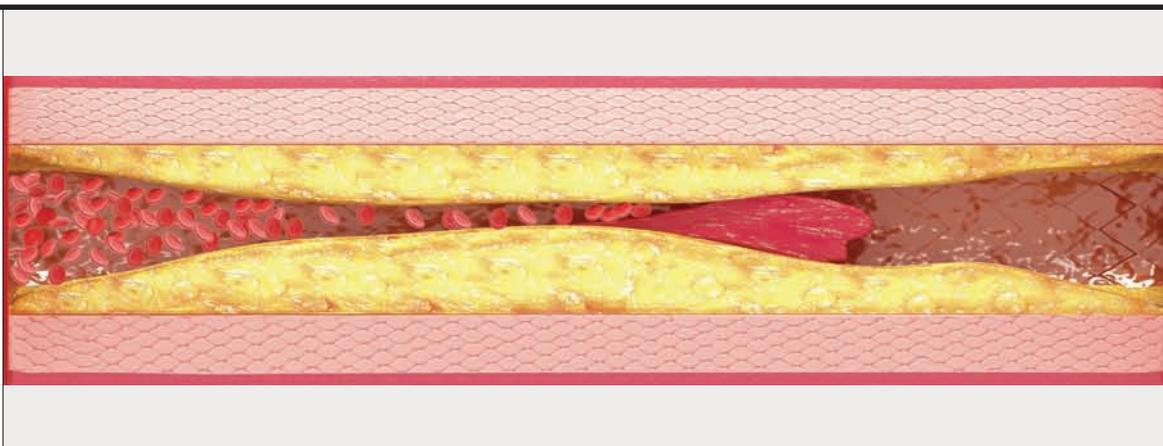


CONSENSUS RELATIF À LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES DE L'ADULTE*

GRUPE DE TRAVAIL COMMISSIONNÉ PAR LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE (SFE), LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE (SFD), LA NOUVELLE SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ATHÉROSCLEROSE (NSFA)

* Une version en langue anglaise de ce document est co-publiée par *Diabetes & Metabolism* ainsi que par les *Annales d'endocrinologie*.
** Une cotation des recommandations a été effectuée en reprenant le principe de notation de la Haute Autorité de santé de A à C pour la force de la recommandation de niveau décroissant, et de 1 à 3 pour l'évaluation de la qualité de la littérature sur laquelle elle est adossée (v. [tableau p. 736](#)).



© PIXOLOGICSTUDIO/SCIENCE PHOTO LIBRARY / BSIP

La plupart des dyslipidémies accroissent le risque de complications cardiovasculaires ischémiques. Leur traitement est susceptible de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. Il existe donc un vaste consensus international conduisant à promouvoir leur traitement, mais avec des nuances sur la manière de procéder. Les précédentes recommandations françaises relatives au traitement des dyslipidémies datent de 10 ans, ne sont plus à jour et ont été retirées. Les variations subtiles et évolutives entre les recommandations des sociétés européennes (EAS-ESC),¹⁻³ de la Société internationale d'athérosclérose (IAS),⁴ de structures nationales issues des États-Unis (AHA-ACC)^{5,6} ou de Grande-Bretagne (NICE),⁷ font qu'un consensus actualisé à la lumière des derniers résultats des essais cliniques était devenu nécessaire pour les praticiens. Une synthèse qui intègre à la fois des éléments des recommandations américaines et des recommandations européennes a été générée. Dans un souci de simplicité, un document condensé est présenté ; le lecteur pourra se reporter aux documents sources essentiels, *via* les références sélectionnées par les membres du groupe de travail. Ce consensus concerne la population générale et n'aborde pas en détail les hypercholestérolémies familiales⁸⁻¹⁰ et les dyslipidémies diabétiques.^{11,12} Ce texte correspond à l'opinion du groupe de travail, validée par des relecteurs externes issus des trois sociétés impliquées, s'appuyant sur les données de la littérature disponibles jusqu'en 2016**. **Groupe de travail SFE SFD NSFA**

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

**GROUPE DE TRAVAIL COMMISSIONNÉ PAR LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE (SFE), LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE (SFD),
LA NOUVELLE SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ATHÉROSCLÉROSE (NSFA)**

GROUPE DE TRAVAIL

Sophie Béliard : service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, CHU hôpital de la Conception, 13009 Marseille.
Fabrice Bonnet : service d'endocrinologie-diabétologie, CHU de Rennes, université de Rennes-1, Inserm U1018, Rennes.
Béatrice Bouhanick : service d'HTA et thérapeutique, CHU Rangueil, pôle CVM, université de Toulouse-3, 31059 Toulouse.
Sybil Charrière : fédération d'endocrinologie, groupe hospitalier Est, Hospices civils de Lyon, université de Lyon 1, Inserm UMR 1060 CarMeN, 69003 Lyon.
Bertrand Cariou : clinique d'endocrinologie, Institut du thorax, CHU de Nantes, Inserm UMR 1087, université de Nantes, 44000 Nantes.
Vincent Durlach : pôle thoracique cardio-vasculaire et neurologique, hôpital Robert-Debré, 51092 Reims
Philippe Moulin : fédération d'endocrinologie, groupe hospitalier Est, Hospices civils de Lyon, Université de Lyon-1, Inserm UMR 1060 CarMeN, 69003 Lyon.
René Valéro : service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, CHU hôpital de la Conception, 13009 Marseille.
Bruno Vergès : service endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU de Dijon, université de Bourgogne Franche-Comté, Inserm LNC UMR866, 21000 Dijon.

GROUPE DE RELECTURE

Franck Boccara, Paris, Nouvelle Société française d'athérosclérose.
Michel Farnier, Dijon, Nouvelle Société française d'athérosclérose.
Bruno Feve, Paris, Société française d'endocrinologie.
Pierre Gourdy, Toulouse, Société française d'endocrinologie.
Bruno Guerci, Nancy, Société francophone du diabète.
Michel Krempf, Nantes, Société francophone du diabète.



AUTEUR CORRESPONDANT

Philippe Moulin
Fédération d'endocrinologie, hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, groupe hospitalier Est, 69003 Lyon, France.
philippe.moulin@chu-lyon.fr

CONFLITS D'INTÉRÊTS DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Les participants déclarent avoir eu des activités ayant conduit à des rémunérations ou des crédits de recherche (conférences, essais cliniques ou subventions de recherche) au cours des années 2012-2016.

S. Béliard : Aegerion, Amgen, ISIS, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
F. Bonnet : AMGEN, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Coca-Cola, ISA, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.
B. Bouhanick : AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.
É. Bruckert : Aegerion, AMGEN, Chiesi, Danone, Genfit, Ionis-pharmaceuticals, Isis, MSD, Lilly, Regeneron, Rottapharm-MEDA, Sanofi, Unilever.
B. Cariou : Amgen, AstraZeneca, Genfit, Janssen, Eli-Lilly, Novartis, MSD, Novo Nordisk, Pierre Fabre, Regeneron, Sanofi, Takeda.
S. Charrière : AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
V. Durlach : AstraZeneca, Amgen, Bioprojet, Sanofi.
P. Moulin : Aegerion, Akcea/ionis, Amgen, AMT, AstraZeneca/Bristol Myers Squibb, Chiesi, Jansen, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Olympus, Pierre Fabre, Regeneron, Unicare, Sanofi, Servier.
R. Valéro : Amgen, AstraZeneca, Chiesi, Danone, ISIS, Janssen, Lesieur, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Unilever.
B. Vergès : AstraZeneca/Bristol Myers Squibb, Bayer Pharma, Janssen, MSD, Novartis Pharma, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi, Servier, Takeda.

