

Quels niveaux de cholestérol devrait-on traiter en Suisse?

Nicolas Rodondi^a, Baris Gencer^a, Tinh-Hai Collet^a, Edouard Battegay^b

^a Consultations des lipides et de prévention cardiovasculaire, Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne

^b Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Zürich

Quintessence

- En prévention primaire, l'indication au traitement médicamenteux hypolipémiant dépend du risque cardiovasculaire estimé et du taux de LDL-cholestérol.
- Le traitement par statines a été démontré efficace dans la prévention des événements cardiovasculaires, surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Le niveau de preuves du bénéfice de la prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies est moins solide dans les groupes à risque intermédiaire et surtout ceux à risque faible pour lesquels on dénombre peu d'essais randomisés contrôlés.
- La prise en charge des patients à faible risque consiste en premier lieu à sensibiliser le patient sur l'importance des habitudes de vie saine.
- Il faut penser aux causes secondaires des dyslipidémies, car la correction de celles-ci peut améliorer le profil lipidique.
- Le traitement par statines est un traitement avec une bonne sécurité; les effets indésirables les plus fréquents sont musculaires et hépatiques. Certaines situations, comme les interactions médicamenteuses, nécessitent des précautions particulières.
- Par rapport aux monothérapies de statines, nous disposons de moins de preuves sur la prévention des événements cardiovasculaires et la sécurité des combinaisons thérapeutiques.
- Les dyslipidémies familiales les plus fréquentes sont l'hypercholestérolémie familiale et l'hyperlipidémie familiale combinée. Il est important d'identifier ces maladies, car leur prise en charge diffère des dyslipidémies communes.

néficiant d'un traitement médicamenteux. Ce score semble avoir une bonne performance pour la prévention des événements cardiovasculaires dans une population Suisse [4], bien que l'on manque de données de cohortes prospectives dans notre pays pour comparer formellement ces scores.

D'autres méthodes, telles que le dosage de marqueurs comme la CRP ultrasensible ou le dépistage de l'athérosclérose par mesure de l'IMT (Intima Media Thickness) ou des plaques sont à l'étude pour mieux cibler le groupe de patients qui pourraient bénéficier d'une approche médicamenteuse plus agressive. La prescription d'un traitement hypolipémiant n'est qu'une partie de la prise en charge des dyslipidémies. L'éducation thérapeutique et une approche motivationnelle quant aux habitudes de vie restent des éléments essentiels de la prévention cardiovasculaire globale primaire ou secondaire.

Nous proposons une évaluation et une prise en charge des dyslipidémies qui se basent sur les preuves scientifiques provenant des essais cliniques randomisés avec comme «endpoints» la prévention des événements cardiovasculaires. Néanmoins, cette approche conservatrice peut être nuancée dans la pratique de tous les jours avec une approche plus individuelle, comme l'illustre la situation des dyslipidémies familiales.

Investigations des dyslipidémies

Dépistage

Le dépistage des dyslipidémies est recommandé (tab. 1 ↩) pour tous les hommes de plus de 35 ans et les femmes de plus de 45 ans, ou plus jeunes en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète, obésité, anamnèse familiale de maladie cardiovasculaire précoce) [5].

Classification

Les dyslipidémies peuvent être classées en trois groupes, en utilisant une classification simplifiée de Fredrickson pour la clinique:

- Hypercholestérolémie pure: taux de LDL-cholestérol élevé (selon les seuils de risque cardiovasculaire).
- Hypertriglycéridémie pure: taux de triglycérides élevé (≥ 5 mmol/l).
- Hyperlipidémie mixte: taux de LDL cholestérol et de triglycérides élevés.

Un taux élevé est défini comme étant au-dessus des seuils recommandés dans les guidelines selon le niveau de risque [4].



