

# Nouvelles recommandations HAS 2017 dyslipidémies :

## la place des statines réaffirmée

La **Haute Autorité de Santé (HAS)** propose, à la demande de la **CNAMTS**, une nouvelle mouture de ses recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies. Elle vient remplacer la publication de la HAS de 2005 qui était devenue « obsolète » du fait de nouvelles données « internationales notamment américaines et européennes ».

Ce travail s'inscrit dans les suites du « consensus français relatif à la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte » qui a été finalisé, en 2016, par un groupe de travail commissionné par la **Société Française d'Endocrinologie (SFE)**, la **Société Francophone du Diabète (SFD)** et la **Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA)** ».

La HAS précise que « L'objectif de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est la réduction de la mortalité ainsi que de la survenue des événements cardio-neuro-vasculaires, ceci par l'intermédiaire de la diminution de la concentration sanguine du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL- cholestérol : LDL-C) ».

### 1] Comment évaluer le risque ? L'outil SCORE

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

**« Bien que l'outil SCORE soit imparfait, il est le plus adapté à la population française. Haute Autorité de Santé (HAS) »**

L'outil SCORE est l'outil de référence sauf chez les diabétiques, les insuffisants rénaux chroniques, les hypertendus sévères et en cas d'hypercholestérolémie familiale.

Chez les personnes souffrant de maladie cardio-vasculaire documentée, le risque est d'emblée considéré comme très élevé.

### 4 niveaux de risque

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

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

L'évaluation du risque cardio-vasculaire global doit être proposée chez les hommes à partir de 40 ans et chez les femmes de plus de 50 ans ou ménopausées. C'est aussi le cas, lors de la prescription d'une contraception oestro-progestative (avec une glycémie à jeun).

### **Explorer indépendamment de l'âge est possible**

La HAS estime qu'une exploration d'anomalie lipidique est justifiée indépendamment de l'âge dans différentes circonstances :

- maladie cardiologique, maladie cardiovasculaire avérée ;
- hypertension artérielle ;
- diabète ;
- tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans ;
- $IMC \geq 30 \text{ mg/kg}^2$  ou tour de taille  $> 94 \text{ cm}$  chez l'homme ( $> 90$  pour les Asiatiques),  $> 80 \text{ cm}$  chez la femme
- maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique ;
- insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
- antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
- antécédent familial de dyslipidémie.

## 2] Quelle exploration lipidique ? CT, TG, HDL-C et LDL-C

Une exploration d'une anomalie lipidique comporte la **mesure des taux de CT, TG, HDL-C et LDL-C** calculée dans le cadre de l'évaluation du RCV et de la caractérisation de la dyslipidémie.

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

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

**« Au-delà de 80 ans, la réalisation systématique d'un bilan lipidique de dépistage n'est pas justifiée. Haute Autorité de Santé (HAS) »**

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

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

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

### **3] Seuils d'intervention et objectifs thérapeutiques : de 1,9 g/L à 0,7g/L**

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

Pour la HAS, les objectifs thérapeutiques choisis sont en cohérence avec ceux récemment établis par le consensus français de la SFE/SFD/NSFA.

CEPENDANT, les catégories de patients en fonction du risque ne sont pas les mêmes.

1. La HAS n'a pas repris le concept de compter le nombre de facteurs de risque.

2. La position de la HAS diffère pour les diabétiques.

3. Le seuil de DFG à 45 retenu par le consensus français n'a pas été retenu.

En ce sens, les recommandations de la HAS sont plus proches de celles de l'ESC/EAS sauf pour les seuils de LDL-C choisis.

Ceux-ci diffèrent des recommandations européennes récemment actualisées sur la prise en charge des dyslipidémies sur les valeurs d'objectifs thérapeutiques de LDL-C pour le RCV modéré : 1,3 g/L *versus* 1,15 g/L respectivement, et pour le RCV faible : 1,9 g/L *versus* 1,15 g/L ».

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

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

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

- chez les sujets à risque faible (SCORE < 1 %) si LDL-C > 1,9 g/l ou 4,9 mmol/l ;
- chez les sujets à risque modéré ( $1 \leq \text{SCORE} < 5$  %) si LDL-C > 1,3 g/l ou 3,4 mmol/l ;
- chez les sujets à risque élevé ( $5 \leq \text{SCORE} < 10$  %) si LDL-C  $\geq 1,0$  g/l ou 2,5 mmol/l, débiter un traitement hypolipémiant ;
- chez les sujets à risque très élevé (SCORE  $\geq 10$  %) si LDL-C  $\geq 0,7$  g/l ou 1,8 mmol/l, débiter un traitement hypolipémiant.

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

**Quelle stratégie ?**

<b>Niveau de risque (SCORE)</b>	<b>Objectif de LDL-c</b>	<b>Interventions de première intention</b>	<b>Interventions de deuxième intention</b>
<b>Risque faible</b>	<1,9 g/L	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
<b>Risque modéré</b>	<1,3 g/L		
<b>Risque élevé</b>	<1,0 g/L	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
<b>Risque très élevé</b>	<0,7g/L		

#### 4] Hypercholestérolémie isolée : statines en première ligne

Pour la HAS, «lorsque cela est justifié, les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée. Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires et de l'objectif visé.

**« Les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée. Haute Autorité de Santé (HAS) »**

En cas d'objectif non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique (augmentation de la dose maximale tolérée, substitution par une statine plus puissante ou bien association).

Si l'objectif cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une association d'une statine avec l'*ézétimibe* est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la *colestyramine*.

**En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'utiliser l'*ézétimibe*, voire la *colestyramine*.**

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

#### 5] Traitement de l'hypercholestérolémie mixte : encore une place pour les fibrates

Dans les hyperlipidémies mixtes, l'objectif sur le LDL-C reste primordial et les statines sont recommandées en première intention.

**Si TG > 2 g/L et HDL-C bas (< 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme), une association d'une statine avec un fibrate est recommandée** en surveillant les effets indésirables afin de réduire les TG en dessous de 2 g/L ou d'atteindre l'objectif de LDL-C. Les fibrates sont contre-indiqués pour des doses de 40 mg de *rosuvastatine* et l'association du *gemfibrozil* avec la *simvastatine* est contre-indiquée.

L'effet recherché est une augmentation de HDL-C et une diminution des TG, au-delà de la diminution du LDL-C qui peut être obtenue avec une statine. Si les TG ne sont pas contrôlés par une statine et un fibrate, il est recommandé d'y associer un acide gras oméga-3 pour diminuer les TG ; ces associations sont bien tolérées », indique la HAS.

**6] Quelle place pour les anti PCSK9 ? Aucune, pour l'instant**

A ce jour la HAS affirme que « dans l'attente des résultats des essais cliniques en cours, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (*evolcumab* et *alirocumab*) **ne peuvent avoir de place dans la stratégie thérapeutique** de l'hypercholestérolémie isolée (non familiale ou familiale hétérozygote) et de l'hyperlipidémie mixte ».

La haute autorité précise aussi que « du fait de l'impact significatif potentiel de Repatha® et de Praluent® sur les dépenses de l'assurance maladie, la HAS va procéder à l'évaluation médico-économique de ces produits ».