CONFLITS D'INTÉRÊTS DES MEMBRES DU GROUPE DE RELECTURE

Les participants déclarent avoir eu des activités ayant conduit à des rémunérations ou des crédits de recherche (conférences, essais cliniques ou subventions de recherche) au cours des années 2012-2016.

F. Boccara : Amgen, BMS, Jansen, MSD, Regeneron, Sanofi, Gilead, Viiv Healthcare.
M. Farnier : Abbott/Mylan, Akcea/ionis, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Kowa, Merck and Co, Pfizer, Roche, Sanofi/Regeneron, Servier.
B. Feve : AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Sanofi Aventis, GlaxoSmithKline, Novartis, NovoJansen, MSD, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Janssen, Intarcia, Metacure, Pfizer, MSD, Roche Diagnostic, Medtronic, Menarini Diagnostic, Abbott, Vitalaire, Dinno Santé, Orkyn Sanofi, Viiv Healthcare.
P. Gourdy : AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Merck Sharpe & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pierre Fabre, Sanofi, Servier, Takeda.
B. Guerci : Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dinno Santé, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, GlaxoSmithKline, Medtronic, Menarini Diagnostic, Metacure, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Orkyn, Pfizer, Roche Diagnostic, Sanofi Aventis, Vitalaire.
M. Krempf : AstraZeneca, AMGEN, Boehringer Ingelheim, Danone, Eli Lilly, Ionis pharmaceuticals, Janssen, Menarini Diagnostic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Unilever.

Évaluation initiale

Identification d'une dyslipidémie secondaire

Il convient d'éliminer une dyslipidémie secondaire en recherchant les pathologies et les traitements pouvant générer des hyperlipidémies. Cela conduit à vérifier au besoin la thyroïdémie (TSH), la glycémie, la protéinurie à la bandelette urinaire, et la créatininémie. L'hypothyroïdie et les cholestases peuvent induire une hypercholestérolémie, le contexte des cholestases est généralement évocateur. Les syndromes néphrotiques sont une cause d'hyperlipidémie mixte intense. Les diabètes, le syndrome métabolique, l'insuffisance rénale ainsi qu'une consommation d'alcool excessive génèrent fréquemment des hypertriglycéridémies. Les principaux traitements augmentant le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol et/ou les triglycérides) sont la ciclosporine, les rétinoïdes, les corticoïdes, l'éthinylestradiol par voie orale ainsi que certains antirétroviraux, neuroleptiques et certaines thérapies ciblées en oncologie.

Estimation du risque cardiovasculaire

La prise en compte du niveau de risque cardiovasculaire (CV) d'un sujet est nécessaire pour ajuster l'intensité des mesures de prévention primaire (avant la survenue d'une complication athéro-thrombotique). En effet, le rapport bénéfice/risque du traitement ainsi que son efficacité (nombre de personnes à traiter pour éviter une complication ischémique) dépendent de l'amplitude du bénéfice escompté. Celui-ci découle du niveau de risque absolu de la personne concernée. Les multiples modèles de calcul de risque s'appliquent au risque multifactoriel en population générale mais pas aux dyslipidémies primitives monogéniques comme l'hypercholestérolémie familiale pour laquelle le niveau de risque est sous-estimé par les modèles

généraux. Des modèles de calcul de risque spécifiques aux patients diabétiques sont également disponibles.¹³⁻¹⁵

Concrètement le groupe de travail préconise une évaluation du risque en population générale fondée sur les tables SCORE qui estiment le risque de décès cardiovasculaire ischémique à 10 ans (adaptées aux pays européens à bas risque dont la France et prenant en compte le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité [HDL-cholestérol].¹⁶ En cas de non-accessibilité à ces tables, le groupe de travail suggère de façon pragmatique de décomposer les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels comme méthode de substitution (risque CV faible : 0-1 facteur de risque CV ; risque intermédiaire : 2 facteurs de risque CV ; risque CV élevé ≥ 3 facteurs de risque CV).

Facteurs et marqueurs de risque

Les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs à prendre en compte chez un sujet dyslipidémique sont (tableau 1) : l'âge et le sexe, les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (apparentés du premier degré), la consommation de tabac, une hypertension artérielle, une diminution du HDL-cholestérol, l'existence d'un diabète, une insuffisance rénale chronique sévère à modérée. Ils participent à l'estimation du risque et aux prises de décision de traiter.

Bilan lipidique

La réalisation d'un bilan lipidique est nécessaire lors de l'évaluation initiale pour disposer d'une appréciation du niveau de risque individuel, puis lors du suivi pour estimer l'efficacité du traitement, s'assurer de l'observance, motiver les patients à propos des mesures hygiéno-diététiques et guider l'intensification éventuelle du traitement (A1). Il est possible d'effectuer un bilan lipidique non à jeun lorsque le praticien l'estime nécessaire en situation de dépistage, chez une personne âgée >>>

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE MAJEURS À CONSIDÉRER CHEZ UN SUJET DYSLIPIDÉMIQUE

Facteurs de risque cardiovasculaire

Âge (homme ≥ 50 ans et femme ≥ 60 ans)
Antécédents familiaux cardiovasculaires ischémiques (homme ≤ 55 ans et femme ≤ 60 ans)
Tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans
Hypertension artérielle
HDL-cholestérol $\leq 0,40$ g/L ($\leq 1,0$ mmol/L)
Diabète de type 2 ou diabète de type 1 de plus de 15 ans d'évolution
Insuffisance rénale (DFG < 45 mL/min, < 60 mL/min chez un adulte jeune*)

Tableau 1. *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.

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

INDICATION DU DOSAGE DE LA LIPOPROTÉINE (a)

Risque cardiovasculaire ischémique intermédiaire ou élevé avec :

- antécédents cardiovasculaires personnels précoces
- complications cardiovasculaires ischémiques récurrentes malgré un traitement efficace par statines
- contexte familial d'hypercholestérolémie (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)
- histoire familiale d'élévation de la lipoprotéine (a)

Tableau 2. Adapté des réf. 1, 5, 20.

ou dans les suites d'un syndrome coronaire aigu.¹⁷ La fiabilité de l'estimation du LDL-cholestérol est d'autant plus affectée qu'il existe une hypertriglycéridémie post-prandiale. 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 et doit donc être conservé dans l'estimation du risque cardiovasculaire (A1).¹⁸

Même si aucun essai clinique en double aveugle n'a été conçu à grande échelle avec une stratégie de titration d'un traitement hypolipémiant pour atteindre une cible de LDL-cholestérol, 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 (C3). Le dosage du cholestérol non lié aux HDL (cholestérol total - HDL-cholestérol) peut être utilisé en situation d'hypertriglycéridémie, il prend en compte les remnants et s'affranchit du dosage du LDL-cholestérol, son interprétation se situe 0,3 g/L (0,77 mmol/L) au-dessus des repères usuels employés pour le LDL-cholestérol (B2).¹⁹ Le dosage de la concentration plasmatique de l'apolipoprotéine B (Apo B) n'apporte pas d'avantage substantiel dans l'estimation du risque cardiovasculaire (B2). Son principal intérêt clinique se limite au diagnostic étiologique des hyperlipidémies mixtes pour différencier les hyperlipidémies combinées familiales avec les dysbétalipoprotéïnémies lors desquelles l'Apo B n'est pas élevée.