Nicolas Rodondi

Introduction

Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés. Le bénéfice de la prescription de statines est clairement établi chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire) [1]. Par contre, il persiste une incertitude quant aux bénéfices de la prévention primaire, comme montré dans la récente revue Cochrane [2]. Bien que la prescription de statines pour les dyslipidémies en prévention primaire semble réduire le risque d'événements coronariens de 28% et le risque de mortalité cardiovasculaire de 17%, la question est de déterminer quels patients indemnes de maladies cardiovasculaires vont bénéficier d'un traitement qu'ils devront prendre le plus souvent à vie [3].

L'utilisation du score de PROCAM adapté pour la Suisse est un outil recommandé par le Groupe Suisse Lipides et Athérosclérose (GSLA) pour identifier les patients bé-

Le Dr Nicolas Rodondi a donné des colloques sur la prise en charge des dyslipidémies; certaines formations continues ont été soutenues par des entreprises pharmaceutiques qui ont versé des honoraires à la Policlinique Médicale Universitaire.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 466 ou sur Internet sous www.smf-cme.ch.

Tableau 1. Dépistage des FRCV recommandés en 2010 (adapté selon les recommandations de l'United States Preventive Services Task Force et une précédente revue [5]).


Instruction préventive	Population	Fréquence
Mesure de la tension artérielle	Adultes âgés ≥18 ans	Une fois tous les deux ans Une fois par an si TA ≥120/80 mm Hg
Mesure du bilan lipidique	Hommes ≥35 ans et femmes ≥45 ans Adultes plus jeunes avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire	Une fois tous les cinq ans
Mesure de la glycémie (diabète)	Adultes avec hypertension artérielle ou dyslipidémies	Une fois tous les trois ans
Mesure du BMI (indice de masse corporelle [kg/m ²])	Tous les adultes	Une fois par an
Conseils pour l'arrêt du tabac	Tous les adultes	Une fois par an

Tableau 2. Les causes secondaires de dyslipidémies les plus fréquentes.

Hypercholestérolémie secondaire (excès de LDL-cholestérol)	Hypertriglycéridémie secondaire	
Hypothyroïdie	Alcoolisme	
Maladie hépatique obstructive (choléstase)	Diabète sucré (surtout si mal contrôlé)	
Syndrome néphrotique	Obésité	
Anorexie mentale	Insuffisance rénale chronique	
Grossesse	Médicaments avec une augmentation modérée	Oestrogènes, thiazides, bêta-bloquants, corticoïdes, neuroleptiques atypiques
	Médicaments avec une augmentation plus importante	Antiprotéases (thérapie HIV), rétinoïdes (ttt de l'acné), ciclosporine

Causes

La cause la plus fréquente de dyslipidémies, appelée forme polygénique commune, résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, alors que les dyslipidémies familiales résultent d'anomalies génétiques transmises sur un mode dominant/récessif ou polygénique sur un mode complexe.

Une fois le type de dyslipidémies identifié, la recherche de causes secondaires est importante (tab. 2 ) , car la correction de celles-ci peut normaliser le profil lipidique. Il faut notamment penser à l'hypothyroïdie en cas d'élévation brusque du LDL-cholestérol sans réponse au traitement, ou un cholestérol total >7 mmol/l apparu après l'âge de 40 ans sans notion antérieure. Une cause familiale doit être suspectée devant la présence d'antécédents personnels ou familiaux de maladies vasculaires précoces (<55 ans chez les hommes, <65 chez les femmes), de signes cliniques tels que gérontoxon précoce ou xanthomes (tendineux et cutanés) et un profil lipidique très perturbé (cholestérol-total >7 mmol/l, LDL >5 mmol/l ou triglycérides >5,6 mmol/l).


Détermination du risque cardiovasculaire et interprétation du profil lipidique

Le calcul du risque cardiovasculaire prend en compte la présence de facteurs de risque cardiovasculaire: âge, sexe, tabagisme, diabète, hypertension artérielle, profil lipidique et anamnèse familiale de maladie cardiovasculaire précoce. A partir du taux du profil lipidique complet à jeun, le LDL-cholestérol peut se calculer par la formule de Friedewald:

$$\text{LDL-cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-cholestérol} - \text{triglycérides}/2,2$$

Cette formule est valable pour des valeurs en mmol/l et uniquement si les triglycérides sont <4,5 mmol/l; sinon, une ultracentrifugation des lipoprotéines (UFUG) peut être effectuée, la mesure directe du LDL-cholestérol étant peu fiable.

