



Comment mettre en application des recommandations de pratique clinique ? L'exemple des dyslipidémies

Rev Med Suisse 2008; 4: 662-5

O. Pasche
S. Pache
J. Cornuz
R. Darioli
N. Rodondi

Drs Olivier Pasche, Stéphanie Pache et Nicolas Rodondi

Prs Jacques Cornuz et Roger Darioli
 Consultation des lipides et consultation générale
 PMU, CHUV, 1011 Lausanne
 olivier.pasche@hospvd.ch
 stephanie.pache@hospvd.ch
 nicolas.rodondi@inst.hospvd.ch
 jacques.cornuz@chuv.ch
 roger.darioli@hospvd.ch

How to apply clinical guidelines in medical practice? The example of dyslipidemia

How to summarize and facilitate the implementation of national and international guidelines in clinical practice? To address these issues, we present a summary of dyslipidemia management for general practitioners. To achieve these aims, we adopted strategies based on international and national guidelines and focused on clinical applications which implies to choose specific options, such as the use of cardiovascular risk score and specific therapies as first options.

Comment résumer et faciliter l'implémentation des recommandations nationales et internationales dans la pratique clinique ? Pour répondre à ce besoin, nous présentons un travail de synthèse sur la prise en charge des dyslipidémies sous la forme d'une marche à suivre à l'attention des médecins en formation de la Policlinique médicale universitaire de Lausanne et destinée plus généralement à tous les médecins praticiens de la région. Les stratégies mises en exergue sont basées sur les recommandations nationales et internationales en se focalisant sur leur application en pratique clinique, ce qui implique un certain nombre de choix, notamment en ce qui concerne les scores cliniques ou les médicaments proposés, par exemple.

DÉMARCHE

La Policlinique médicale universitaire de Lausanne (PMU), en tant que lieu d'apprentissage est investie, entre autres, d'une mission de formation. Les connaissances, dans le domaine de la médecine interne générale, se nourrissent, tout comme dans d'autres domaines, de nombreuses sources d'information. Leur explosion numérique à l'époque contemporaine a donné naissance à ce que l'on appelle les sciences de l'information. Parmi elles, l'informatique est devenue un outil incontournable d'aide au tri, au classement, en d'autres termes à l'organisation des contenus.¹

Suite notamment au mouvement d'*Evidence based medicine* (EBM), les médecins ont appris à apprécier la validité scientifique de

l'information, par exemple au travers de la collaboration Cochrane. Cependant, l'exercice de tri est difficile, tant les sources d'informations sont nombreuses.

A ce titre, le concept de *Patient oriented evidence that matters* (POEM), introduit dans les années 90, aide les cliniciens à focaliser leur attention, dans une démarche EBM, sur les informations apportant une plus value quantitative ou qualitative pour les patients.²

Si ces démarches sont indispensables au clinicien pour l'aider à choisir les informations les plus utiles, elles sont consommatrices de ressources et en particulier de temps. Le temps étant souvent compté durant une journée de consultation, il nous a paru utile de développer des résumés de pratiques cliniques (RPC) dans les domaines les plus fréquemment rencontrés pour permettre aux médecins de la policlinique un accès rapide à l'information. La diffusion de ces résumés se fait par le biais du réseau intranet accessible depuis tous les bureaux de consultation.

Le but initial de notre démarche était de permettre aux médecins en formation à la PMU de mieux mettre en application les guidelines existantes, qu'elles soient internationales ou helvétiques, dans les différents domaines considérés. C'est l'un de ces résumés que nous vous livrons dans une version adaptée à la *Revue médicale suisse* en espérant qu'elle s'avère utile aux médecins praticiens. La version originale tient sur cinq pages, références comprises.