Le dosage de la lipoprotéine (a) [Lp(a)] ne doit pas être réalisé de façon systématique, il s'agit d'un cofacteur de risque lors des hypercholestérolémies familiales et des états athéro-thrombotiques inexpliqués. Les indications de dosage sont restreintes (B2) [tableau 2].²⁰

Intérêt et limites des autres marqueurs de risque

L'intérêt du dosage d'autres marqueurs de risque complémentaires pour préciser le risque d'un sujet dyslipidémique reste débattu.

Marqueurs biologiques. Ainsi, le dosage des concentrations plasmatiques du fibrinogène, de la protéine C-réactive ultrasensible (CRP-us),²¹ de l'homocystéine, de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2),²² des lipoparticules (telles que la LpA1), l'identification de LDL petites et denses et de la microalbuminurie (en dehors du diabète et de l'hypertension artérielle) n'apportent pas de valeur prédictive additionnelle suffisante chez un sujet dyslipidémique.

Génotypage. Lors des hyperlipidémies primitives (génétiques), le génotypage des patients dans des centres experts permet de caractériser la pathologie en cause (recherche de variants génétiques : LDLR, APOB, PCSK9, APOE, LPL,...). Prochainement, il pourra éventuellement conditionner l'accès à des traitements spécifiques. En revanche, actuellement, l'étude des nombreux polymorphismes génétiques associés au risque cardiovasculaire ne permet pas d'améliorer notablement la prédiction de ce risque. La prise en compte des antécédents familiaux a un effet intégrateur plus pertinent à l'heure actuelle.^{23,24}

Explorations fonctionnelles. En situation de risque intermédiaire, la prise en compte de marqueurs de risque complémentaires témoignant d'un athérome infraclinique prématuré peut permettre de reclasser les sujets dans la catégorie à risque élevé ou faible.

– **Épreuve d'effort.** Elle n'a pas sa place dans l'estimation du risque cardiovasculaire en population générale asymptomatique. Ses indications relèvent, dans le cadre de modalités débattues, de la surveillance de malades à risque élevé ou très élevé ayant, soit une séméiologie suspecte d'insuffisance coronaire, des anomalies électriques suspectes à l'électrocardiogramme de base, soit une probabilité particulièrement élevée d'ischémie myocardique silencieuse tels que certains sous-groupes de diabétiques. La réalisation d'une épreuve d'effort est également indiquée dans le cadre de la reprise d'une activité physique soutenue chez des sujets sédentaires ayant un risque cardiovasculaire élevé.

– **Scintigraphie myocardique, échographie cardiaque d'effort, échographie sous dobutamine.** Ces explorations, outre le caractère irradiant et onéreux de la scintigraphie, ne constituent pas des examens de première ligne destinés à stratifier le risque cardiovasculaire *via* le repérage d'une insuffisance coronaire infraclinique chez un malade à risque dyslipidémique et silencieux.²⁵

– **Explorations fonctionnelles vasculaires.** La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale dont l'accélération témoigne d'une rigidité artérielle a une valeur ajoutée insuffisante en termes de reclassement du risque cardiovasculaire chez les sujets dyslipidémiques normotendus alors qu'elle a pu être considérée comme pertinente chez les hypertendus (B2).²⁶ La recherche d'une dysfonction endothéliale relève de la recherche clinique du fait de sa difficulté et sa variabilité.

La mesure systématique de l'index de pression systolique (IPS) chez des sujets dyslipidémiques à risque faible à intermédiaire conduit à un taux de reclassement du risque cardiovasculaire insuffisant.^{27,28} La mesure de l'IPS apporte un complément lors d'un Doppler dans le cadre d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs mais ne paraît pas recommandée chez un sujet dyslipidémique à risque en l'absence de suspicion clinique d'artériopathie oblitérante (B3).

Imagerie.

– **Échographie carotidienne.** La mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, intéressante en recherche

clinique comme marqueur intégrateur de risque, a une valeur prédictive insuffisante en pratique clinique pour ajuster la prédiction des événements cardiovasculaires. De surcroît, la variabilité de sa mesure selon l'acquisition et le logiciel employé handicape la comparaison de deux examens distincts.^{21, 29} La capacité de reclassement du risque ischémique est limitée. Son utilisation en pratique clinique n'est pas recommandée (B2). En revanche, la recherche de plaques carotidiennes significatives peut constituer un outil intégrateur prédictif et l'occasion de dépister des sténoses serrées.^{30, 31} Néanmoins ces dernières sont rares et surviennent le plus souvent dans un contexte de haut risque cardiovasculaire et/ou d'atteinte polyvasculaire avérée. Le groupe de travail préconise l'échographie carotidienne avec recherche de plaques lorsque l'accès à un scanner multibarettes équipé pour la mesure du score calcique coronaire n'est pas possible chez les malades à risque intermédiaire (B2).

– *Score calcique coronaire*. La quantification des calcifications coronaires lors d'une tomodensitométrie sans injection est une méthode peu irradiante. Une valeur très élevée témoigne d'une charge importante en plaques athéromateuses calcifiées et sous-entend la présence de

plaques non calcifiées multiples (sténosantes ou non) correspondant à un niveau de risque qui peut être équivalent à celui observé en prévention secondaire (A1). Les résultats doivent être interprétés à la fois en valeur absolue (risque individuel immédiat très élevé lorsque le score dépasse 300-400 UA) et également en valeur relative par rapport au score d'une population similaire pour apprécier le surcroît de risque relatif (score calcique > 75^e percentile pour l'âge et le sexe).³² Un score nul a une forte valeur prédictive négative. Le taux de reclassement est élevé en situation de risque intermédiaire.²³ Son utilisation pourrait être efficiente pour moduler les mesures de prévention cardiovasculaire en situation de risque intermédiaire.³³ Le groupe de travail propose son utilisation dans cette situation particulière (B2).

– *Angiotomodensitométrie coronaire*. Elle n'est pas indiquée chez un malade dyslipidémique asymptomatique pour apprécier un athérome coronarien infraclinique en dehors de circonstances exceptionnelles (C2). En revanche, chez un sujet suspect de maladie coronaire stable et à risque intermédiaire, celle-ci peut être réalisée (B1). Un test fonctionnel à la recherche d'une ischémie myocardique est généralement privilégié (A1).³⁴ 

Approche diététique

Globalement, des mesures diététiques sont à mettre en place systématiquement en prévention secondaire et en prévention primaire, dès lors que le LDL-cholestérol dépasse 1,3 g/L ([3,34 mmol/L], médiane des adultes français) ou lorsque la triglycéridémie est supérieure à 1,5 g/L ([1,7 mmol/L], [90^e percentile]) (A1).

