début du traitement
-En cas de douleurs musculaires
→ arrêt du traitement si CK>5xULN

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818.

Question

Concernant l'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire, quelles propositions sont correctes ?

1	Les statines diminuent la mortalité en prévention primaire	
2	Les statines diminuent le risque d'événement cardiovasculaire majeur en prévention primaire	
3	Les statines diminuent la mortalité en prévention secondaire	
4	Les statines diminuent le risque d'événement cardiovasculaire majeur en prévention secondaire	
5	Une statine est justifiée en prévention secondaire quel que soit le taux de cholestérol	
6	L'insuffisance artérielle des membres inférieurs diagnostiquée chez votre patient constitue une situation de prévention secondaire	

Réponse

Concernant l'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire, quelles propositions sont correctes ?

1	Les statines diminuent la mortalité en prévention primaire	+/-
2	Les statines diminuent le risque d'événement cardiovasculaire majeur en prévention primaire	+
3	Les statines diminuent la mortalité en prévention secondaire	+
4	Les statines diminuent le risque d'événement cardiovasculaire majeur en prévention secondaire	+
5	Une statine est justifiée en prévention secondaire quel que soit le taux de cholestérol	+
6	L'insuffisance artérielle des membres inférieurs diagnostiquée chez votre patient constitue une situation de prévention secondaire	+

Take home message

Chez les patients à risque, un dépistage de l'hypercholestérolémie est indiqué.

Le taux de LDL est la cible thérapeutique recommandée et dépend de la catégorie de risque.

Les statines sont le traitement de premier choix ; l'efficacité des autres hypolipémiants en terme d'end-point clinique est moins bien documentée.

Les statines sont bien tolérées dans la grande majorité des cas.

En prévention primaire, les statines diminuent le taux d'événements cardiovasculaires majeurs et très probablement la mortalité.

En prévention secondaire, les statines diminuent la mortalité et le taux d'événements cardiovasculaires majeurs.

Clémentine

- **58 ans**

Vignette

Âge/Travail	58 ans/Conductrice TPG
Antécédents	Infarctus du myocarde il y a 5 ans sur maladie de 3 vaisseaux traitée par triple pontage aorto-coronarien. Sténose carotidienne D traitée par endartériectomie il y a 8 ans.
Facteurs de risque cardiovasculaires	Dyslipidémie, HTA, ancien tabagisme à 50 UPA, cessé il y a 5 ans, anamnèse familiale positive
Anamnèse actuelle	Pas de plaintes cardiaques ni respiratoires. Myalgies légères, prédominantes dans les membres inférieurs, stables depuis > 2 ans.
Status	79 kg, 170 cm, BMI 28 kg/m^2, TAH 136/79, FC 67/min Auscultation cardio-pulmonaire sans particularité Absence de signes d'insuffisance cardiaque
Médicaments	Aspirine 100 mg 1-0-0, Lisinopril 20 mg 1-0-0, Bisoprolol 5 mg 1-0-0, Rosuvastatine 20 mg 0-0-1
Problèmes	**Bilan lipidique insatisfaisant sous traitement. Intolérance aux**

Laboratoire

Analyse	Valeur actuelle (Rosuvastatine 20mg)	Avant traitement	Valeur normale
Cholestérol (mmol/l)	4.4	6.3	Selon profil de risque
Triglycérides (mmol/l)	2.5	2.8	Selon profil de risque
HDL-cholestérol (mmol/l)	1.0	0.8	Selon profil de risque
LDL-cholestérol (mmol/l)	2.2	4.2	Selon profil de risque
Créatine Phosphokinase (UI/L)	243	136	<222
AST (UI/L)	58	36	<50
ALT (UI/L)	69	42	<50

Laboratoire

Evolution du taux de LDL selon le traitement

Analyse	2013 Rosuvastatine 20mg	2012 Rosuvastatine 40mg (mal toléré)	2012 Rosuvastatine 10mg	2011 Atorvastatine 40mg	2009 Simvastatine 40mg	2008 Sans traitement
LDL (mmol/l)	2.2	1.9	2.4	2.4	2.9	4.2

Question 1.

Comment auriez-vous déterminé le niveau de risque CV chez notre patiente immédiatement après son infarctus?

