

Prise en charge des dyslipidémies

UE 43 : Nutrition, maladies métaboliques- 4^e année

Patrick Hindlet

2023-2024

Objectifs

- Connaître les recommandations de prise en charge des dyslipidémies
- Savoir adapter la thérapeutique à chaque patient
- Savoir prévenir et détecter les complications du traitement

Prérequis

- Connaitre la physiopathologie des dyslipidémies
- Connaitre les explorations biologiques et les méthodes d'évaluation du risque CV
- Connaitre la prise en charge diététique des dyslipidémie

Plan

I) Médicaments

II) Prise en charge des dyslipidémie type IIa, IIb et IV

I) Médicaments

I-2) Traitements Médicamenteux disponibles

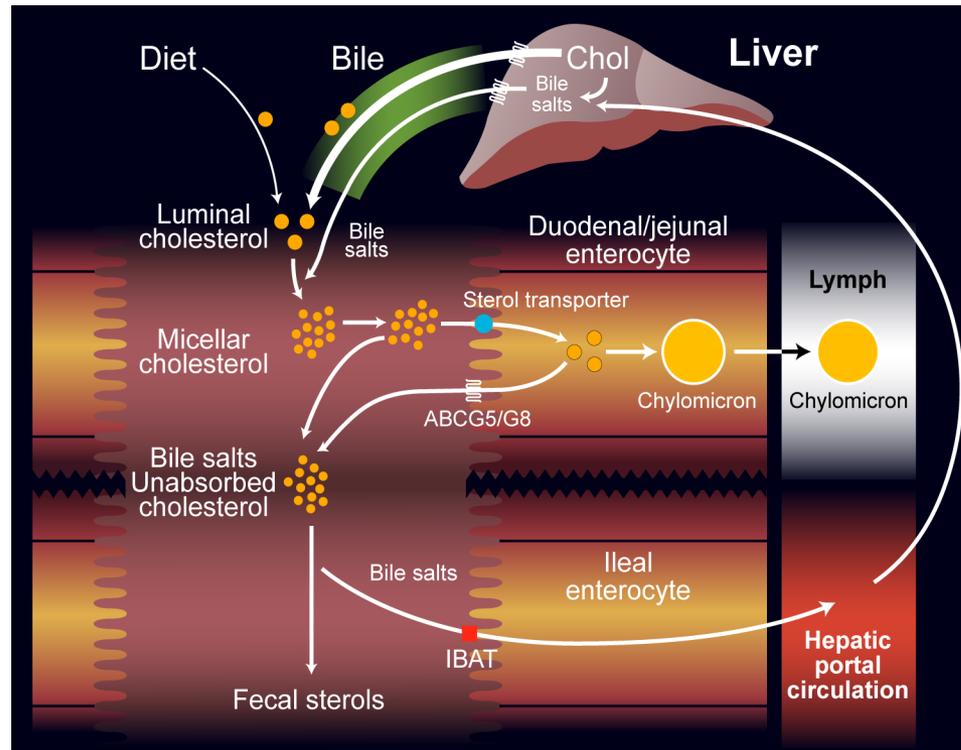
1. Résine : hypercholestérolémie essentielle
2. Statines : hypercholestérolémies pures ou mixtes
3. Ezetimibe : hypercholestérolémies
4. Fibrates : hypertriglycéridémies
5. Anti PCSK9
6. Autres : huiles de poissons, vitamine E...

1) Résine :

Colestyramine - Questran[®]

- **Résine Echangeuse d'anions**

- Echange des Cl⁻ contre des acides biliaires dans la lumière intestinale
- Empêche le cycle entéro-hépatique des acides biliaires



Colestyramine



- Non absorbée
- Non CI chez l'enfant et la femme enceinte
- 12 à 24 g/j (3 à 6 sachets)
- Efficacité:
 - ⇒ abaisse le LDL-c de 20 à 30 % (utiliser à doses progressives) mais augmente légèrement les TG
 - ⇒ augmentation du HDLc
 - ⇒ si associée à statine : diminution 50 % du LDLc

Colestyramine



Effets indésirables

- Troubles digestifs : constipation, ballonnement
- Vitamines A, D, E, K moins bien absorbées

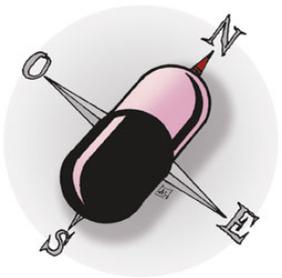
Interactions médicamenteuses :



- association déconseillée: acides biliaires
- précaution d'emploi: à prendre à distance de tout autre médicament (2h) en particulier : AVK, digoxine

Indications

- Hypercholestérolémies IIa
- Prurit des cholestases hépatiques



2) Les statines

- Mécanisme d'action
- Effets – morbi-mortalité
- Pharmacocinétique
- IAM
- Effets secondaires
- Surveillance



- Simvastatine
Zocor®
- Pravastatine
- Fluvastatine
Lescol®
- Atorvastatine
Tahor®
- Rosuvastatine
Crestor®