Une modification individualisée du style de vie combinant activité physique, apports alimentaires encadrés visant l'équilibre nutritionnel et pas systématiquement une perte de poids³⁵ pourrait avoir un impact sur le risque cardiovasculaire à long terme.^{36, 37} Ce sont les recommandations consistant à mettre en place une diététique de type méditerranéen avec consommation d'huile d'olive et de fruits à coque (noix, noisettes, amandes 30 g/j) qui ont le niveau de preuve le plus élevé actuellement (A1).³⁸

Recommandations nutritionnelles générales de prévention cardiovasculaire

Apports lipidiques

L'apport lipidique total recommandé est compris entre 25-35 % des apports caloriques totaux chez l'adulte (A2). Les acides gras saturés majorent le LDL-cholestérol et l'apport journalier ne devrait pas dépasser 8 à 10 % de la

ration énergétique ;^{39, 40} ils doivent être substitués par l'acide oléique et des acides gras polyinsaturés (A1).⁴¹

Les acides gras insaturés « trans » favorisent l'augmentation du LDL-cholestérol et la diminution du HDL-cholestérol. Leur apport doit être aussi faible que possible en ce qui concerne ceux d'origine industrielle, inférieur à 1 %.⁴²

Les acides gras mono-insaturés ont un effet favorable sur le LDL-cholestérol en substitution des acides gras saturés. Plusieurs études relatives aux diètes méditerranéennes suggèrent un effet bénéfique de la consommation d'huile d'olive sur la prévention des événements cardiovasculaires : des apports de l'ordre de 15 % des apports énergétiques totaux sont préconisés (A1).^{1, 43}

Les acides gras polyinsaturés abaissent le LDL-cholestérol et dans une moindre mesure le HDL-cholestérol quand ils remplacent les acides gras saturés. Apportés en excès sous forme d'huile végétale (acides gras n-6 [AG n-6]), ils déséquilibrent la balance des apports AGn-3/AGn-6. Il est souhaitable que la ration soit accrue au détriment des acides gras saturés mais ne dépasse pas 10 % de l'apport énergétique total (A2).⁴⁴

Le niveau de preuve pour supplémenter en acide alpha linoléique (ALA) et/ou en acides gras à longue chaîne n-3 (acide éicosapentaénoïque [EPA], acide 

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

docosahexaénoïque [DHA]) au-delà des apports nutritionnels conseillés (ANC) s'avère très limité, à la suite de plusieurs essais randomisés récents successivement négatifs.⁴⁵ Le groupe de travail ne préconise pas le recours à des suppléments alimentaires dès lors que les besoins (ANC) sont couverts par une alimentation diversifiée incluant du poisson (B1).

Une réduction des apports d'aliments riches en cholestérol a un impact inconstant sur le LDL-cholestérol, moindre que celui obtenu par la modulation de la composition des acides gras. Une modération à moins de 300 mg/j est une mesure de bon sens néanmoins recommandée en particulier lors d'apports mixtes riches en acides gras saturés, cholestérol et chlorure de sodium (charcuterie) (B2).³⁹

Apport en fibres

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 (2 portions) et de légumes (3 portions) chaque jour (A2).^{46,47} Des apports élevés en fruits ou jus de fruits peuvent majorer les hypertriglycéridémies.

Consommation d'alcool

Dès lors qu'elle se situe à des niveaux de consommation faibles à modérés (0,5 à 2 U/j [1 U = équivalent 10 g d'alcool pur]), la consommation d'alcool n'est pas déconseillée dans une perspective de prévention cardiovasculaire compte tenu de l'association établie avec un abaissement modéré de ce risque.⁴⁸ Cependant cette relation n'a pas fait la preuve d'une causalité, elle est indépendante du type d'alcool ingéré et les méta-analyses des études observationnelles ne montrent pas de baisse significative de la mortalité cardiovasculaire.⁴⁹

Compléments alimentaires

Phytostérols

Leur utilisation reste discutée du fait de l'absence d'étude d'intervention portant sur les événements cardiovasculaires.⁵⁰ À dose efficace, 2 g/j, ils abaissent de 10 % le LDL-cholestérol.⁵¹ Il n'y a pas de consensus au sein du groupe de travail sur leur utilisation systématique chez les malades hypercholestérolémiques ou à risque cardiovasculaire (C3).^{52,53}

Levure rouge de riz

Communément appelée levure de riz rouge, il s'agit en fait de lovastatine employée à faible dose, statine de première génération avec un profil de tolérance mal documenté. L'effet hypocholestérolémiant est moins puissant que celui obtenu avec les statines disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et les procédés de production ne sont pas fiabilisés. En l'état actuel le groupe de travail rappelle la mise en garde de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)

et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES),⁵⁴ et ne préconise pas l'usage de ces produits en l'absence de processus de contrôle de qualité suffisant.⁵

Policosanol

Le policosanol n'a pas d'effet hypocholestérolémiant probant selon les dernières études rigoureusement contrôlées. Son utilisation n'est donc pas préconisée.⁵⁶

Influence du mode de vie sur la triglycéridémie

Il est recommandé de privilégier un amaigrissement par le biais de l'activité physique et d'une alimentation hypocalorique équilibrée en cas de surpoids ou d'obésité. L'effet d'une interruption de la consommation d'alcool sera évalué.⁵⁷

La proportion des glucides par rapport à l'apport énergétique total est limitée à moins de 50 %. Les apports de sucres simples de mono- ou disaccharides, et en particulier de fructose, sont diminués à moins de 10 % de la ration énergétique totale. Lors des hypertriglycéridémies, la consommation de boissons sucrées est à déconseiller (sodas, jus de fruits), celle des fruits est à modérer (un par repas). Lorsqu'un effet hypotriglycéridémiant additionnel est recherché par le biais d'une supplémentation par AG n-3 à longue chaîne, ce sont seulement des apports importants considérablement supérieurs aux ANC (≥ 2 g/j) qui ont montré un effet hypotriglycéridémiant (B2).

Une hypertriglycéridémie majeure comporte un risque de pancréatite aiguë, celui-ci est considéré comme modéré pour une triglycéridémie supérieure à 10 g/L (11,3 mmol/L). Le risque est élevé si la triglycéridémie est supérieure à 30 g/L (34 mmol/L). La mise en place d'un jeûne strict jusqu'au retour de la triglycéridémie en zone de sécurité est dès lors une urgence nutritionnelle (A3). Il convient de prendre un avis spécialisé pour complément d'explorations éventuelles et choisir la modalité diététique ultérieure : discussion d'un régime drastiquement hypolipidique *versus* un régime hypocalorique équilibré pauvre en glucides simples. 

Prise en charge des hypercholestérolémies et des dyslipidémies mixtes en prévention primaire

En présence d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote de l'enfant ou de l'adulte, les tables de calcul de risque sont inadaptées car elles n'intègrent pas l'ancienneté de l'exposition à l'hypercholestérolémie et sous-estiment le risque, particulièrement chez les adultes jeunes. Le diagnostic et les indications thérapeutiques relèvent de recommandations spécifiques.⁸⁻¹⁰ Il est conseillé de procéder au dépistage d'une dyslipidémie parmi les apparentés du premier degré lorsque le LDL-cholestérol est supérieur à 1,9 g/L (4,9 mmol/L) chez un cas index pour établir le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Des scores prédictifs clinico-biologiques permettent d'étayer le diagnostic étiologique. Il est nécessaire de référer à un centre spécialisé les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes mal contrôlées ainsi que les enfants.