1	J'aurais utilisé le système SCORE pour les pays à bas risque cardiovasculaire	
2	J'aurais utilisé le système SCORE pour les pays à haut risque cardiovasculaire	
3	J'aurais utilisé le score de FRAMINGHAM pour calculer le risque CV à 10 ans	
4	Inutile de calculer, il est à très haut risque.	

Question 1.

Comment auriez-vous déterminé le niveau de risque CV chez notre patiente immédiatement après son infarctus?

1	J'aurais utilisé le système SCORE pour les pays à bas risque cardiovasculaire	
2	J'aurais utilisé le système SCORE pour les pays à haut risque cardiovasculaire	
3	J'aurais utilisé le score de FRAMINGHAM pour calculer le risque CV à 10 ans	
4	Inutile de calculer, il est à très haut risque.	✓

Question 1.

Comm

1	J'aura cardi	
2	J'aura cardi	
3	J'aura CV a	
4	Inutile	

Selon les guidelines ESC pour la prévention de la maladie cardiovasculaire 2012[1], sont considérés d'emblée à TRES HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE les patients suivants:

- Maladie cardiovasculaire connue (imagerie anormale, infarctus, revascularisation artérielle, AVC, IAMI)
- Diabète de type 1 ou 2 avec ≥ 1 FRCV et/ou avec atteinte d'organe(s) cible(s)
- Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min/1.73m^2)
- Risque de mortalité CV à 10 ans ≥ 10% selon SCORE

Ils doivent bénéficier d'une prise en charge intensive de tous leurs facteurs de risque

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:1635-701

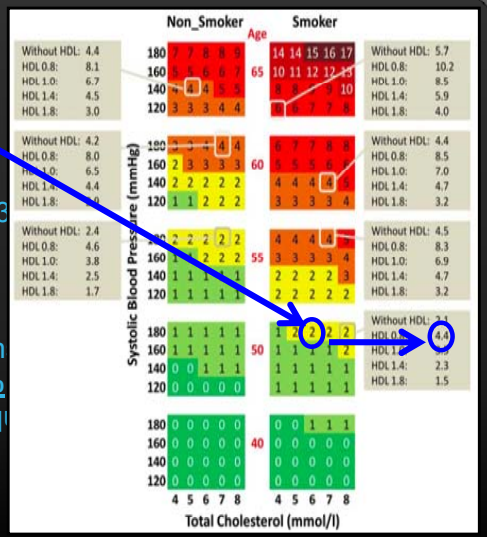
Question 1.

Comm

1	J'aura cardi	
2	J'aura cardi	
3	J'aura CV a	
4	Inutile	

Si on avait utilisé le système SCORE après son infarctus,
- 52 ans, fumeur,
- TA 170 mmHg,
- cholestérol total 6.3 mmol/l

→ le risque de mortalité CV à 10 an serait estimé à **4,4%**
→ catégorie de risq cardiovasculaire **modéré**



Question 2

Quelle cible de cholestérol choisiriez-vous pour notre patient ?

1	LDL < 2.6 mmol/l	
2	LDL < 1.8 mmol/l	
3	HDL > 1.1 mmol/l	
4	Diminution de ≥ 50% du LDL	
5	Triglycérides < 1.7 mmol/l	

Question 2

Quelle cible de cholestérol choisiriez-vous pour notre patient ?

1	LDL < 2.6 mmol/l	
2	LDL < 1.8 mmol/l	✓
3	HDL > 1.1 mmol/l	
4	Diminution de ≥ 50% du LDL	✓
5	Triglycérides < 1.7 mmol/l	

Question 2

- Selon les guidelines ESC, la cible principale pour les patients à très haut risque cardiovasculaire est un LDL < 1.8mmol/l.
- Si cette cible n'est pas atteignable, une diminution de ≥ 50% du taux de LDL de base est recommandée

Recommendations	Class[a]	Level[b]	GRADE
The recommended target levels are <5 mmol/L (less than ~190 mg/dL) for total plasma cholesterol and <3 mmol/L (less than ~115 mg/dL) for LDL cholesterol for subjects at low or moderate risk.	I	A	Strong
In patients at high CVD risk, an LDL cholesterol goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) is recommended.	I	A	Strong
In patients at very high CVD risk, the recommended LDL cholesterol target is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) or a ≥50% LDL cholesterol reduction when the target level cannot be reached.	I	A	Strong

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:1635-701

Question 2

- Le taux de HDL est inversement lié au risque cardiovasculaire, et une valeur de < 1.0 mmol/l chez l'homme et < 1.2 mmol/l chez la femme sont prédicteurs d'un risque élevé

HDL-C is a strong risk factor and is recommended to be used for risk estimation.	I	C

- Cependant, il n'y a pas suffisamment d'évidence ou d'options de traitement pour en faire une cible thérapeutique.

HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	C

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : Eur Heart J. 2011;32:1769-818.

Question 2

- Le taux de triglycérides est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, mais son impact n'est pas aussi important que celui du cholestérol LDL ou HDL.
- Une triglycéridémie à jeun > 1.7 mmol/l est considérée comme un marqueur de risque CV augmenté
- Cependant, les évidences scientifiques sont insuffisantes pour proposer cette valeur comme cible thérapeutique en première intention

TC should be considered as treatment target if other analyses are not available.	IIa	A

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : Eur Heart J. 2011;32:1769-818.

Question 3

Malgré le traitement de rosuvastatine 20mg, la patiente n'a pas atteint la valeur cible de LDL de <1.8mmol/l. Parmi ces propositions, laquelle choisiriez-vous pour atteindre cette cible?

1	Repasser à de l'atorvastatine mais à 80 mg/j.	
2	Ajouter de l'ézétimibe	
3	Ajouter de la colestyramine	
4	Ajouter de l'acide nicotinique (niacine)	
5	Ajouter du gemfibrozil	

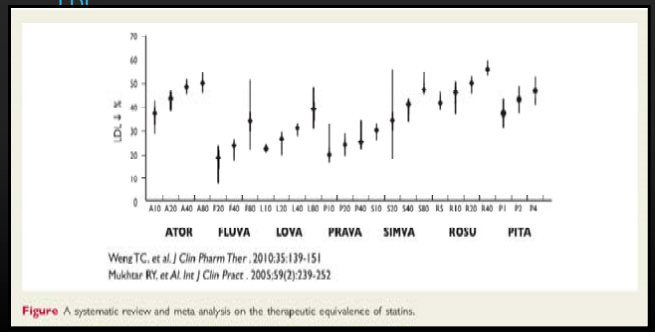
Question 3

Malgré le traitement de rosuvastatine 20mg, la patiente n'a pas atteint la valeur cible de LDL de <1.8mmol/l. Parmi ces propositions, laquelle choisiriez-vous pour atteindre cette cible?

1	Repasser à de l'atorvastatine mais à 80 mg/j.	+/-
2	Ajouter de l'ézétimibe	✓
3	Ajouter de la colestyramine	
4	Ajouter de l'acide nicotinique (niacine)	
5	Ajouter du gemfibrozil	

Question 3

- L'effet de réduction du taux de LDL augmente avec la dose de statine, mais pas toujours de façon linéaire.
- Il existe une variabilité interindividuelle, mais en général, à dose équivalente, les statines ont un pouvoir réducteur de LDL similaire :
  - Simvastatine 10mg → 20-30% de réduction de LDL
  - Simvastatine 20mg/Atorvastatine 10mg → 30-40% réduction de LDL
  - Atorvastatine ≥ 20mg/Rosuvastatine ≥ 10mg → > 40% réduction de LDL



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139-151
Mukhtar RY, et Al. *Int J Clin Pract*. 2005;59(2):239-252

Figure A systematic review and meta analysis on the therapeutic equivalence of statins.

Question 3

- L'atorvastatine à 80mg/j semble avoir le même pouvoir réducteur de LDL que la rosuvastatine 20mg/j. Donc ce changement n'apporterait probablement pas de bénéfice.
- Vu que le patient tolère ses myalgies chroniques et que le bilan biologique (CK, transaminases) est plutôt rassurant, il n'y a pas lieu de changer de statine.
- Une augmentation de la rosuvastatine jusqu'à la dose maximale (40mg/j) a permis une diminution du LDL, mais celle-ci a été mal tolérée par le patient dans le passé.