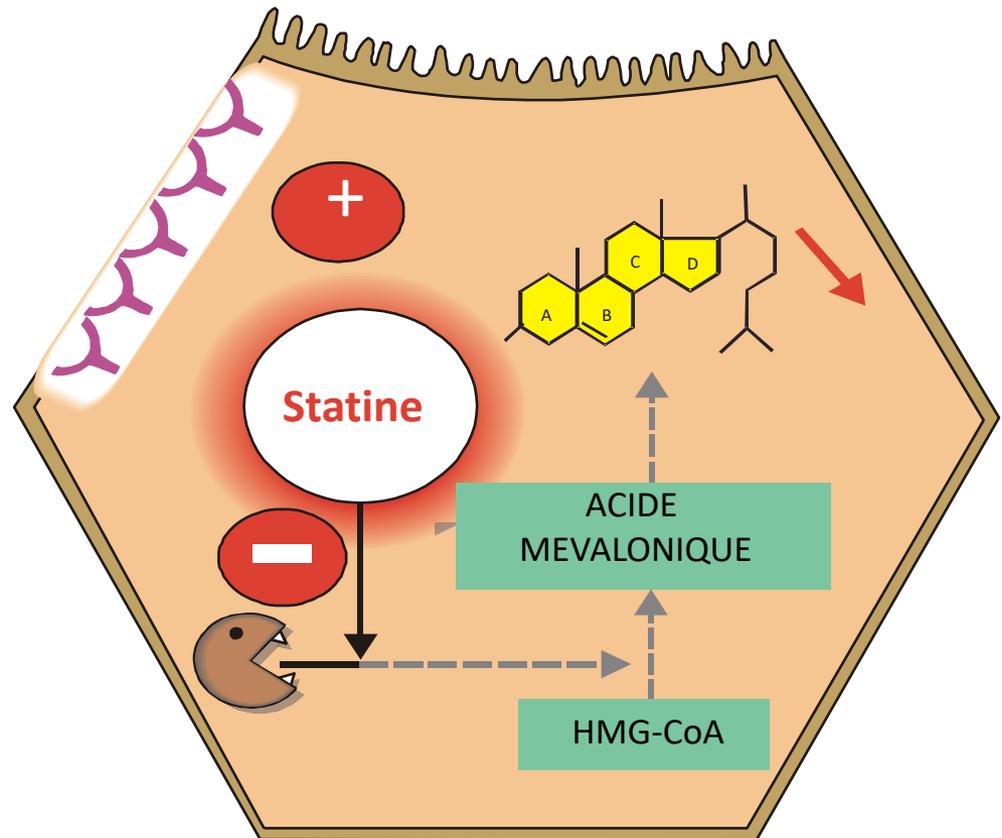
• Mécanisme d'action des statines

Mécanisme indirect

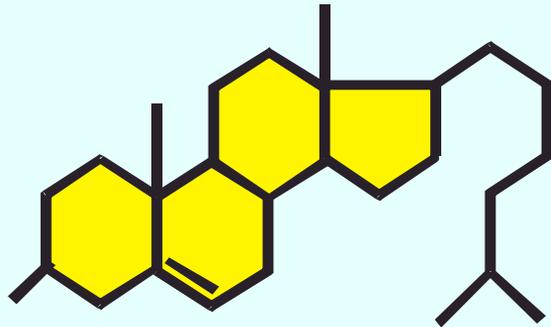
Inhibition de l'HydroxyMéthylGlutaryl (HMG)-CoA réductase : **diminution** de la synthèse de l'acide mévalonique précurseur du cholestérol



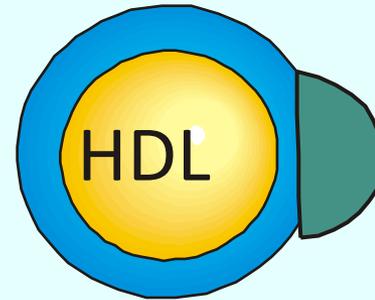
Augmentation de la synthèse des récepteurs au LDL, donc de la captation et du catabolisme intra-cellulaire des LDL



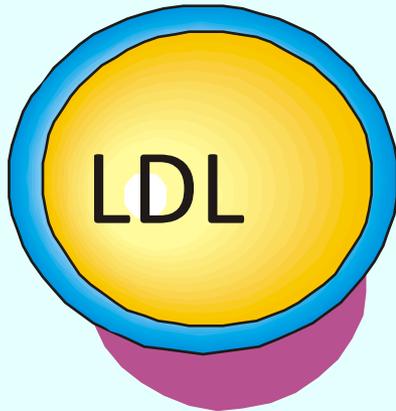
• Efficacité hypolipémiante des statines



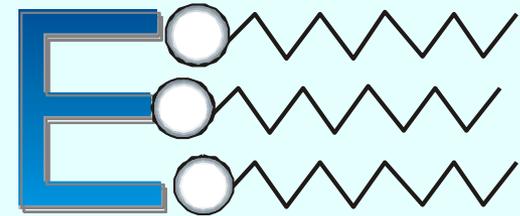
CT abaissé de 20 à 40 %



HDLc augmenté de 5 à 12 %



LDLc diminué de 20 à 55 % selon la
statine et la dose



TG diminués de 10 à 20 %

et en plus...

• Effets pléiotres des statines

A confirmer par des essais randomisés :

- Action anti-inflammatoire
- Améliorent la fonction endothéliale
- Réduisent le stress oxydatif
- Limitent l'adhésion plaquettaire
- Stabilisent la plaque athéromateuse



Effet thérapeutique/efficience des statines

	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg
Fluvastatine	10%	15%	21%	27%	33%
Pravastatine	15%	20%	24%	29%	33%
Simvastatine	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatine	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatine	38%	43%	48%	53%	58%

Effet des statines en clinique :

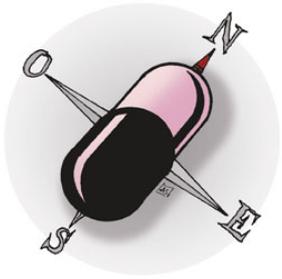
4S, CARE, LIPID : La baisse du LDLc avec une statine améliore le pronostic vital

	4S (simvastatine) n = 4 444 En 1994	CARE (pravastatine) n = 4159 En 1995	LIPID (pravastatine) n = 9014 En 1998
Paramètres lipidiques à l'inclusion			
Dosage (mg)	20-40	40	40
Durée traitement (an)	5,4	5,0	6,1
Diminution LDLc	- 35%	- 28 %	- 25%
Morbidité CV	- 34 %	- 24 %	- 29 %
Mortalité totale	- 30 %	- 9 %	- 22 %
Nb de patients à traiter pour éviter un événement coronarien	15	33	34

4S :Scandinavian Simvastatin Survival Study group Lancet 1994-vol344.Novembre 19, p 1383

CARE : Cholesterol And Recurrents Events The American Journal of Cardiology volume76 september 28 1995 p 98C-106C