Recommandations thérapeutiques générales

Des mesures diététiques sont préconisées chez tous les patients sauf ceux ayant un LDL-cholestérol inférieur à 1,3 g/L et un risque cardiovasculaire faible : SCORE < 1 % (A1). 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 (A1).²

En prévention primaire, en population générale, la décision thérapeutique dépend de l'évaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans (tables ou calcul SCORE, cumul de facteurs de risque cardiovasculaire) (A2).

Le traitement médicamenteux de première intention est alors une statine (A1). 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 (B3).⁵⁸

L'efficacité du traitement et l'observance sont surveillées avec un bilan lipidique à 1 et 3 mois puis annuel

lorsque le LDL-cholestérol est à l'objectif et la tolérance clinique satisfaisante. Lors de la phase initiale du traitement, les transaminases et la glycémie sont dosées ; les créatine phosphokinases seulement en cas de point d'appel clinique ou de sujet à risque de complications musculaires (tableau 3).

Objectifs de LDL-cholestérol et risque cardiovasculaire en prévention primaire

Les concentrations de LDL-cholestérol présentées ici sont des seuils de déclenchement ou d'intensification confondus avec la cible à atteindre (fig. 1).

Risque cardiovasculaire faible (selon le calcul SCORE : risque de décès CV à 10 ans < à 1 % ou 0-1 facteur de risque CV [hors diabète])

Globalement, un traitement par statine est rarement justifié lors d'un faible risque cardiovasculaire par manque d'efficacité. Le seuil de déclenchement du taux de LDL-cholestérol se situe à 1,9 g/L (4,9 mmol/L) et un traitement par statine de faible intensité (tableau 4) est en général suffisant (A1). >>>

SITUATIONS À RISQUE MAJORÉ D'EFFETS SECONDAIRES MUSCULAIRES (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
Traitement par médicaments interférant avec le métabolisme des statines (immunosuppresseurs, antirétroviraux)
Hypothyroïdie
Âge supérieur à 75 ans
Origine asiatique
Éthylisme chronique

Tableau 3. Adapté des réf. 1, 5, 57. CPK : créatine phosphokinases ; N : normale.

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

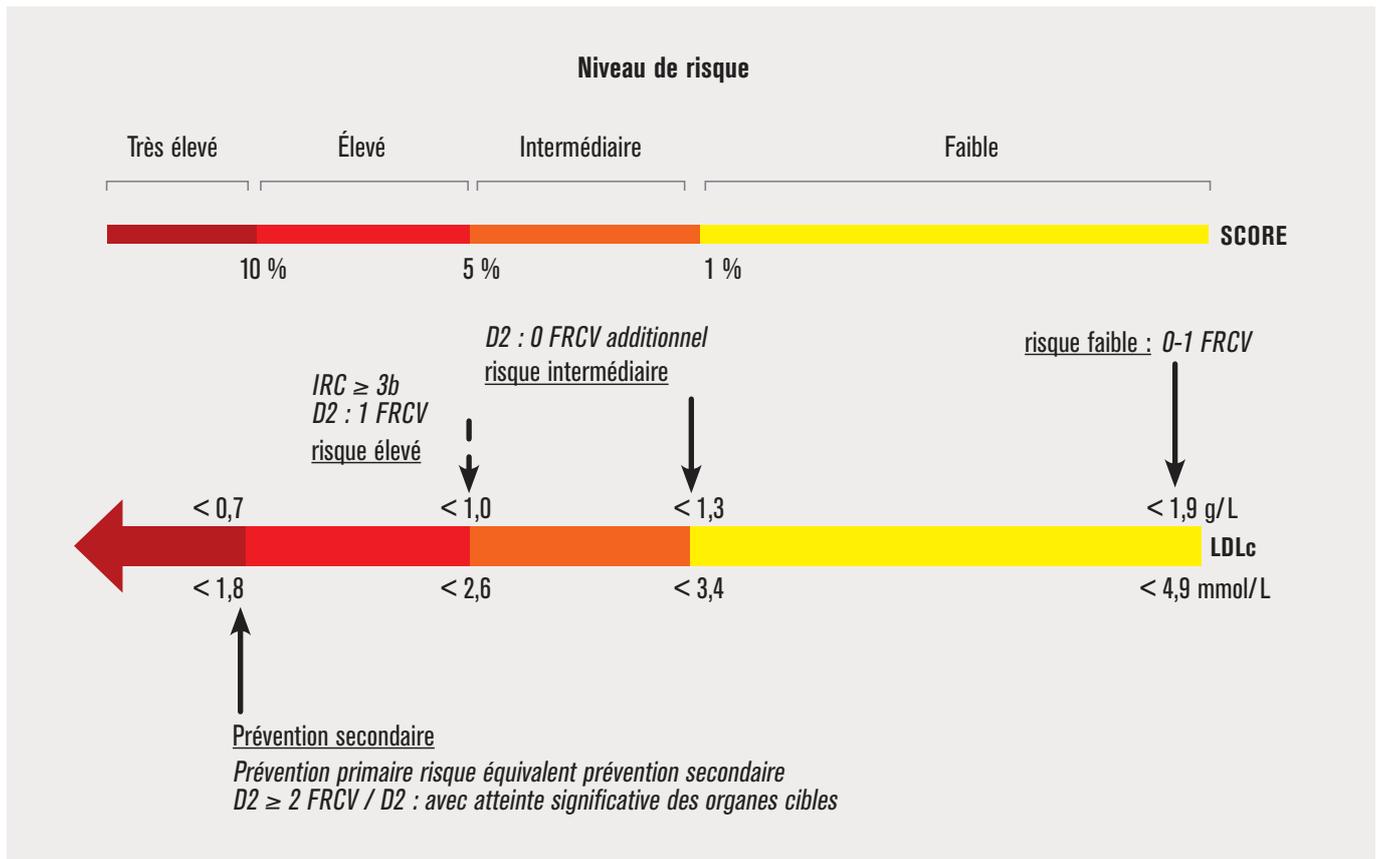


Figure 1. Repères thérapeutiques. D2 : diabète de type 2 ; FRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LDLc : cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité.

Risque cardiovasculaire intermédiaire (risque de décès CV à 10 ans compris entre ≥ 1 et < 5 % ou 2 facteurs de risque CV)

Le seuil de LDL-cholestérol se situe à 1,30 g/L (3,4 mmol/L) (B2). Il concerne également les diabétiques sans facteurs de risque additionnels. Un traitement par statine est habituellement souhaitable dans cette situation.

L'essai clinique HOPE 3 a exploré la situation du risque intermédiaire en prévention primaire (mortalité CV dans le groupe placebo projetée à 10 ans : 5,1 %). Il a montré un bénéfice de la rosuvastatine 10 mg/j sur les événements cardiovasculaires ischémiques majeurs. Le LDL-cholestérol moyen à l'inclusion se situait à 1,27 g/L avec une diminution moyenne du LDL-cholestérol de 0,35 g/L *versus* placebo.^{59, 60}

Cependant cette cible est modulable, la décision finale doit prendre en compte :

- le choix du patient ;
- l'existence d'une maladie associée à un sur-risque cardiovasculaire : une maladie inflammatoire chronique (par exemple polyarthrite rhumatoïde), une radiothérapie incluant le territoire cardiaque, une insuffisance rénale chronique modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min) chez un sujet jeune ;

- l'existence d'un athérome infraclinique plus important que celui attendu pour l'âge (authentifié par des plaques carotides évoluées ou un score calcique élevé) puisqu'il conduit à reclasser la personne dans la catégorie à risque cardiovasculaire élevé.