Question 3

Malgré

1	Repa
2	Ajout
3	Ajout
4	Ajout
5	Ajout

- L'ezétimibe inhibe l'absorption intestinale de cholestérol alimentaire et biliaire. Ceci entraîne une « up-regulation » des récepteurs LDL et une diminution des taux de LDL.
- Il n'inhibe pas l'absorption des vitamines liposolubles (A,D,E K).
- L'effet de réduction du LDL se chiffre à 15-20% en monothérapie ou en association aux statines.[1] Chez notre patiente, en théorie, ceci pourrait lui faire atteindre le seuil de 1.8mmol/l.
- Il peut être combiné à toutes les statines et à n'importe quel dosage

1. Ballantyne et al; EXPLORER Study. Am J Cardiol. 2007;99:673-80

Question 3

Malgré

1	Repa
2	Ajout
3	Ajout
4	Ajout
5	Ajout

- Au niveau des outcomes cardiovasculaires, l'étude SHARP à montré une diminution des évènements majeurs de 17% chez les patients insuffisants rénaux traités par ezétimibe et simvastatine vs placebo.[1]
- Chez le patient en prévention secondaire la réduction du risque cardiovasculaire lié à l'ezétimibe est en cours d'évaluation par l'étude IMPROVE-IT.
- Concernant les effets secondaires, l'atteinte hépatique et la myopathie sont rares en monothérapie, plus fréquents en association avec des statines. Le niveau d'élévation est en général modéré. Il convient de suivre ces paramètres lors de l'introduction de l'ezétimibe.

1. Baigent C et al. SHARP study. Lancet. 2011;377:2181-92

Question 3

Malgré

1	Repa
2	Ajout
3	Ajout
4	Ajout
5	Ajout

- L'acide nicotinique (niacine ou vitamine B3) diminue l'absorption d'acides gras par le foie et la production de VLDL par ce dernier.
- Il possède multiples effets sur le métabolisme lipidique :
  - Diminution des LDL de 15-28%
  - Diminution des triglycérides de 20-40%
  - Augmentation des HDL de 25%
- Les études cliniques[1,2] n'ont pas mis en évidence de bénéfice sur les évènements cardiovasculaires quand la niacin est rajoutée aux statines.
- Par contre la tolérance clinique est mauvaise (flush cutané) et on retrouve un excès d'évènements indésirables[2] notamment des complications diabétiques et infectieuses

1. AIM-HIGH Study, N Engl J Med 2011;365:2255-67.
2. HPS-2 THRIVE study, not yet published.

Question 3

Malgré

1	Repa
2	Ajout
3	Ajout
4	Ajout
5	Ajout

- Le gemfibrozil est une fibrate. Ces médicaments agissent via des facteurs de transcription qui régulent le métabolisme lipidique.
  Ils permettent une diminution des LDL, une diminution des triglycérides jusqu'à 50% ainsi qu'une augmentation des HDL de 5-15%.
- Le gemfibrozil est associé à une augmentation de 15x du risque de myopathie en association avec les statines, et cette combinaison est déconseillée.
- Les autres fibrates (fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate) peuvent être associés aux statines.
- L'effet additionnel des fibrates sur les évènements cardiovasculaires reste incertain, les études ayant des résultats contradictoires[1,2].

1. Jun M et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1875-84
2. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.

Question 4

Quelles mesures non pharmacologiques permettraient de diminuer le taux LDL chez notre patient?

1	Remplacer les acides gras saturés par des acides gras mono-insaturés.	
2	Remplacer les acides gras saturés par des acides gras de type Omega-6.	
3	Supplémentation par des acides gras de type Omega-3.	
4	Perte de poids	
5	Diminuer la consommation d'alcool	
6	Pratiquer une activité physique régulière	

Question 4

Quelles mesures non pharmacologiques permettraient de diminuer le taux LDL chez notre patient?