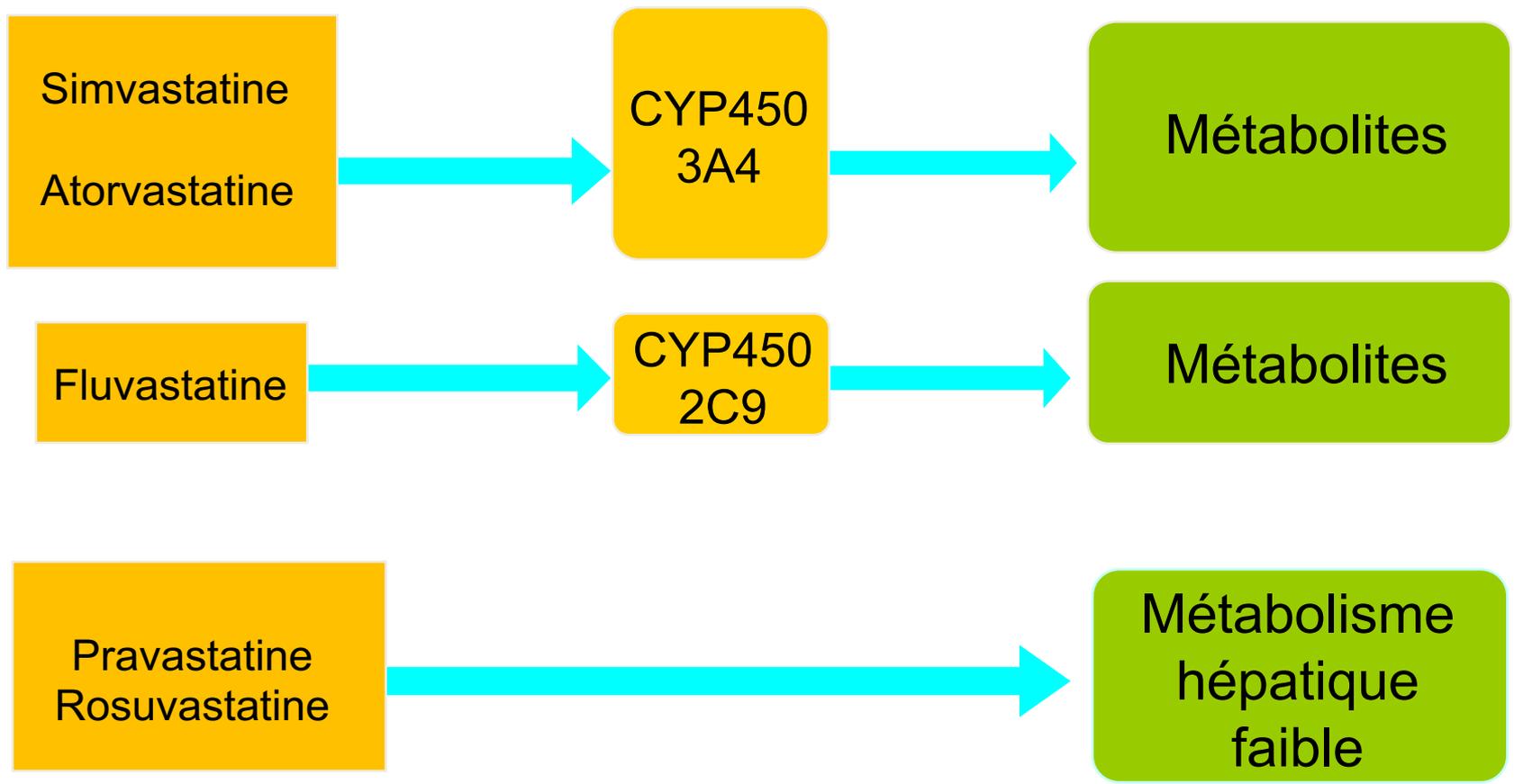
LIPID : The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease N.Engl.J.Med.1998 ; 339 : 1349-1357

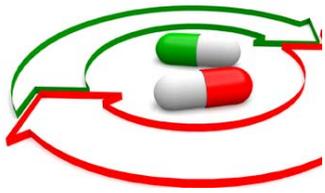


Indications :

- Hypercholestérolémies pures ou mixtes quand la diététique est insuffisante
- Prévention des événements cardiovasculaires majeurs

Métabolisme des statines et CYP450 Isoenzymes





• Interaction médicamenteuses selon les statines

Associations **contre-indiquées** : avec des inhibiteurs enzymatiques car
risque de rhabdomyolyse

- Itraconazole, (antifongique), anti-protéases (anti VIH)
- Macrolides (Telithromycine, clarithromycine...)
- Jus de pamplemousse
- Association de statines

} Selon la
statine

Associations **déconseillées** car majoration du risque de rhabdomyolyse
avec les fibrates pour toutes les statines

Associations **nécessitant des précautions d'emploi**

Diltiazem (Tildiem®), Vérapamil (Isoptine®), Ciclosporine
Ciclosporine contre-indiquée avec la rosuvastatine

} Selon la
statine

AVK: surveillance de l'INR et adaptation de la posologie

	Fluva-	Prava-	Simva-	Atorva-	Rosuva-
Clarithromycine Erythromycine Telithromycine		Précaution	CI	Précaution <hr/> CI	
Itraconazole Ketoconazole Posaconazole			CI	CI	
Inhibiteurs de Protéases			CI	précaution	Précaution avec ritonavir
Fibrates Gemfibrozil	Association déconseillée Attention particulière CI > 40mg				
Acide fucidique	Association déconseillée				
Colchicine	Précaution d'emploi				
Diltiazem, verapamil, ciclosporine...			Précaution d'emploi		Rosuva- Ciclosporine
Jus de pamplemousse			A prendre en compte		
Levure de riz rouge	Contre-indication				



Effets indésirables des statines

Effets doses dépendants

- Effets non spécifiques : dyspepsie, douleurs abdominales, nausées ou diarrhées, céphalées, asthénie, hyperglycémie
- Essentiellement
 - élévation des transaminases (environ 1/1000),
 - atteintes musculaires (environ 1/1000 – 1/10 000), des **rhabdomyolyses** (très rare environ 1/100 000 personnes-années) dont **0,04 cas fatal par million de prescriptions**

➤ Changer de molécule...titrer la posologie



• Surveillance hépatique (ALAT)

- Avant le traitement chez tous les patients
- 8 semaines après le début du traitement ou modification de posologie
- Puis tous les ans
- si Transaminases > 3 N
 - Arrêt du traitement ou diminution posologie
 - Contrôle à 4-6 semaines



• Surveillance musculaire

Avant traitement :

- Pas de dosage systématique de CK, sauf chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse
 - Age > 70 ans
 - Insuffisance rénale modérée à sévère
 - Hypothyroïdie
 - Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique
 - Antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec un fibrate ou une statine
 - Abus d'alcool

• Surveillance musculaire



Pendant le traitement :

- Le risque musculaire est dose dépendant
- Dosage de la CK en cas de symptôme musculaire inexpliqué
- Le **traitement** doit être **interrompu si** :
 - $CK > 5N$
 - symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne même si les CK sont inférieures à 5 fois la normale



Contre-indications

- insuffisance hépatocellulaire
- grossesse, allaitement
- insuffisance rénale sévère (rosuvastatine, pravastatine)
- Pas d'association de 2 statines et donc pas d'association avec de la levure rouge de riz (lovastatine)...