Risque cardiovasculaire élevé (risque de décès CV à 10 ans ≥ 5 % ou ≥ 3 facteurs de risque CV)

Chez ces patients, l'objectif du traitement en prévention primaire est de maintenir un LDL-cholestérol inférieur à 1,0 g/L (A1). Ils s'agit de la cible la plus souvent recommandée en cas de diabète de type 2, ces patients ayant généralement au moins un facteur de risque cardiovasculaire concomitant, ou de néphropathie sévère (DFG < 30 mL/min).

Des catégories particulières de patients à risque cardiovasculaire très élevé peuvent justifier un objectif plus ambitieux (LDL-cholestérol < 0,7 g/L). Ce groupe restreint comprend les patients ayant un diabète avec atteinte des organes cibles (néphropathie avérée, rétinopathie à partir du stade 2 : préproliférante modérée) ou plus de 2 facteurs de risque cardiovasculaire en plus du diabète (A2). En cas d'hémodialyse ou de greffe >>>

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

NOTION D'INTENSITÉ DE TRAITEMENT PAR STATINE

Traitement par statine à faible intensité	Traitement par statine à intensité modérée	Traitement par statine à forte intensité
Baisse du LDLc < 30 %	Baisse du LDLc < 50 %	Baisse du LDLc > 50 %
Fluvastatine 20 - 40 mg Pravastatine 10 - 20 mg Simvastatine 10 mg	Atorvastatine 10 - 20 mg Fluvastatine 80 mg Pravastatine 40 mg Simvastatine 20 - 40 mg Rosuvastatine 5 - 10 mg	Atorvastatine 40 - 80 mg Rosuvastatine 20 mg

Tableau 4. LDLc : cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité. Adapté de la réf. 5.

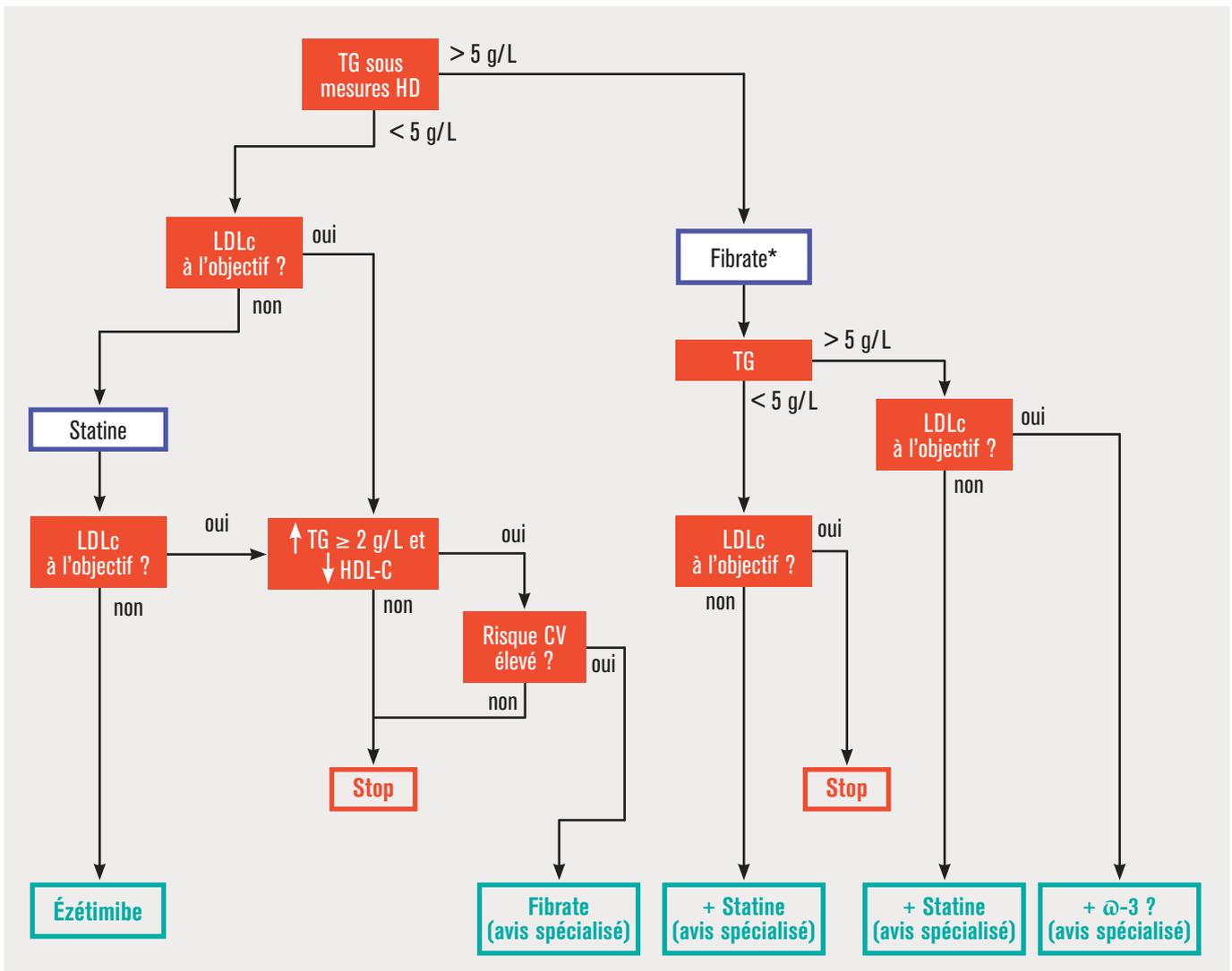


Figure 2. : Conduite à tenir en cas d'hypertriglycéridémie. * Seul le fénofibrate a été employé en association avec une statine lors d'essais cliniques à grande échelle ; l'association gemfibrozil + statine est contre-indiquée. ** Le calcul du LDL-cholestérol ne peut pas être utilisé en cas d'hypertriglycéridémie > 4 g/L. Il faut au besoin employer une méthode de mesure directe ou le dosage de l'apo B ou le calcul du cholestérol non HDL. Apo B : apolipoprotéine B ; CV : cardiovasculaire ; HD : hygiéno-diététiques ; HDLc : cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité ; LDLc : cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité ; LDLc : cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité ; TG : triglycérides.

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

rénale, il n'y a plus d'indication à introduire à ce stade une statine (B2), en revanche il est suggéré de ne pas arrêter une statine qui aurait été introduite préalablement lors de la phase d'insuffisance rénale chronique sévère (C2).

Cas particulier des dyslipidémies mixtes (fig. 1 et 2)

Les données épidémiologiques les plus récentes suggèrent que l'hypertriglycéridémie a une action pro-athérogène indépendante, même en l'absence d'un diabète ou d'un syndrome métabolique.⁶¹⁻⁶³ Cependant, l'athérogénicité des hypertriglycéridémies est globalement moins intense que celle des hypercholestérolémies et le LDL-cholestérol reste la cible prioritaire en termes de prévention cardiovasculaire. Par conséquent, la présence d'une hyperlipidémie mixte avec hypertriglycéridémie modérée, inférieure à 5 g/L, ne modifie pas la prise en charge thérapeutique par rapport à une hypercholestérolémie isolée.^{64, 65} Les consignes hygiéno-diététiques concernant l'hypertriglycéridémie sont associées à celles de l'hypercholestérolémie. Elles jouent un rôle particulièrement important pour contrôler les hypertriglycéridémies (A1). La démarche d'utilisation des hypocholestérolémiants est la même pour la prévention primaire dans le risque élevé ou très élevé (B3).