Nous avons choisi le sujet des dyslipidémies pour cette présentation, car il s'agit d'un sujet relativement complexe au vu des nombreux changements dans



les recommandations et au vu des niveaux d'interventions (seuil de LDL-cholestérol) qui varient selon le risque cardiovasculaire du patient.³⁻⁵ Cette stratégie est complexe mais semble plus efficace qu'une stratégie basée exclusivement sur l'âge seul ou un seuil de risque unique et permet un meilleur rapport coût-efficacité.⁶

RÉSUMÉ PRATIQUE SUR LES DYSLIPIDÉMIES À LA PMU

Introduction – pathogenèse

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés. L'intérêt d'une prévention est donc majeur. Les principales causes de dyslipidémie sont :

- l'hérédité, notamment dans les dyslipidémies familiales.
- Le mode de vie : alimentation et manque d'exercice.
- Les médicaments : par exemple les corticoïdes, olanzapine, isotrétinoïne, ritonavir, progestérone.
- Certaines maladies : hypothyroïdie, syndrome néphrotique.

Définition – classification

Classification phénotypique (forme simplifiée de celle de Fredrickson) :

- hypercholestérolémie pure : LDL-cholestérol élevé.
- Hyperlipidémie mixte : LDL-cholestérol et triglycérides élevés.
- Hypertriglycéridémie : triglycérides élevés.

Classification des taux de cholestérol et de triglycérides selon l'ATP III⁴ (tableau 1).

Drapeaux rouges

Quand adresser un patient au spécialiste ?

- triglycérides > 8 mmol/l : principal objectif : éviter la pancréatite aiguë.
- Hypertriglycéridémie résistant aux traitements non médicamenteux.
- Hyperlipidémie résistant aux traitements.
- Suspicion de dyslipidémie familiale : hypercholestérolémie familiale ou hyperlipidémie familiale combinée.

Dyslipidémie familiale, à suspecter si :

- antécédents personnels ou familiaux de maladies vasculaires précoces.
- Signes cliniques : gérontoxon précoce, xanthomes tendineux et cutanés.

- Cholestérol-total > 7 mmol/l, LDL-cholestérol > 5 mmol/l ou triglycérides > 5,6 mmol/l.

Penser à une dyslipidémie secondaire à une hypothyroïdie et doser la TSH si :

- symptômes ou signes d'hypothyroïdie.
- Elévation du taux de cholestérol en absence de changement de traitement.
- Cholestérol-total > 7 mmol/l à partir de 40 ans sans notion antérieure d'hypercholestérolémie.

Diagnostic^{4,7}

Dépistage à une fréquence de 1 x/5 ans :

- femmes > 45 ans.
- Hommes > 35 ans.
- Pour les personnes avec un autre facteur de risque, des antécédents familiaux de dyslipidémie ou de maladies cardiovasculaires précoces : avancer l'âge du dépistage.

Détermination du risque cardiovasculaire en quatre étapes (tableau 2), permettant de définir les cas de figure suivants :

Tableau 2. Détermination de la dyslipidémie et du risque cardiovasculaire en quatre étapes

1. Bilan lipidique complet à jeun : cholestérol-total, HDL-cholestérol, triglycérides*
2. Identifier anamnestiquement la présence de situations à haut risque d'événements cardiovasculaires : <ul style="list-style-type: none"> • Maladie coronarienne • Maladie carotidienne symptomatique (AIT,AVC) • Artériopathie périphérique • Anévrisme de l'aorte abdominale • Diabète de type 2
3. Déterminer si des facteurs de risque majeurs sont présents (autres que le LDL) <ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme • Hypertension : TA ≥ 140/90 mmHg ou sous traitement • Taux de HDL-cholestérol < 1 mmol/l • Anamnèse familiale de maladie coronarienne précoce (parent de premier degré, hommes < 55 ans, femmes < 65 ans) • Age : hommes ≥ 45 ans et femmes ≥ 55 ans
4. Si deux facteurs de risque ou plus (autres que le LDL-cholestérol) sont présents sans maladie coronarienne ou situation à risque équivalent, calculer le risque d'événement cardiovasculaire à dix ans : www.gsla.ch ou figure 1

* le LDL-cholestérol se calcule selon la formule de Friedwald (pas valable si triglycérides ≥ 4,5) : LDL-cholestérol = cholestérol-total – HDL-cholestérol – triglycérides/2,2.
www.len-medical.fr/novartis/friedwald.htm

Tableau 1. Classification des taux de cholestérol et triglycérides selon l'ATP III⁴

* Première cible du traitement.

	LDL-cholestérol* (mmol/l)	Cholestérol-total (mmol/l)	HDL-cholestérol (mmol/l)	Triglycérides (mmol/l)
Normal	< 2,6	< 5,2	< 1,0	< 1,7
Limite	2,6-4,0	5,2-6,1	1,0-1,4	1,7-2,2
Elevé	4,1-4,9	≥ 6,2	≥ 1,5	2,3-5,5
Très élevé	≥ 4,9	–	–	≥ 5,6



1) Nombre de points par facteur de risque en fonction du degré de sévérité		Fumeur	LDL-cholestérol (mmHg)		2) Addition des points de tous les facteurs de risque
Non		0			3) Risque absolu d'événement coronarien aigu en l'espace de dix ans, compte tenu du nombre total de points
Oui		8			
Age (ans)		Pression artérielle systolique (mmHg)	< 2,59	0	Risque sur dix ans pour la Suisse en pourcentage
35-39	0	< 120	2,59-3,36	5	
40-44	6	120-129	3,37-4,13	10	
45-49	11		4,14-4,91	14	
			4,91	20	
50-54	16	130-139			<ul style="list-style-type: none"> □ > 58 points > 20 □ 50-58 points 10-20 □ 42-49 points 5-10 □ 32-41 points 2-5 □ 25-31 points 1-2 □ 0-24 points < 1
55-59	21	140-159			
60-65	26	160			
Antécédents familiaux		HDL-cholestérol (mmHg)	1,14-1,7	2	
Non		< 0,91	1,71-2,27	3	
Oui		0,91-1,16			
		1,17-1,41			
		1,42			
Catégorie de risque		Objectif thérapeutique du LDL-cholestérol	Seuil de LDL-cholestérol pour intervention médicamenteuse si échec du traitement non médicamenteux		
Élevé		< 2,6 mmol/l	2,6 mmol/l		
Intermédiaire		< 3,4 mmol/l	3,4 mmol/l		
Faible		< 3,4 mmol/l	4,1 mmol/l		
Très faible		< 4,1 mmol/l	4,9 mmol/l		

Adapté de l'AGLA : www.gsla.ch

Figure 1. Score de risque de Procim adapté à la Suisse par le Groupe de travail lipides et athérosclérose

- **risque élevé**: situations dites à haut risque d'événement cardiovasculaire (maladies des gros vaisseaux) ou diabète ou risque calculé > 20% à dix ans.
- **Risque intermédiaire**: deux facteurs de risque au moins et risque calculé 10-20% à dix ans.
- **Risque faible**: deux facteurs de risque au moins et risque calculé < 10% à dix ans.
- **Risque très faible**: 0-1 facteur de risque.

Prise en charge – traitement

L'objectif primaire du traitement concerne le contrôle du taux de LDL-cholestérol. A chacune des strates de risque ci-dessus correspondent un objectif thérapeutique (figure 1) et des seuils pour l'instauration de mesures non pharmacologiques en premier (tableau 3). Le traitement pharmacologique sera lui instauré après échec des mesures non pharmacologiques et lorsque le taux de LDL-cholestérol dépasse le seuil pour intervention médicamenteuse. Les seules exceptions sont: la prévention secondaire, c'est-à-dire en cas

Tableau 3. LDL-cholestérol: approche non médicamenteuse

Alimentation équilibrée type méditerranéenne

Préconiser les aliments suivants: fruits, légumes, céréales complètes, pain complet, produits laitiers pauvres en graisses, poisson, viande maigre

Activité physique

> 30 min d'activité physique modérée ≥ 5 x/sem ou 20 min d'activité physique intense ≥ 3 x/sem. Si maladie coronarienne et projet de pratiquer une activité physique intense: établir un programme sur la base d'une épreuve d'effort

Poids

Idealement viser un IMC < 25 kg/m², pratiquement viser une stabilisation

d'athérosclérose symptomatique, et le diabète. Dans ce cas, le traitement pharmacologique est souvent introduit d'emblée si la valeur cible est dépassée. L'approche pharmacologique est détaillée dans la figure 2. L'équilibre du HDL-cholestérol et celui des triglycérides (TG) sont des objectifs secondaires. La prise en charge de ces paramètres est détaillée dans le tableau 4.

Suivi – complications – pronostic

Suivi du traitement:

- si introduction juste après un syndrome coronarien aigu,¹⁰ un accident vasculaire cérébral ou une opération: contrôle à trois, six et douze mois.
 - Si introduction hors SCA: contrôle à six semaines, puis à six et douze mois.
 - Si stable sous traitement: 1 x/an.
- Syndrome métabolique, si trois critères présents (adapté de l'ATP III et réf.⁴)
- périmètre abdominal: > 102 cm (homme), > 88 cm (femme).
 - TG ≥ 1,7 mmol/l.
 - HDL-cholestérol < 1 mmol/l (homme), < 1,3 (femme).
 - TA ≥ 130/85 mmHg.
 - Glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l.

CONCLUSION

La démarche diagnostique et thérapeutique décrite dans cet article est destinée à faciliter l'application des guidelines existant dans le domaine des dyslipidémies.³⁻⁵ Dans

- Maladies coronariennes, AVC ou artériopathie périphérique: considérer d'emblée un traitement médicamenteux simultanément à l'approche non médicamenteuse
- Pour les autres catégories de risques, considérer l'ajout d'un médicament après trois à six mois de prise en charge non médicamenteuse
- Calculer la **baisse du taux de LDL souhaitée** (LDL - cible / LDL): prescrire la statine et le dosage en fonction[†]

	Médicament	Baisse moyenne du taux de LDL selon le dosage	Effets secondaires	Contre-indications
1 ^{er} choix: Statine	simvastatine (par exemple: Simcora)	10 mg: 25% 20 mg: 30% 40 mg: 35%	Rhabdomyolyse (très rare), élévation des enzymes hépatiques, dyspepsie, douleurs abdo, nausée, diarrhées	A discuter avec le spécialiste: hépatopathie chronique ou active, néphropathie Relative: prise concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 ‡
	atorvastatine (Sortis)	10 mg: 35% 20 mg: 40% 40 mg: 45%		
Si objectif non atteint à six mois et bonne compliance ↓				
2 ^e choix	rosuvastatine † (Crestor)	10 mg: 40% 20 mg: 45% *	Céphalées, douleurs abdominales, diarrhées	Insuffisance hépatique modérée à sévère, à discuter avec le spécialiste
	Combinaison avec l'ézétimibe † (Ezetrol, Inegy)	10 mg: 15-20% de plus		

‡ Si interaction: fluvastatine (Lescol), éventuellement pravastatine
† Les études cliniques à long-terme supportant l'impact sur les événements cardiovasculaires ne sont pas encore disponibles[§]
* Un avis spécialisé est nécessaire pour prescrire du 40 mg!

- En cas d'échec du traitement: consultation spécialisée

Bilan initial

- Doser les transaminases si présence d'un risque hépatique: hépatite chronique, consommation excessive d'alcool
- Pas de dosage des CK sauf si présence ou apparition de symptômes musculaires (myalgies, faiblesse, ...)

Figure 2. LDL-cholestérol: prise en charge médicamenteuse



Tableau 4. Traitement de l'hypertriglycéridémie ($\geq 1,7$ mmol/l)

- A moins qu'ils ne soient très élevés ($\geq 5,6$ mmol/l), les triglycérides (TG) sont un objectif secondaire après le taux de LDL-cholestérol
- **Mesures non médicamenteuses en priorité :**
 - Intervention sur la consommation d'alcool
 - Recommandations diététiques (restriction calorique, diminuer les sucres d'absorption rapide et favoriser les sucres d'absorption lente)
 - Encourager l'activité physique quotidienne
 - Viser une diminution ou au moins une stabilisation du poids
- **Si TG 15,5 mmol/l :**
Considérer l'ajout d'un médicament seulement après échec des mesures non médicamenteuses :
 - Intensifier le traitement hypolipémiant, ou
 - Eventuellement ajouter un fibrate* pour baisser encore le VLDL-cholestérol
- **Si TG $\geq 5,6$ mmol/l, d'abord baisser les TG pour prévenir la pancréatite aiguë :**
 - Arrêt de l'alcool
 - Régime pauvre en graisses ($\leq 15\%$ des calories totales)
 - Contrôle du poids et activité physique
 - Fibrate si nécessaire*