Les statines en pratique clinique

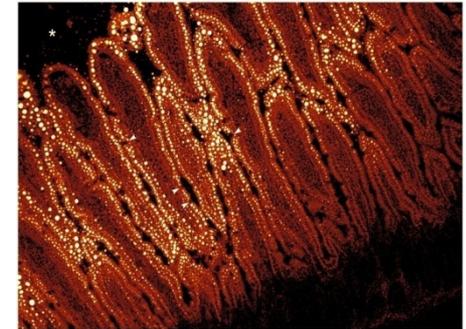
- Toutes les statines ont fait l'objet d'études de morbi-mortalité
- **Choix:**
 - Fonction du **pourcentage de réduction** recherché du LDLc (en fonction de l'efficacité)
 - Fonction du risque d'**interactions médicamenteuses**
- Démarrer à la **posologie la plus faible**
- Prise **le soir** (matin possible pour atorvastatine et rosuvastatine car $t_{1/2}$ longue)

3) Ezetimibe : Ezetrol®

Rôle de la protéine NPC1L1 intestinale



- NPC1L1 = transporteur de cholestérol
- Expression=jéjunum+++ , hépatocytes



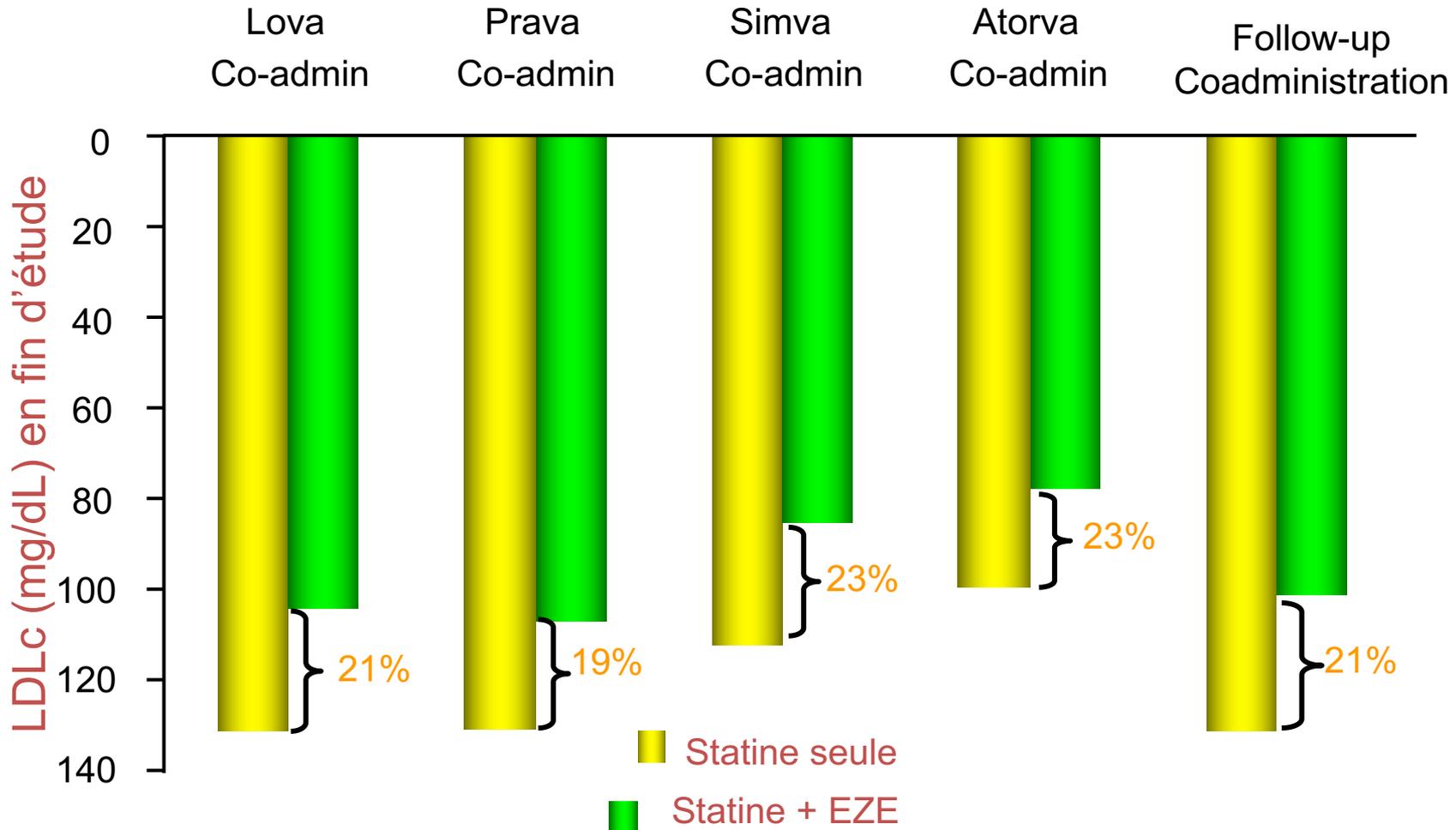
⇒ **Bloquage de NPC1L1 et inhibition de l'absorption du cholestérol et des phytostérols**

Présentations ⇒ seul ou associations:

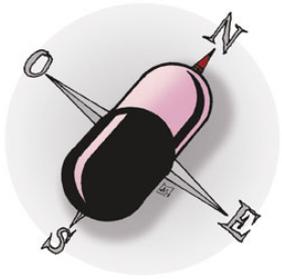
Ezétimibe/simvastatine (Inegy®)

Ezétimibe/atovastatine (Liptruzet®)

EZE abaisse le LDLc de 20 % en plus de la statine



Davidson, JACC, 2002;40:2125, Ballantyne, Circulation, 2003;107:2409, Melani, EHJ 2003 24.717-728, Kerzner, AJC 2003;91:418-424, Gagne, AJC 2002;90:1084-1091



Principales indications en association à une statine :

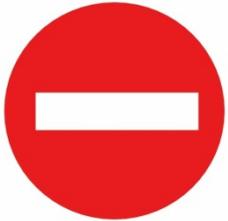
- Hypercholestérolémie primaire
- Prévention secondaire des événements cardiovasculaires
- Hypercholestérolémie familiale homozygote

•Seules indications en monothérapie :

- Intolérance à une statine
- Sitostérolémie (phytostérol) familiale



•**EI** : atteintes musculaires (CK) et troubles gastro-intestinaux



•**CI** : insuffisance hépatique sévère en association avec une statine, grossesse – allaitement



•**IAM** : association déconseillée avec les fibrates et ciclosporine. INR à contrôler si AVK.