Dyslipidémies mixtes comportant une hypertriglycéridémie modérée (< 5 g/L [5,6 mmol/L]) LDL-cholestérol à l'objectif sous mesures hygiéno-diététiques et/ou statine

Lors des hypertriglycéridémies modérées (entre 2 et 5 g/L), un fibrate n'est envisageable qu'à deux autres conditions simultanément nécessaires (B3) :

- HDL-cholestérol bas ($\leq 0,4$ g/L) ;
- risque cardiovasculaire élevé ou très élevé.

Un avis spécialisé en vue d'une association statine et fibrate est préconisé.⁷⁰ (B2)

Du fait des risques d'interactions médicamenteuses, le gemfibrozil est contre-indiqué en association avec une statine, le fénofibrate est alors employé (B3).

LDL-cholestérol non à l'objectif malgré mesures hygiéno-diététiques et/ou statine

La priorité est d'atteindre l'objectif de LDL-cholestérol en employant et en titrant une statine (A1). Si sous statine à dose optimale et mesures hygiéno-diététiques, le LDL-cholestérol n'est pas à l'objectif : l'ézétimibe est adjoint à la statine (B2).⁷¹

Dyslipidémies mixtes comportant une hypertriglycéridémie élevée (> 5 g/L)

L'usage d'un fibrate en première ligne relève essentiellement des hypertriglycéridémies supérieures ou égales à 5 g/L résistantes aux mesures hygiéno-diététiques dans l'objectif de réduire le risque de pancréatite aiguë via une diminution de la triglycéridémie (B3). Il n'y a jamais eu toutefois d'essai clinique contrôlé permettant de valider cette hypothèse.⁷² En cas de résistance de l'hypertriglycéridémie au traitement ou d'hypercholestérolémie sévère associée, un avis spécialisé est nécessaire. ↻

GRADE DES RECOMMANDATIONS SELON LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Tableau. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique – état des lieux, avril 2013.
<http://bit.ly/1BhqIU5>

Prise en charge des hypercholestérolémies et des dyslipidémies mixtes en prévention secondaire des complications cardiovasculaires ischémiques

Une seule étude randomisée conduite en ouvert a été réalisée avec une stratégie de titration de posologie pour atteindre une cible de LDL-cholestérol inférieur à 0,8 g/L.⁷³ Lors de cet essai conduit chez des patients insuffisants coronariens stables, le LDL-cholestérol moyen s'est abaissé à 0,95 g/L dans le groupe intervention *versus* 1,10 g/L. Un bénéfice sur le critère principal combiné a été observé ainsi que sur les infarctus non fatals. Les concentrations plasmatiques initiales du LDL-cholestérol et celles obtenues sous traitement lors des essais cliniques fournissent également des repères objectifs permettant de guider les traitements. En méta-régression d'études d'intervention, il persiste une relation linéaire entre l'amplitude de la baisse du LDL-cholestérol et la réduction du risque relatif d'événements ischémiques majeurs, le gain en risque relatif perdue dans les analyses de sous-groupe pour des LDL-cholestérol proches de 0,7 g/L mais avec une augmentation concomitante du nombre de personnes à traiter.⁷⁴

L'utilisation d'emblée d'une statine à forte intensité en prévention secondaire (atorvastatine 80 mg) est préconisée sauf en cas de LDL-cholestérol initialement peu élevé et/ou de risque important d'effets secondaires musculaires (tableau 3 p. 733). Le sur-risque de survenue d'un diabète de type 2 est largement compensé par la diminution du risque de complication ischémique récurrente.

Une cible de LDL-cholestérol inférieur à 0,70 g/L (1,8 mmol/L) est préconisée (A2).

Ce seuil a été considéré sur la base :

- des résultats d'études randomisées contrôlées qui ont testé les stratégies de traitement par statine de forte intensité *versus* des traitements par statine de plus faible intensité ;⁷⁵⁻⁷⁹
- des résultats de l'essai clinique IMPROVE IT (intensification en post-syndrome coronaire *via* l'adjonction d'ézetimibe) ;⁸⁰
- de la prise en compte de l'extrapolation des méta-analyses et de l'analyse de sous-groupes extrêmes.^{74, 81-83}

Si la cible de LDL-cholestérol n'est pas atteinte

sous monothérapie avec une dose maximale tolérée de statine, l'adjonction d'ézetimibe est envisagée (A2). Lors de l'essai IMPROVE-IT, l'intensification du traitement hypocholestérolémiant a permis d'abaisser le LDL-cholestérol de 0,7 g/L à 0,54 g/L avec une diminution significative de 2 % du critère principal en valeur absolue. Cela a permis d'éviter un événement ischémique majeur en traitant annuellement 300 personnes.⁸⁰ D'autres études sont en cours pour envisager une cible plus basse, mais certaines recommandations envisagent une cible à 0,5 g/L (1,3 mmol/L). L'efficience (rapport coût/efficacité) de tels objectifs est à évaluer.

Lorsqu'un traitement maximal en place ne permet pas d'abaisser le LDL-cholestérol à moins de 0,7 g/L, une baisse de 50 % du LDL-cholestérol est considérée comme un compromis acceptable par défaut.^{1, 5} Néanmoins un malade conservant un LDL-cholestérol élevé malgré cette baisse conserve un risque cardiovasculaire résiduel élevé.

En cas d'effets indésirables avec une forte dose de statine ou une association statine-ézetimibe, l'utilisation d'une dose faible à modérée de statine avec une cible de LDL-cholestérol inférieure à 1 g/L est préconisée (C1). En cas d'intolérance aux statines, une monothérapie par ézetimibe voire par cholestyramine est employée (C2).

En cas d'hypertriglycémie associée, la stratégie envisagée pour les dyslipidémies mixtes (*v. supra*) s'applique.

Si le LDL-cholestérol demeure supérieur à 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 (A3). 

Autres situations particulières

Prise en charge des hypertriglycéridémies isolées (fig. 2)

Les personnes ayant une histoire d'hypertriglycéridémie majeure, supérieure à 10 g/L, nécessitent aussi un avis spécialisé.

Les mesures diététiques et l'activité physique jouent un rôle central pour contrôler les hypertriglycéridémies isolées (A1). Les facteurs secondaires tels que les diabètes et le syndrome métabolique sont particulièrement fréquents lors des hypertriglycéridémies et doivent être pris en compte.

Hypertriglycéridémie ≥ 5 g/L persistant malgré des mesures hygiéno-diététiques

Un fibrate est employé en monothérapie de première ligne (A1). En cas de persistance d'une hypertriglycéridémie supérieure ou égale à 5 g/L malgré des mesures hygiéno-diététiques et un fibrate à dose optimale, il est possible d'ajouter des acides gras n-3 à longue chaîne à forte dose (> 2 g/j [EPA, DHA]) après avis spécialisé (C3). Ces produits ne sont plus remboursés à l'heure actuelle en tant que médicaments, ils sont disponibles sous forme de compléments alimentaires. En cas d'hypertriglycéridémie persistante supérieure ou égale à 5 g/L malgré des mesures hygiéno-diététiques en place et un fibrate à dose optimale avec un LDL-cholestérol non à l'objectif par rapport au niveau de risque du malade (mesure en méthode directe ou dosage du cholestérol non HDL), une statine pourrait être adjointe au fénofibrate après avis spécialisé (C3).