1	Remplacer les acides gras saturés par des acides gras mono-insaturés.	✓
2	Remplacer les acides gras saturés par des acides gras de type Omega-6.	✓
3	Supplémentation par des acides gras de type Omega-3.	
4	Perte de poids	✓
5	Diminuer la consommation d'alcool	
6	Pratiquer une activité physique régulière	✓

Take Home Messages

- Sont considérés d'emblée à TRES HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE les patients avec maladie cardiovasculaire connue, diabétiques avec ≥ 1 FRCV et/ou atteinte d'organe cible, insuffisants rénaux sévères ou avec un risque de mortalité CV à 10 ans estimée à ≥ 10% selon le système SCORE.
- La valeur cible de LDL pour les patients à très haut risque est < 1.8 mmol/l ou, si pas atteignable, au moins une diminution de 50% du taux de base.
- Actuellement, en raison du manque d'évidence scientifique, il n'est pas recommandé de viser une valeur cible de HDL ou de triglycérides.
- Afin d'atteindre ces cibles, certaines mesures hygiéno-diététiques ont montré une efficacité

Take Home Messages

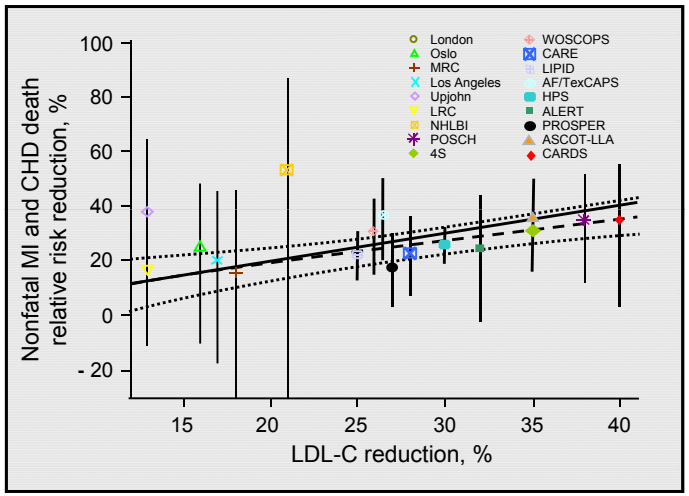
- Une statine titrée à la dose maximale tolérable pour atteindre la cible de LDL est le traitement médicamenteux de première intention.
- Seul l'atorvastatine ≥ 20mg ou la rosuvastatine ≥ 10mg permet de diminuer le taux de LDL de > 40%.
- Si la cible thérapeutique de LDL n'est pas atteinte malgré la dose maximale tolérable de statine, un traitement supplémentaire par ézétimibe en première intention est recommandée.
- Malgré des effets bénéfiques parfois importants sur les valeurs lipidiques, les autres traitements (acide nicotinique, fibrates, séquestrant d'acides biliaires) n'ont pas montré de bénéfice sur les évènements cardiovasculaires quand on les rajoute au traitement de statines.

Question 4

1	Remp… insatu…
2	Remp… omeg…
3	Suppl…
4	Perte…
5	Dimin…
6	Pratiq…

- Les acides gras polyinsaturés de type **OMEGA-3** n'ont pas d'effet réducteur sur le cholestérol LDL ou HDL.
- Leur supplémentation à des doses de 2-3g/j permet une diminution de 25-30% du taux des triglycérides.
- Paradoxalement, à dose plus forte (>3g/j) ils peuvent augmenter le taux de LDL.
- La perte pondérale permet de diminuer le taux de LDL mais de façon faible. Chez les obèses, il faut perdre 10 Kg pour diminuer le taux de LDL de 0,2 mmol/l. Cependant, le perte pondérale reste un élément important pour diminuer le risque cardiovasculaire global, notamment via la prévention du diabète de type 2.
- L'alcool ne semble pas avoir d'effet sur le taux de LDL. Une consommation excessive (>30g/j) peut augmenter le taux de triglycérides. Une consommation modérée (<30g/j) augmente le taux de HDL
- L'exercice physique régulier a un effet direct sur le cholestérol, surtout en augmentant le HDL (jusqu'a 0,15mmol/l pour une activité de 25-30Km de marche rapide par semaine) mais également sur le LDL via la perte pondérale.