4) Les fibrates

- Gemfibrozil (LIPUR[®]) : 900 mg/j
- Bézafibrate (BEFIZAL[®]) : 600 mg/j
- **Fénofibrate (LIPANTHYL[®], fénofibrate)**
 - Cps pelliculés 160mg ;
 - gélules micronisé:67 et 200mg
- Ciprofibrate (LIPANOR[®]) : 100 mg/j

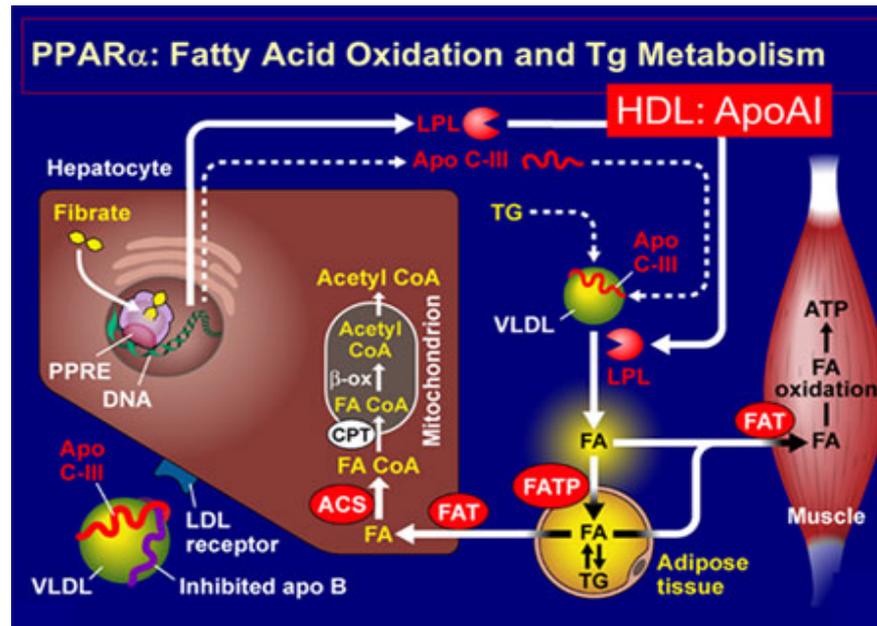


• Mécanisme d'action des fibrates : Agonistes des récepteurs nucléaires

PPAR α (*peroxysome proliferative activating receptor*).

Les fibrates agissent sur l'expression des gènes codant :

- la synthèse des apo A1 et A2 \rightarrow HDL
- de la Lipoprotéine lipase \rightarrow catabolisme VLDL
- des transporteurs d'efflux du cholestérol



Effet biologique des fibrates : HDLc et TG

- **Baisse importante des triglycérides (30 à 50 %)**
 - activation de la lipoprotéine lipase :
 - ⇒ lyse des chylomicrons
 - ⇒ augmentation du catabolisme des AG par beta-oxydation
 - ⇒ diminution de la synthèse des VLDL
- **Hausse du HDLc (10 à 15 %)** et de l'Apo A1 (25%) et A2
- **Baisse modérée du cholestérol total, du LDLc (10 à 30%)** et de l'Apo B

● Effet clinique des fibrates

VA-HIT : la première étude fibrate montrant un bénéfice clinique à augmenter le HDLc

Seul le gemfibrozil a fait l'objet d'études de morbi-mortalité

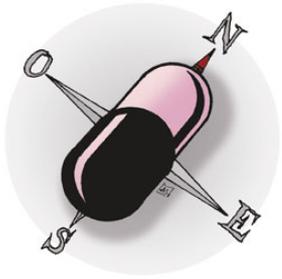
Paramètres lipidiques à l'inclusion	4S (simvastatine) n = 4 444	CARE (pravastatine) N = 4159	LIPID (pravastatine) N = 9014	VA-HIT (gemfibrozil) N = 2 531
Dosage (mg)	20-40	40	40	1200
Durée traitement (an)	5,4	5,0	6,1	5,1
Diminution LDL-C	- 35 %	- 28 %	- 25 %	0 %
Augmentation HDL-C				6 %
Morbidité CV	- 34 %	- 24 %	- 29 %	- 22 %
Mortalité totale	- 30 %	- 9 %	- 22 %	- 11 %
Nombre de patients à traiter pour éviter un évènement coronarien	15	33	34	23

4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study group Lancet 1994-vol344.Novembre 19, p 1383

CARE : Cholesterol And Recurrent Events The American Journal of Cardiology volume76 september 28 1995 p 98C-106C

LIPID : The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease N.Engl.J.Med.1998 ; 339 : 1349-1357

VA-HIT : Veterans' Affairs H.D.L Intervention Trial The American Journal of Cardiology volume 71 p45-52 jan 1993



Indications des fibrates

Les fibrates ont 3 indications :

- Une hyper TG sévère \pm HDLc bas
- HyperLDLc mixte si intolérance aux statines
- En association avec les statines si HyperLDLc mixte chez les patients à risque CV élevé.

NB: Le fénofibrate est uricosurique

● Pharmacocinétique des fibrates

	CIPROFIBRATE LIPANOR®100mg	BEZAFIBRATE BEFIZAL®200mg	FENOFIBRATE Micronisé 67,200mg LP 160mg	GEMFIBROZIL LIPUR®400mg
PRODROGUE	NON	NON	Le produit actif est l'acide fénofibrique	NON
F %		60-90 %		100 %
T MAX	-	(F diminue avec la dose 200/400 mg)	4-5 H	1 à 2 H
LP	95 %	95 %	99 % (acide fénofibrique)	97 %
METABOLISME	Conjugaison	Conjugaison	Conjugaison	++ CYP et Conjugaison
ELIMINATION	Urinaire Acide et Glucuroconjugué	Urinaire Acide et Glucuroconjugué	Urinaire Acide et Glucuroconjugué	Urinaire 70 % de la dose sous forme de métabolites

Prise au cours du repas principal
Ajuster les posologies si IR

• Effets indésirables des fibrates

• Cliniques

- atteintes musculaires (**attention aux IR**),
- hépatites toxiques,
- digestifs, allergiques, cutanés, impuissance ou baisse de la libido, photosensibilisant.