Hypertiglycéridémie isolée modérée entre 2 et 5 g/L malgré des mesures hygiéno-diététiques

L'estimation du risque cardiovasculaire prévaut :

- s'il est faible à intermédiaire, il n'y a pas lieu d'ajouter un fibrate ;
- s'il est élevé avec un LDL-cholestérol à l'objectif, la prescription d'un fibrate est à envisager sur la base des essais VA-HIT⁸⁴ et HHS (*Helsinki Heart Study*).⁸⁵

HDL-cholestérol $\leq 0,30$ g/L survenant sans facteur secondaire

Il convient de prendre un avis spécialisé, pour établir le diagnostic étiologique et évaluer l'opportunité d'un traitement. La décision s'appuie sur la recherche d'un athérome infraclinique. Une statine est proposée en cas de reclassement à haut risque cardiovasculaire, avec un niveau de preuve toutefois limité faute d'essai clinique spécifique dans cette situation (B3).

Cas des personnes de plus de 75 ans

Lorsque les études épidémiologiques sont réalisées en ajustant sur les indicateurs de l'état de santé (albumine, fer...), la relation positive entre cholestérol et risque cardiovasculaire est trouvée même chez les sujets âgés.⁸⁶⁻⁸⁹ Les méta-analyses et l'étude PROSPER montrent un bénéfice cardiovasculaire des statines chez les sujets âgés.⁹⁰⁻⁹² Plusieurs études observationnelles de cohorte n'ont pas montré d'accroissement du risque de cancer ou de dégradation cognitive.

La mise en évidence d'une hypercholestérolémie chez un sujet âgé sans antécédent cardiovasculaire doit faire rechercher une éventuelle dyslipidémie secondaire (C3). La poursuite d'un traitement par statine ou son introduction doivent être envisagées en fonction des comorbidités et du bénéfice potentiel que peut apporter le traitement (C2). Il est conseillé de poursuivre un traitement par statine après 75 ans chez les sujets déjà traités et tolérant le traitement (B1).⁵

En prévention primaire, en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associés et d'athérome non compliqué évolué, l'indication d'un traitement par statine à faible dose doit être particulièrement soupesée entre 75 et 80 ans (absence de comorbidités sévères, élimination d'une cause d'hyperlipidémie secondaire et choix d'une faible dose [B2]).^{1,5}

En prévention secondaire, il est proposé de traiter les sujets âgés par statine, avec un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1,0 g/L (B2).

CONCLUSION

Ce consensus s'appuie sur des éléments dont le niveau de preuve est hétérogène, il repose sur l'analyse d'une littérature en évolution continue. Les dyslipidémies génétiques relèvent de recommandations spécifiques et d'avis spécialisés car l'estimation du risque et les enjeux thérapeutiques sont différents. La synthèse actuelle s'adresse à la population générale des sujets dyslipidémiques à risque cardiovasculaire. Du fait de la prévalence du diabète et de l'insuffisance rénale, de leur risque cardiovasculaire attribuable et des dyslipidémies secondaires observées dans ces situations, des repères ont été fournis pour ces populations dont la prise en charge est l'objet de recommandations spécifiques. Après une phase de décroissance des coûts du traitement des dyslipidémies consécutive à l'apparition des génériques des statines, l'apparition de nouvelles molécules onéreuses telles que les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 va conduire à réévaluer prochainement certaines indications dans la perspective d'une efficacité suffisante compte tenu de leur puissance et de leur coût. 

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

RÉFÉRENCES

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical: the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.
3. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis* 2014; 232: 410-3.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 May 23. In press pii: ehw106.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S49-73.
6. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; in press DOI 10.1016/j.jacc.2016.03.519
7. Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:4356 .
8. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M; Nouvelle société française d'athérosclérose. Diagnostic and treatment of familial hypercholesterolemia (FH) in adults: guidelines from the New French Society of Atherosclerosis (NSFA). *Presse Med* 2013; 42:930-50.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.
10. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-37.
11. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl :S49-57.
12. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ; authors/task force members. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
13. <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/> (diabète de type 1)
14. <http://www.advancerriskengine.com/> (Diabète de type 2)
15. <https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/> (Diabète de type 2)
16. www.escardio.org/static_file/escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf
17. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al ; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. 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. *Eur Heart J* 2016; in press. pii: ehw152
18. Brewer HB Jr. Clinical review: The evolving role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1246-57.
19. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:457-63.
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844-53.
21. Shah T, Casas JP, Cooper JA, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38:217-31.
22. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. ; Lp-PLA(2) Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375:1536-44.
23. Paynter NP, Chasman DI, Paré G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7.
24. Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J* 2016;37:561-7.
25. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-103.
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
27. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438-44.
28. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:139-47.
29. deGoma EM, Dunbar RL, Jacoby D, French B. Differences in absolute risk of cardiovascular events using risk-refinement tests: a systematic analysis of four cardiovascular risk equations. *Atherosclerosis* 2013;227:172-7.
30. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-33.
31. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Circulation* 2011;124:489-532.
32. <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>
33. Roberts ET, Horne A, Martin SS, et al. Cost-effectiveness of coronary artery calcium testing for coronary heart and cardiovascular disease risk prediction to guide statin allocation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS One* 2015;10:e0116377.
34. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
35. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS.. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
36. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
37. Spring B, Moller AC, Colangelo LA, et al. Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2014;130:10-7.
38. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.; PREDIMED Study

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

- Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;168:1279-90.
39. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684-8.
40. Siri Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
41. Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, Flowers N, Hooper L, Rees K. Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD011094.
42. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-13.
43. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>
44. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902-7.
45. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between -3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
46. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011472.
47. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588-93.
48. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.
49. Zheng YL, Lian F, Shi Q, Zhang C, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health* 2015;15:773-9.
50. De Jong A, Plat J, Bast A, Godschalk RW, Basu S, Mensink RP. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:263-73.
51. Bard JM, Paillard F, Lecerf JM. Effect of phytosterols/stanols on LDL concentration and other surrogate markers of cardiovascular risk. *Diabetes Metab* 2015;41:69-75.
52. Vergès B, Fumeron F. Potential risks associated with increased plasma plant-sterol levels. *Diabetes Metab* 2015;41:76-81.
53. www.anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0057Ra.pdf
54. <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levre-de-riz-rouge-avant-consommation-prenex-conseil>
55. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/>
- Complements-alimentaires-a-base-de-levre-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d'information/ %28language%29/fre-FR
56. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262-9.
57. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.
58. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
59. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.; HOPE-3 investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
60. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al.; HOPE-3 investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43.
61. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
62. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
63. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, et al. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med* 2007;147:377-85.
64. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular risk: a report disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
65. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
66. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AV et al.; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-89.
67. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the American College Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-73 and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
68. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
69. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
70. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-4.
71. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
72. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Stalenhoef A. Treatment options for hypertriglyceridemia: from risk reduction to pancreatitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:423-37.
73. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
74. Cholesterol Treatment Trialists' (CtT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants