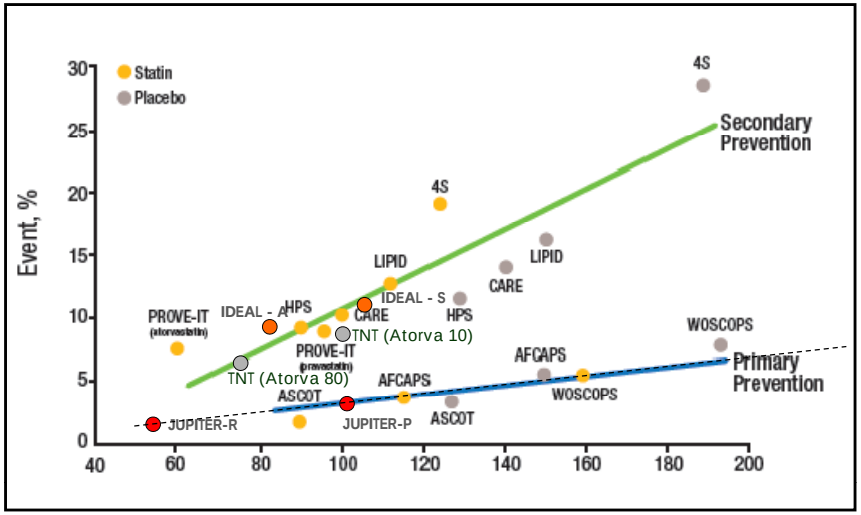
Lowering LDL-C by any Interventions Reduced the Risk for CHD



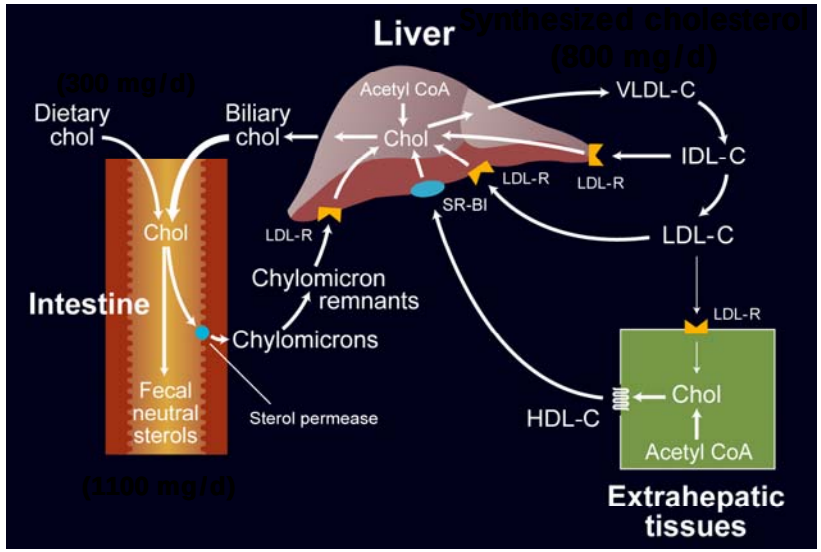
Interventions:
- Statins
- Diet
- Surgery
- Bile acid sequestrants

Adapted *JACC* 2005;46:1855

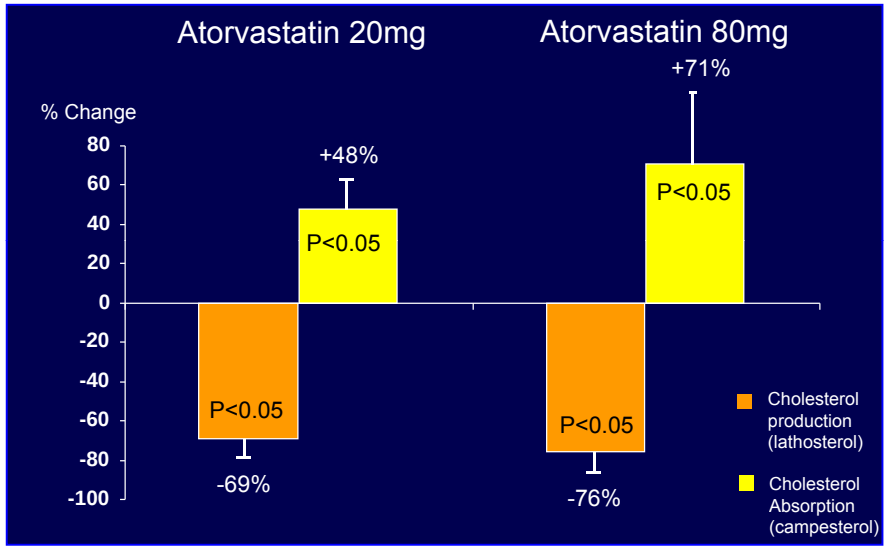
Statins reduce CV events in primary and secondary prevention