- * **Fibrate :** premier choix : **fénofibrate** 200 mg (Lipanthyl)
 - Baisse TG de 15-30%
 - Effets secondaires : dyspepsie, lithiases vésiculaires, myopathie
 - CAVE : adapter le dosage en fonction de la filtration glomérulaire
 - Contre-indications absolues : IR sévère, insuffisance hépatique sévère
 - Contre-indications relatives : attention à la combinaison avec une statine. Dans ce cas, le risque d'interaction médicamenteuse est corrélé à la dose de la statine. En cas d'insuffisance rénale, adapter la dose à la clairance
- Si échec du traitement : avis spécialisé avant d'introduire une bithérapie

Traitement du HDL-cholestérol bas (< 1 mmol/l)

- En premier lieu, atteindre la valeur-cible de LDL-cholestérol
- Réduire le poids et augmenter l'activité physique, arrêt du tabac
- Si TG 5-12,4 mmol/l, atteindre la cible du non-HDL-cholestérol
- Si TG < 5 mmol/l et maladie coronarienne ou risque équivalent, considérer acide nicotinique ou fibrate

sa conception originale, elle a été créée pour être accessible directement sur le lieu de consultation par l'intermédiaire de l'intranet de la PMU. A terme, ce résumé pratique est destiné à côtoyer une trentaine de sujets devant couvrir les thématiques les plus fréquemment abordées par les cliniciens dans une pratique de médecine interne générale. Déjà très largement utilisées par les médecins en formation de notre institution, leur utilité pour les médecins installés demande à être explorée. ■

Implications pratiques

- La prise en charge des dyslipidémies passe par une estimation du risque cardiovasculaire global
- A chaque niveau de risque correspond un objectif thérapeutique propre en termes de LDL-cholestérol
- La prise en charge non médicamenteuse devrait toujours précéder la prise en charge médicamenteuse, à part chez les patients ayant déjà une maladie cardiovasculaire
- Le traitement est choisi selon le profil lipidique, puis adapté en fonction de la réponse au traitement
- Le LDL-cholestérol est la cible primaire du traitement. Le HDL-cholestérol et les triglycérides sont des cibles secondaires

Bibliographie

1 Pasche O, Cornuz J. Information management skills: A practical guide in primary care medicine. Rev Med Suisse 2005;1:2440-2, 2445-6.

2 Slawson DC, Shaughnessy AF, Benett JH. Becoming a medical information master: Feeling good about not knowing everything. J Fam Pract 1994;38:505-13.

3 ** Riesen WF, Darioli R, Noseda G, et al. Recommendations pour la prévention de l'athérosclérose. Bull Med Suisses 2005;86:2055-61.

4 * Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

5 * Groupe de travail lipides et athérosclérose (GSLA) de la Société suisse de cardiologie (SSC). Prévention de l'athérosclérose 2006. Aperçu des recommandations de l'International atherosclerosis society (IAS) et de l'European society of cardiology (ESC). www.gsla.ch

6 Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, et al. Public health impact and cost-effectiveness of nationwide implementation of different statin-prescribing strategies. Circulation 2007;115:E263.

7 * Cornuz J, Guessous I, Rodondi N. Primary prevention and screening in adults: Update 2006. Rev Med Suisse 2006;2:262-73.

8 Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998;81:582-7.

9 Yatskar L, Fischer EA, Schwartzbard A. Ezetimibe: Rationale and role in the management of hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2006;29:52-5.

10 Rosenson RS. Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. J Am Coll Cardiol 1993;22:933-40.

* à lire
** à lire absolument