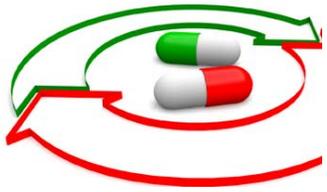


• Biologiques

- Augmentation des transaminases
- Augmentation des CK
- ⇒ surveillance : cf statines



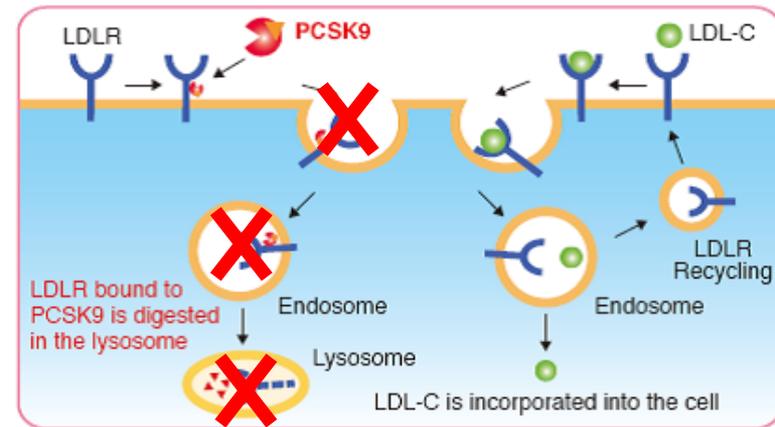
- **CI** : grossesse et allaitement, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère



• Interactions médicamenteuses des fibrates

- **CI** : association entre eux
 - Gemfibrozil + repaglinide
- **Associations déconseillées** avec les statines, avec les médicaments hépatotoxiques
- **Précautions d'emploi** : AVK risque hémorragique, IH, IR

5) Anti-PCSK9?



- **Alirocumab : Praluent®**
- **Évolocumab : Repatha®**

• **Indications :**

- Hypercholestérolémie primaire
- Dyslipidémie mixte
- Hypercholestérolémie familiale homozygote
- Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie



Remboursement dans **certaines** indications uniquement

+ statine
± autres
hypolipémiant

- **Efficacité : diminue jusqu'à 50% le LDLc**

• **Tolérance**

- Réactions au site d'injection
- Infections voies aériennes sup., rhinorrhées



6) Autres

- **Acides omega 3 = huile de poisson** (acide eicosapentaénoïque)

Inhibent la synthèse des VLDL

Chez les post infarctus et les insuffisants cardiaques ayant une hypertriglicéridémie

- Omacor[®] capsules
- Ysomega[®]NR

- **Vitamine E** : anti-oxydant : pas d'effet démontré sur la morbidité coronarienne (Toco 500[®])

Au total : effet biologique principaux des hypolipidemiants

	LDLc	TG	HDLc
• Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase	↓↓ 27 – 55 %	↓ 10 - 30	↑ 4 – 8
• Ézétimibe	↓ 20 %	----	----
• Colestyramine	↓ 15 – 25 %	----	----
• Fibrates	↓ < 20 %	↓↓ 40 - 60	↑ ↑ 10 - 20

II) Prise en charge thérapeutique

Nouvelles recommandations HAS

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Fiche mémo

**Principales dyslipidémies :
stratégies de prise en charge**

Février 2017

II-1 Principes généraux (1)

Relation entre le LDLc et complications de l'athérosclérose

⇒ les objectifs de la prise en charge sont :

- prévention primaire : retarder l'apparition des complications CV
- prévention secondaire : prévenir un second évènement

II-1 Principes généraux (2)

Détermination des **facteurs de risque cardio-vasculaire**

DiabèteS
traité ou non

Tabagisme actuel ou
arrêté de < 3 ans

HTA
traitée ou non

Antécédents familiaux
de maladie coronaire précoce
(IDM avant 55 ans chez le père ou avant
65 ans chez la mère)

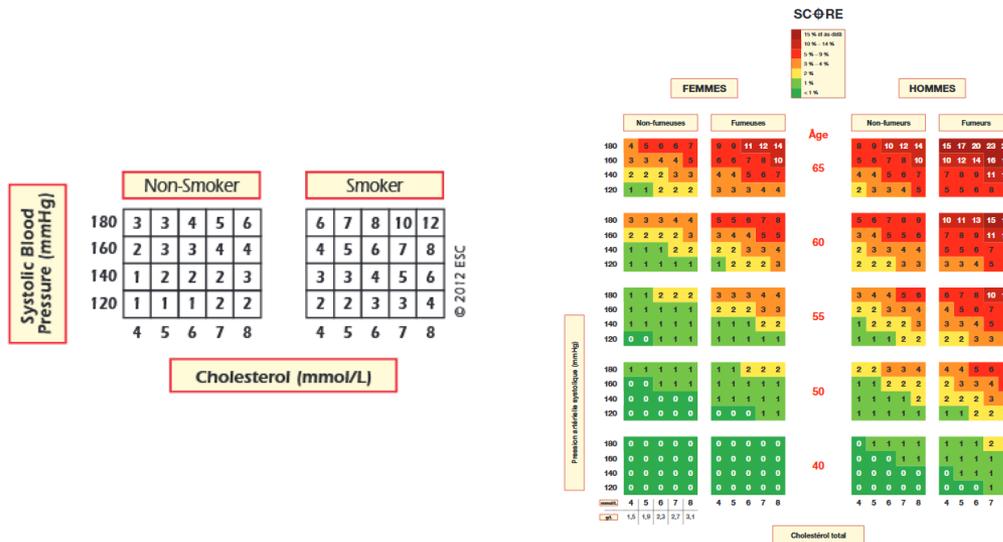
Age et sexe

LDL-c HDL-c

+ Autres facteurs : IMC, syndrome métabolique, IRC, ATCD de dyslipidémie.....