Cholesterol transport

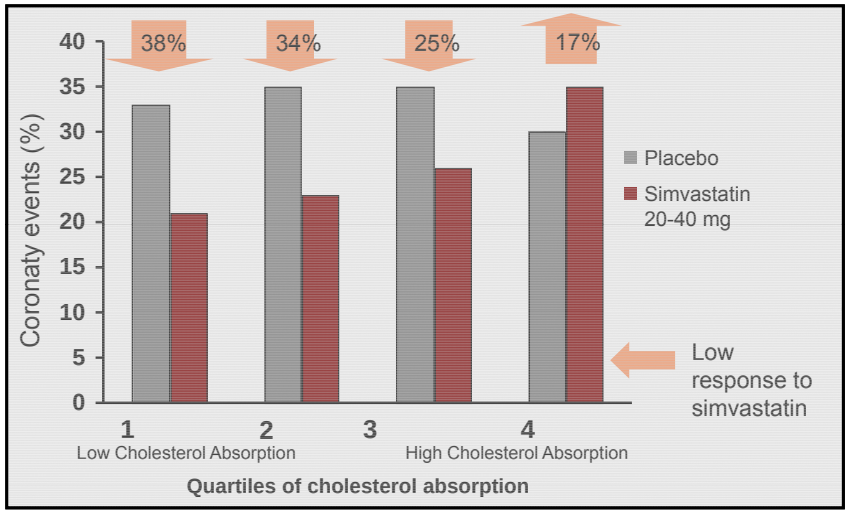


Cholesterol compensation: Statin reduces cholesterol synthesis and raises cholesterol absorption



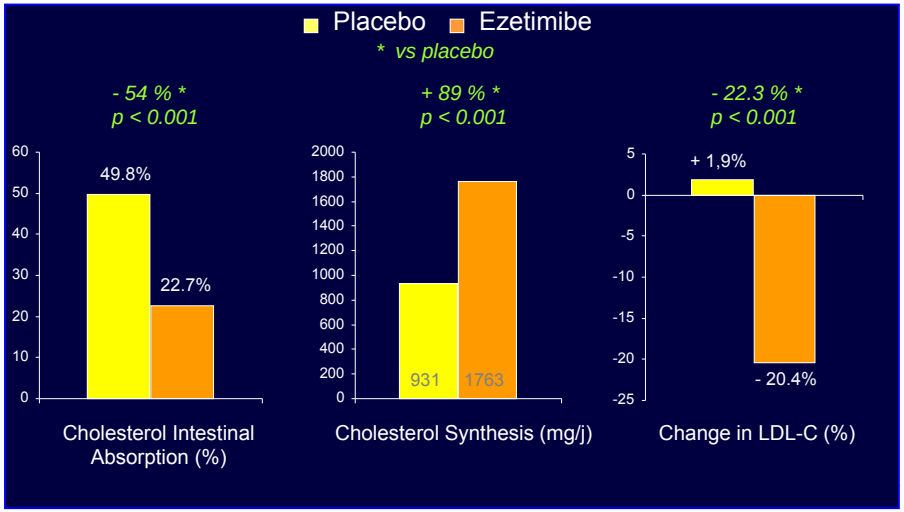
J Lipid Res 2007;48:1746

Statin response – cholesterol absorption and risk of CVD event



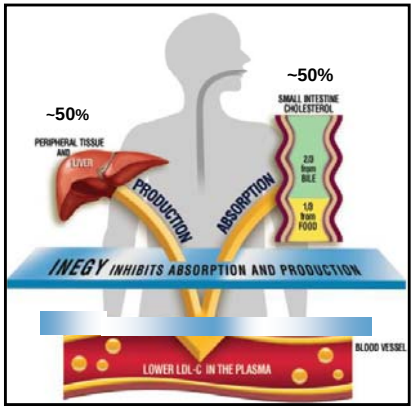
Scandinavian Simvastatin Survival Study *BMJ* 1998;316:1127

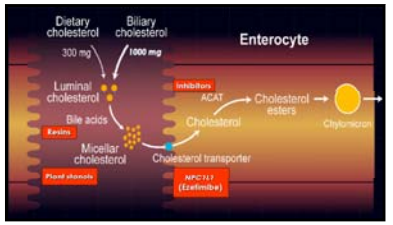
Cholesterol compensation: Ezetimibe reduces cholesterol absorption and raises cholesterol synthesis



Circulation 2002;106:1943

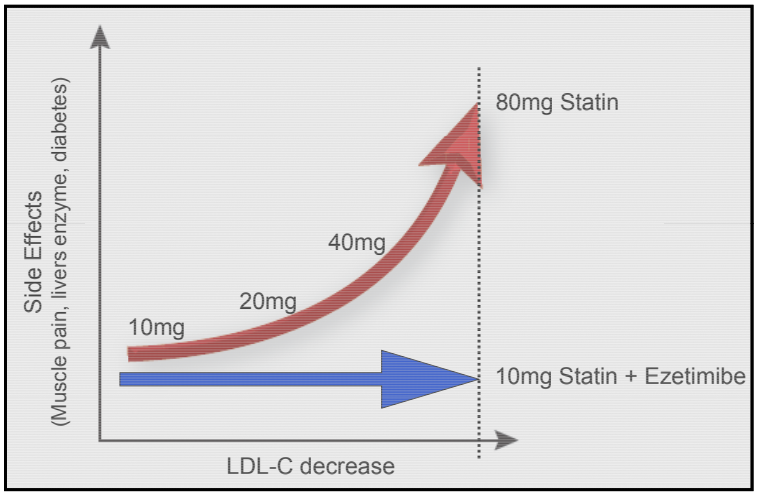
Counter-regulation of cholesterol absorption and synthesis



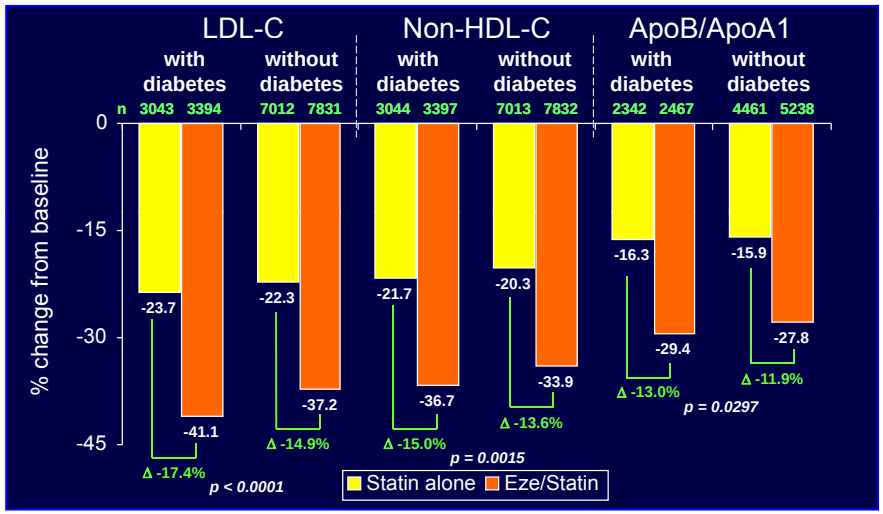


	Statin[II]	Ezetimibe[II]	Statin + Ezetimibe
Cholesterol synthesis in liver	↓	↑	↓
Cholesterol absorption in intestine	↑	↓	↓

Rational for dual inhibition



Pooled-analysis of 27 clinical trials comparing the efficacy of Eze/Statin vs Statin therapies in patients with and without diabetes



Diab Obes Metab 2011;13:615

A practical approach to reach LDL-C goal

ESC pocket guidelines 2011:

Table Percentage reduction of LDL-C requested to achieve goals as a function of the starting value

STARTING LDL-C		% REDUCTION TO REACH LDL-C		
mmol/L	~mg/dL	<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.5 mmol/ (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2–6.2	200–240	65–70	50–60	40–55
4.4–5.2	170–200	60–65	40–50	30–45
3.9–4.4	150–170	55–60	35–40	25–30
3.4–3.9	130–150	45–55	25–35	10–25
2.9–3.4	110–130	35–45	10–25	<10
2.3–2.9	90–110	22–35	<10	–
1.8–2.3	70–90	<22	–	–

attainable with statin + ezetimibe

attainable with statin monotherapy

smig service de médecine interne générale

Service de Cardiologie

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève

1559 2009 450 ans UNIVERSITÉ DE GENÈVE