II-1 Principes généraux (3)

Détermination du **risque cardio-vasculaire** à 10 ans



II-1 Principes généraux (4)

Détermination du **risque cardio-vasculaire** à 10 ans

4 niveaux de
risque



Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

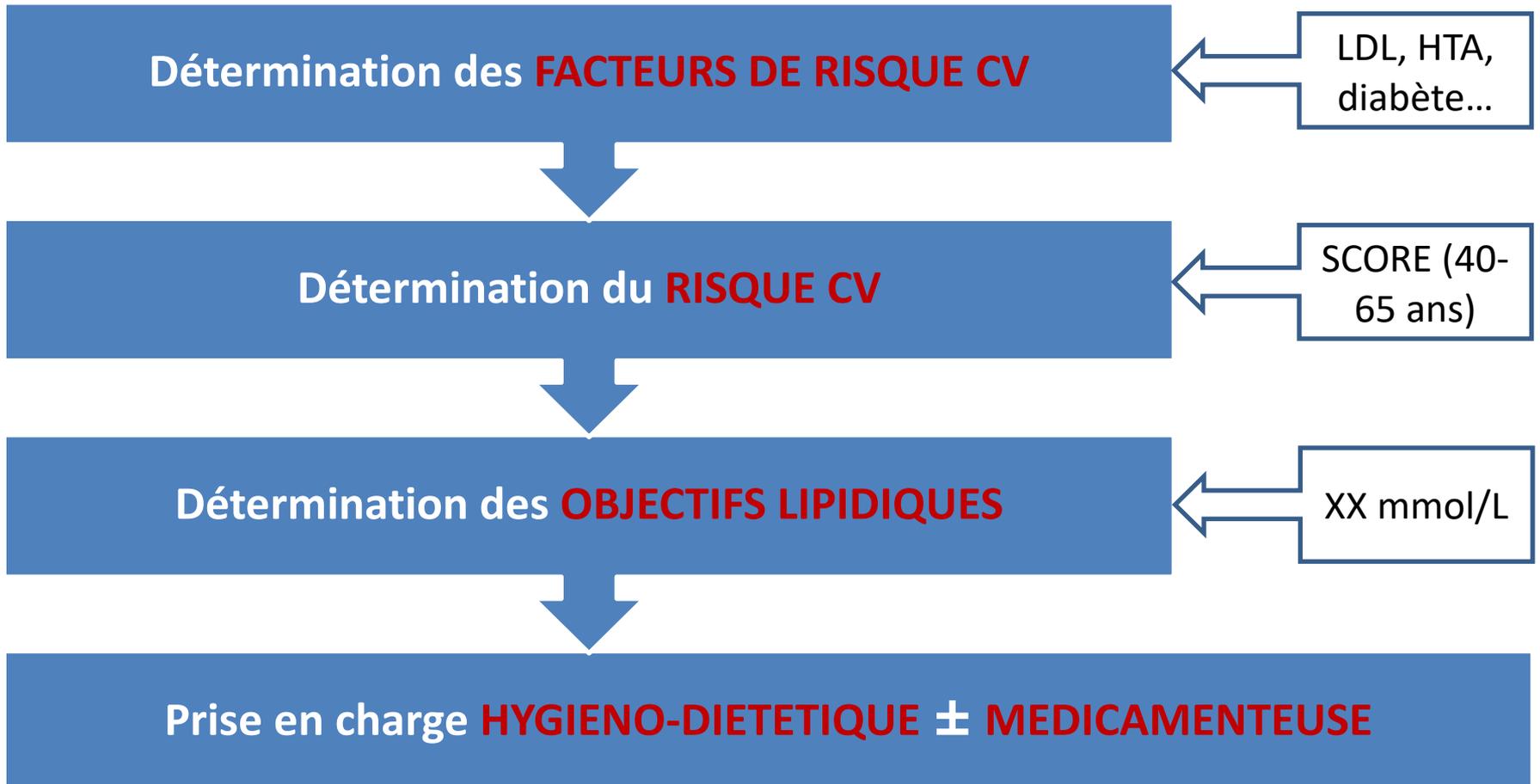
II-1 Principes généraux (5)

Détermination de l'objectif de LDL-c (cas général)

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

II-1 Principes généraux (5)

Résumé



II-2 Hypercholestérolémie isolée type IIa

⇒ Deux catégories de patients

A) Prévention primaire

A) Prévention secondaire

Hypercholestérolémie isolée type IIa

Risque faible à modéré

Risque élevé à très élevé
Prévention secondaire

MHD 3 mois

Monothérapie : statine posologies croissantes: ↘ 5% LDLc par palier

Si objectifs non atteints

Bithérapie : statine+ézétimibe/Séquestrant des acides biliaires

Si objectifs non atteints

Statine+fibrates
Statine+ézétimibe+....



Avis spécialisé+++

MHD +

Choix de la statine

Les plus efficaces en première intention

	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg
Fluvastatine		15%	21%	27%	33%
Rosuvastatine	15%	20%	24%	29%	33%
Simvastatine	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatine	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatine	38%	43%	48%	53%	58%

Conditions préalables à la bithérapie

- Renforcement des mesures HD
- Bonne observance à la monothérapie (en pratique > 80%)
- Age < 80 ans (tenir compte avant des co-morbidités)
- Objectif non atteint sur deux contrôles des paramètres biologiques
- Bonne tolérance à la monothérapie

Démarche d'éducation thérapeutique

- S'applique aux médicaments **et aux** RHD
- Impliquer le patient
- Démarche pluri-professionnelle

Chez le patient âgé (>65 ans)

- < 80 ans : même recommandation que chez les 40-65 ans

- Patient 80 ans et +

- pas d'instauration de prévention primaire

La prévention primaire a un intérêt si l'espérance de vie est suffisante.
Un sujet en bonne santé de 80 ans a une espérance de vie de 5.2 ans

- maintien de la prévention primaire précédemment instaurée

- en fonction des autres facteurs de risque CV
- en absence d'EI ou IAM

- Prévention secondaire quel que soit l'âge

II-3 Dyslipidémie mixte (IIb)

et hypertriglycéridémies isolée (type IV)

- RHD (cf cours L. Oziol)
- Médicaments

1 →	Hypertriglycéridémie modérée : 2 g/L (2,3 mmol/L) ≤ TG < 5 g/L (5,6 mmol/L)				Hypertriglycéridémie sévère : TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)					
2 →	<i>non-HDL-C* ou LDL-C à l'objectif</i>		<i>non-HDL-C* ou LDL-C non à l'objectif</i>		Prescription de fibrate					
3 →	Avec RCV faible à modéré : pas de traitement hypolipémiant Avec RCV élevé à très élevé : prescription de fibrate		Prescription de statine		Si 2 ≤ TG < 5 g/L		Si TG ≥ 5 g/L			
			<i>Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C atteint</i>		<i>Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C non atteint</i>		<i>et non-HDL-C ou LDL-C à l'objectif</i>		<i>et non-HDL-C ou LDL-C non à l'objectif</i>	
			Avec HDL-C normal et RCV faible à modéré : maintien de la statine		Avec HDL-C bas** et RCV élevé à très élevé : association d'un fibrate		Association d'ézétimibe		Maintien du fibrate	
						<i>et non-HDL-C à l'objectif</i>		<i>et non-HDL-C non à l'objectif</i>		
						Éventuelle association d'oméga-3		Association d'une statine		

* Cholestérol non lié aux HDL = (CT - HDL-C), avec pour objectif : non-HDL-C < 1,3 g/L chez les patients à risque CV élevé ; non-HDL-C < 1,0 g/L chez les patients à risque CV très élevé.

** HDL-C bas : < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme.

II-4 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

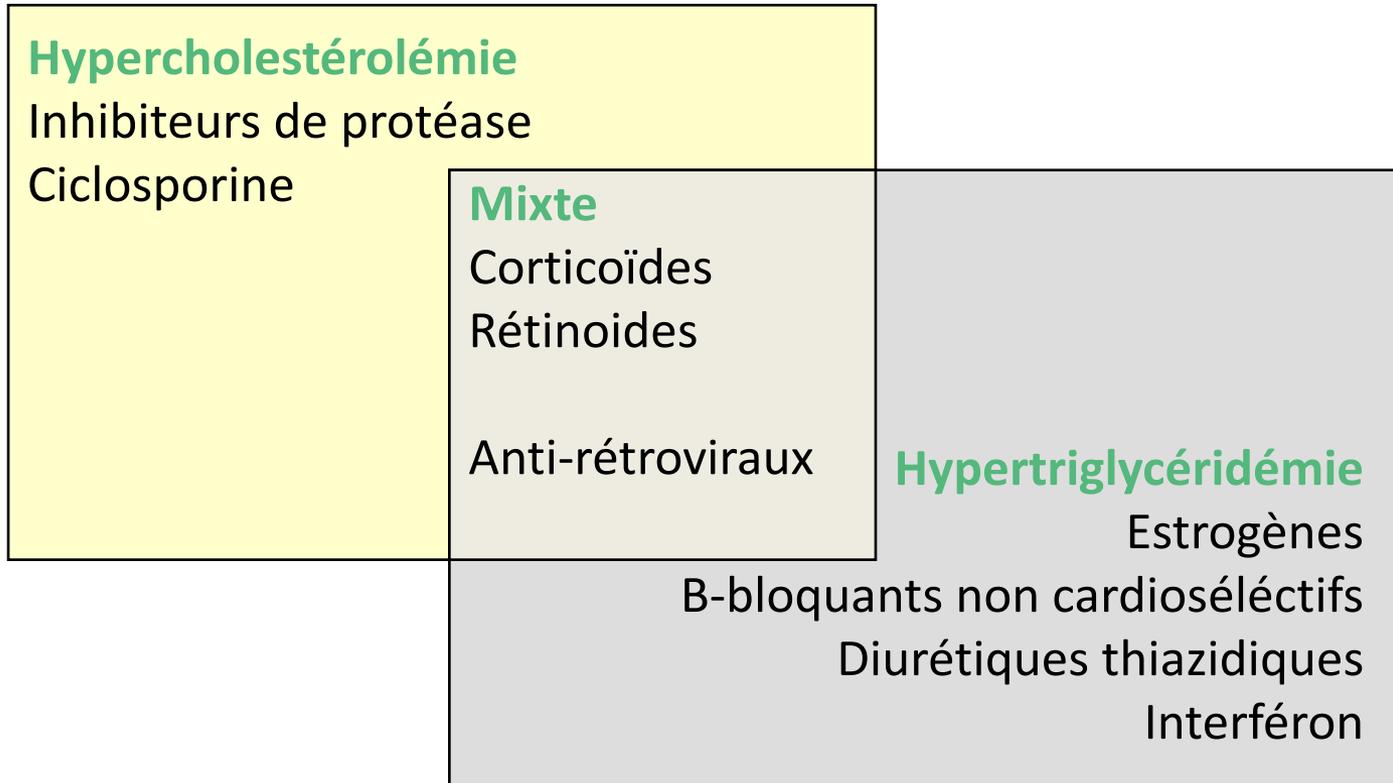
- Outil SCORE non approprié car risque élevé depuis la naissance
- Objectifs :
 - **spécifique avant l'âge de 20 ans** : LDL-c < 1,3 g/L (3,4 mmol/L)
 - Après 20 ans : idem population générale (risque élevé, très élevé, prévention secondaire)
- Stratégie thérapeutique : idem hypercholestérolémie isolée

II-5 Hyperlipidémies secondaires (1)

Pas d'hypolipémiant sans traitement de la cause

- **Syndrome néphrotique** (IIa, IIb) : traitement de la cause ± statine si nécessaire
- **Cholestase** (IIA) : traitement de la cause
- **Diabète sucré** (TG) : traitement de la cause + fibrates
- **Hypothyroïdie** (IIA, IIb) : traitement de la cause
- IR chronique, éthyliste, syndrome métabolique (TG)

II-5 Hyperlipidémies secondaires (2)



Surveillance du traitement

- Efficacité : EAL (cf cours Pr N. Fournier)
- Tolérance
 - **Clinique**
 - Transaminases
 - CK si besoin

Conclusions

Ce qu'il faut retenir

- Inciter au dépistage biologique les populations à risque, en particulier le patient diabétique.
- La dyslipidémie est un facteur de risque CV au même titre que, l'HTA, le diabète, sa prise en charge n'est donc pas isolée.
- Favoriser la diminution des facteurs de risques modifiables :
Notamment l'arrêt du tabac : le HDL-c diminue proportionnellement avec le nombre de cigarettes fumées.

- Inciter le patient à une activité physique simple (marche, escaliers...)
- 4 seuils de LDL cholestérol en fonction du risque cardio-vasculaire
- un régime observé c'est une baisse supplémentaire de 10 à 15% du LDL-c, et d'environ 20 % des TG