En cas de diabète ou d'antécédent personnel de maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique, anévrisme de l'aorte abdominale), le calcul du risque cardiovasculaire n'est pas nécessaire, car le patient est considéré à haut risque et la cible de LDL-cholestérol est <2,6 mmol/l.

Sur la base des facteurs de risque cardiovasculaire, on peut estimer le risque cardiovasculaire à l'aide de différents scores. Les principaux utilisés sont le score *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM), le score américain de *Framingham*, et le score européen *Systemic Coronary Risk Evaluation* (SCORE). Le groupe GSA recommande l'utilisation de PROCAM (fig. 1 ) dans sa version adaptée pour la Suisse, accessible sur Internet à l'adresse www.agla.ch. Ce modèle prend en compte huit variables (sexe, âge, tabagisme, pression artérielle systolique, HDL- et LDL-cholestérol, triglycérides, antécédents familiaux précoces) et permet d'estimer chez les personnes de 35 à 65 ans le risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans. Ce risque est ensuite catégorisé en trois groupes: risque faible <10%, moyen 10–20%, élevé >20%. A partir de la catégorie de risque, la cible thérapeutique du LDL-cholestérol et l'indication à un traitement hypolipémiant sont alors définies. L'interprétation du risque selon PROCAM est à nuancer dans certaines situations. Le poids de l'anamnèse familiale y est sous-estimé et il n'a pas été validé formellement chez les femmes. Cependant, il semble qu'il soit le score le plus adapté à une prévention cardiovasculaire efficace en Suisse [4]. Dans le groupe à risque intermédiaire, l'apport du dépistage de l'athérosclérose (mesure de IMT ou des plaques par ultrason carotidien) et le dosage de biomarqueurs (CRP ultrasensible) sont à l'étude et pourraient permettre de mieux cibler les patients à risque accru, bien qu'actuellement l'impact de ces examens complémentaires n'ait pas été démontré. Finalement, l'instauration d'un traitement chronique doit se faire conjointement avec le patient en considérant ses préférences, son adhérence thérapeutique et le poids des effets indésirables potentiels.

En plus de la prescription d'un traitement médicamenteux, les mesures de style de vie doivent être discutées avec tous les patients et être considérées en première ligne en prévention primaire. Ces mesures compren-

1. Nombre de points par facteur de risque en fonction du degré de sévérité	Fumeur		▶ LDL-cholestérol (mmol/l)	2. Addition des points de tous les facteurs de risque	
	Non	0			
	Oui	8		3. Risque absolu d'événement coronarien aigu en l'espace de 10 ans, compte tenu du nombre total de points	
Age (ans)	▶ Pression artérielle systolique (mm Hg)		<2,59		0
35–39	0		2,59–3,36	5	
40–44	6	<120	3,37–4,13	10	
45–49	11	120–129	≥4,91	20	
50–54	16	130–139	Triglycérides (mmol/l)	Risque sur 10 ans pour la Suisse en pourcentage	
55–59	21	140–159			
60–65	26	≥160	<1,14		0
▶ Antécédents familiaux	HDL-cholestérol (mm Hg)		1,14–1,70	2	☐ >58 points >20
			1,71–2,27	3	☐ 50–58 points 10–20
Non	0	<0,91	≥2,27	4	☐ 42–49 points 5–10
Oui	4	0,91–1,16		8	☐ 32–41 points 2–5
		1,17–1,41		5	☐ 25–31 points 1–2
		≥1,42		0	☐ 0–24 points <1
Objectifs thérapeutiques et seuils de traitement du LDL-cholestérol en prévention primaire et secondaire					
Catégorie de risque	Objectif thérapeutique du LDL-cholestérol		Seuil de LDL-cholestérol pour intervention médicamenteuse si échec du traitement non médicamenteux		
Elevé et prévention secondaire (diabète et maladies cardiovasculaires)	<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		

Figure 1
Score de risque de Procam adapté à la Suisse par le GSLA
(adapté de l'AGLA: www.gsla.ch et de [12]).

ment des conseils dirigés vers une alimentation de type méditerranéen, une augmentation de l'activité physique (but idéal: $\geq 5 \times 30$ minutes par semaine) et des conseils en vue de l'arrêt du tabagisme.

Hyperlipidémies familiales

Les deux maladies familiales les plus fréquentes en pratique clinique sont l'hypercholestérolémie familiale et l'hyperlipidémie familiale combinée. Les critères dia-

gnostiques reposent sur le degré de perturbation du profil lipidique (cholestérol total >7 mmol/l, LDL-cholestérol >5 mmol/l ou triglycérides $>5,6$ mmol/l), des signes cliniques parfois présents (gérontoxon précoce, xanthomes tendineux et cutanés) et des antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux, surtout s'ils sont précoces. Le diagnostic final peut être posé par une analyse génétique (non remboursée), bien que dans la pratique les critères cliniques permettent souvent de poser un diagnostic.

L'*hypercholestérolémie familiale* (avec un LDL-cholestérol élevé) résulte d'une mutation génétique entraînant un déficit du récepteur du LDL-cholestérol. La forme hétérozygote est la plus fréquente (1 cas sur 500) avec une maladie coronarienne qui se manifeste vers l'âge de 30–60 ans. La forme homozygote est beaucoup plus rare (1 cas sur un million) mais bien plus grave avec des taux de LDL-cholestérol qui sont cinq à sept fois supérieurs à la norme et une maladie coronarienne qui se manifeste très précocement dans les deux premières décennies.

L'*hyperlipidémie familiale combinée* se manifeste le plus souvent par une hyperlipidémie mixte (LDL-cholestérol et triglycérides élevés) ou moins fréquemment par une hypertriglycéridémie isolée. L'hypertriglycéridémie peut être très sévère et est fortement influencée par les causes secondaires. La prévalence estimée chez les adultes est de 0,5 à 2%, soit cinq à dix fois plus que l'hypercholestérolémie familiale. L'anamnèse doit rechercher une hyperlipidémie chez un parent de premier degré (père, mère, frère ou sœur), ainsi que des maladies cardiovasculaires précoces. En plus du risque de complications cardiovasculaires, il faut considérer le risque accru de pancréatite aiguë, surtout si les triglycérides sont >8 mmol/l.

Les critères diagnostiques pour introduire des traitements médicamenteux dans ces maladies sont controversés en raison de l'absence d'essais randomisés avec comme «endpoints» les événements cardiovasculaires spécifiques à ces patients. Les études de cohorte montrent que des taux bas de LDL-cholestérol sont associés à une meilleure survie et que l'utilisation des scores de risque sous-estime largement le risque cardiovasculaire chez ce groupe de patients; ces scores ne sont pas valides chez ces patients.

Au contraire des Américains qui recommandent un traitement hypolipémiant agressif souvent dès l'âge de 12 ans, une approche plus nuancée consiste à évaluer l'indication au traitement sur la base de la sévérité de la dyslipidémie, de l'anamnèse familiale, de la présence d'autres facteurs de risque et parfois avec l'aide de marqueurs d'athérosclérose (comme le dépistage des plaques d'athérosclérose) [6]. Les spécialistes des lipides peuvent aider à la prise en charge de ces cas complexes.

Traitement par statines


Les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) sont le traitement le plus efficace des excès de LDL-cholestérol (tab. 3 ). Il existe sur le marché suisse cinq molécules avec différentes puissances pour abaisser le taux

Tableau 3. Choix des médicaments hypolipémiants (adapté de l'AGLA: www.agla.ch).

Conditions	Hypercholestérolémie pure (excès de LDL-cholestérol)	Hyperlipidémie mixte	Hypertriglycéridémie marquée (TG ≥5 mmol/l)
1 ^{er} choix	Statines (classées par ordre de puissance) Fluvastatine Pravastatine Simvastatine Atorvastatine Rosuvastatine	Statines (classées par ordre de puissance) Fluvastatine Pravastatine Simvastatine Atorvastatine Rosuvastatine	Style de vie
Alternatives (en cas d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse)	Ezétimibe Résines Dérivés de l'acide nicotinique Eventuellement consulter un spécialiste des lipides	Fibrates Dérivés de l'acide nicotinique Huiles de poisson Eventuellement consulter un spécialiste des lipides	Fibrates Dérivés de l'acide nicotinique Statines Eventuellement consulter un spécialiste des lipides
Combinaison au cas où les valeurs cibles ne sont pas atteintes	Statines + Ezétimibe Statines + Résines Eventuellement consulter un spécialiste des lipides	Statines + Ezétimibe Fibrate + Ezétimibe (Statines + Fibrates)* Eventuellement consulter un spécialiste des lipides	Consulter un spécialiste des lipides Ultracentrifugation des lipoprotéines (UFUG) si TG >4,5 mmol/l

* Attention: risque de myopathie surtout avec le gemfibrozil.

Tableau 4. Coûts des statines en Suisse.

Substance active	Nom commercial du médicament	Dosage	Prix par comprimé (calculé selon la plus grande boîte)
Fluvastatine	Fluvastatine Sandoz mite®	20 mg	0.56 frs (98 cpr)
	Fluvastatine Sandoz®	40 mg	0.80 frs (98 cpr)
	Fluvastatine Sandoz Retard®	80 mg	1.03 frs (98 cpr)
	Fluvastatin-Teva®	20 mg	0.52 frs (98 cpr)
	Fluvastatin-Teva®	40 mg	0.74 frs (98 cpr)
	Fluvastatin-Teva Retard®	80 mg	1.02 frs (100 cpr)
	Lescol mite®	20 mg	0.67 frs (98 cpr)
	Lescol®	40 mg	0.99 frs (98 cpr)
	Lescol Retard®	80 mg	1.27 frs (98 cpr)
Pravastatine	Mevalotin®	20 mg	0.78 frs (100 cpr)
	Mevalotin Forte®	40 mg	1.01 frs (100 cpr)
	Pravalotin-Mepha®	20 mg	0.78 frs (100 cpr)
	Pravalotin-Mepha®	40 mg	1.01 frs (100 cpr)
	Pravastatin Actavis®	20 mg	0.61 frs (100 cpr)
	Pravastatin Actavis®	40 mg	0.82 frs (100 cpr)
	Pravastatin-Cimex®	10 mg	0.42 frs (100 cpr)
	Pravastatin-Cimex®	20 mg	0.61 frs (100 cpr)
	Pravastatin- Cimex®	40 mg	0.82 frs (100 cpr)
	Pravastatin 1 A Pharma®	20 mg	0.61 frs (100 cpr)
	Pravastatin 1 A Pharma®	40 mg	0.94 frs (100 cpr)
	Pravastatine Axapharm®	20 mg	0.61 frs (100 cpr)
	Pravastatine Axapharm®	40 mg	0.82 frs (100 cpr)
	Pravastatine Helvepharm®	20 mg	0.77 frs (100 cpr)
	Pravastatine Helvepharm®	40 mg	0.98 frs (100 cpr)
	Pravastatine Sandoz®	20 mg	0.64 frs (100 cpr)
	Pravastatine Sandoz®	40 mg	1.01 frs (100 cpr)
Pravastatine Streuli®	20 mg	0.69 frs (100 cpr)	
Pravastatine Streuli®	40 mg	0.91 frs (100 cpr)	
Pravastatin-Teva®	20 mg	0.64 frs (100 cpr)	

de LDL-cholestérol. Il existe différents génériques pour la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine; par contre, la rosuvastatine et l'atorvastatine ne disposent pour le moment que d'un seul médicament sur le marché suisse. Le coût journalier pour les différentes classes de statines est présenté dans le tableau 4.

Les diverses méta-analyses publiées montrent une diminution d'environ un tiers de la survenue des événements cardiovasculaires. Toutefois, le bénéfice du traitement est plus grand chez les patients à haut risque, c.-à-d. que le nombre de patients à traiter (*number needed to treat [NNT]*) est plus faible pour éviter un événement chez ces patients. Par exemple, dans le cas d'un patient avec un risque absolu estimé à 20%, cela correspondrait à un NNT de 17, tandis que pour un patient avec un risque absolu à 1%, le NNT serait de 333, d'où l'importance de cibler les patients à risque élevé. Néanmoins, les patients à haut risque ne représentent qu'une faible partie en nombre absolu de tous les événements cardiovasculaires, la majorité des événements survenant dans les groupes à risque faible ou intermédiaire qui regroupent la grande partie de la population (paradoxe de la prévention).

Après l'instauration d'un traitement, l'intervalle du suivi du profil lipidique dépend du contexte:

- Après un syndrome coronarien aigu, un accident vasculaire cérébral ou une opération vasculaire, prévoir un contrôle à 3, 6 et 12 mois (valeurs lipidiques faussées et non interprétables avant 3 mois);
- Si instauré en ambulatoire, prévoir un contrôle à 6 semaines, puis 6 et 12 mois;
- Si profil stable sous traitement, prévoir un contrôle annuel;

Si la cible n'est pas atteinte, il faut considérer une augmentation du dosage ou l'introduction d'une statine de puissance supérieure, après avoir évalué l'adhérence thérapeutique. Concernant les combinaisons thérapeutiques, nous disposons de moins de preuves à long terme sur la diminution des événements cardiovasculaires et la sécurité de ceux-ci, tant pour les fibrates,

Suite de tableau 4. Coûts des statines en Suisse.

Substance active	Nom commercial du médicament	Dosage	Prix par comprimé (calculé selon la plus grande boîte)
Pravastatine	Pravastatin-Teva®	40 mg	0.96 frs (100 cpr)
	Pravastax®	20 mg	0.78 frs (100 cpr)
	Pravastax®	40 mg	1.01 frs (100 cpr)
	Pravatine®	10 mg	0.44 frs (100 cpr)
	Pravatine®	20 mg	0.78 frs (100 cpr)
	Pravatine®	40 mg	1.01 frs (100 cpr)
	Selipran®	20 mg	1.19 frs (100 cpr)
	Selipran®	40 mg	1.53 frs (100 cpr)
Simvastatine	Simcora®	20, 40, 60, 80 mg	0.97 frs (100 cpr)
	Simvasine Spirig®	20 mg	0.99 frs (98 cpr)
	Simvasine Spirig®	40 mg	0.99 frs (98 cpr)
	Simvasine Spirig®	80 mg	1.00 frs (98 cpr)
	Simvast®	20 mg	0.69 frs (98 cpr)
	Simvast®	40 mg	0.99 frs (98 cpr)
	Simvastatin Actavis®	20, 40, 80 mg	0.81 frs (98 cpr)
	Simvastatine 1 A Pharma®	20, 40 mg	0.90 frs (100 cpr)
	Simvastatine Helvepharm®	20, 40, 80 mg	0.90 frs (100 cpr)
	Simvastatine Streuli®	20 mg	0.68 frs (98 cpr)
	Simvastatine Streuli®	40 mg	0.97 frs (98 cpr)
	Simvastatin-Teva®	20 mg	0.64 frs (100 cpr)
	Simvastatin-Teva®	40 mg	0.90 frs (100 cpr)
	Simvastatin-Teva®	80 mg	0.92 frs (98 cpr)
	Simvastatin-Mepha®	10 mg	0.60 frs (100 cpr)
	Simvastatin-Mepha®	20, 40, 80 mg	0.97 frs (100 cpr)
	Zocor®	20, 40, 80 mg	1.15 frs (98 cpr)
	Atorvastatine	Sortis®	10, 20, 40, 80 mg
Rosuvastatine	Crestor®	5 mg	1.33 frs (100 cpr)
	Crestor®	10 mg	1.49 frs (100 cpr)
	Crestor®	20 mg	2.09 frs (100 cpr)

Adapté du site www.pharmavista.net. Les statines ont été classés par ordre de puissance de la substance active puis par ordre alphabétique. Les prix ont été arrondis à la deuxième décimale.

l'ézétimibe ou la niacine [7]. Une telle association peut être envisagée dans des situations particulières à haut risque cardiovasculaire, comme les dyslipidémies familiales ou les patients à haut risque ne tolérant pas des hautes doses de statines. L'étude IMPROVE-IT, dont les résultats devraient être publiés vers 2013, permettra d'évaluer l'efficacité de l'association simvastatine et ézétimibe sur la diminution des événements cardiovasculaires après un syndrome coronarien aigu.

Les effets indésirables des statines

Les statines sont une classe de médicaments avec une bonne sécurité et une tolérance satisfaisante. Les effets secondaires les plus fréquents sont une perturbation des tests hépatiques [8] ou des myalgies diffuses [9]. La prévalence des myalgies est estimée à 5–10% des pa-

tients et demeure la cause la plus fréquente de l'arrêt du traitement qui est estimé à plus de 25% à 6 mois. Après deux ans de traitement, seuls 25% des patients en prévention primaire continuent à prendre leur médicament, contre 40% après un syndrome coronarien [10].

Le tableau 5 énumère les facteurs de risque pour les effets secondaires des statines et les risques d'interactions médicamenteuses, avec notamment le gemfibrozil qui est contre-indiqué en bithérapie avec les statines. L'atteinte musculaire liée aux statines peut être classée en trois groupes selon l'élévation des CKs (créatine kinase) sur la base des recommandations émises par l'AHA/NHLBI (American Heart Association et National Heart, Lung and Blood Institute). Nous proposons une recommandation de prise en charge (fig. 2):

- Dans le cas de *myalgies* (douleurs musculaires sans élévation des CKs), la statine peut être continuée selon la tolérance, une diminution de posologie peut être considérée selon l'évolution.
- Dans le cas de *myosite* (symptômes musculaires avec faiblesse musculaire et élévation modérée des CKs <10 fois la limite supérieure normale), il est recommandé de réduire la posologie de la statine et de suivre l'évolution des symptômes avec un nouveau dosage des CKs et du cholestérol dans les deux semaines. Si douleurs intolérables, arrêt de la statine.
- Dans le cas de *rhabdomyolyse* (symptômes musculaires avec une élévation significative des CKs >10 fois la limite supérieure). Cette dernière est une complication grave qui peut nécessiter une hospitalisation, parfois la dialyse ou provoquer le décès du patient. Il est recommandé d'arrêter le traitement; par la suite, une autre statine peut être donnée à faible posologie avec un suivi régulier des CKs et du bilan lipidique.

Le début du traitement peut favoriser la manifestation d'une myopathie sous-jacente (acquise ou génétique). Dans tous ces cas, un dosage des CKs et de la TSH avec un examen clinique est nécessaire. Une consultation neurologique peut s'avérer utile en cas de persistance des symptômes ou de déficits après l'arrêt du traitement.

Peu d'études randomisées concernant les douleurs musculaires ont été conduites [9]. Sur la base de petites études, il semblerait que la rosuvastatine à faible dose et la fluvastatine provoquent moins de symptômes musculaires que les autres statines. Une prise un jour sur deux semble causer moins d'effets secondaires, mais nous n'avons pas de données sur l'efficacité de cette stratégie à long terme au niveau de la prévention cardiovasculaire. Un dosage des CKs avant l'instauration du traitement est recommandé par les sociétés AHA et NHLABI (American Heart Association et National Heart, Lung and Blood Institute) [9], bien que cela soit surtout utile dans les situations à risque dans la pratique.

Les statines sont bien tolérées sur le plan hépatique et les cas d'hépatites fulminantes sont extrêmement rares (2 cas sur 1 million de patients traités par an) [8]. On note parfois une légère perturbation des tests hépatiques (augmentation des ALAT jusqu'à 2–3 fois la

norme, incidence estimée de 0 à 3%) qui reste cliniquement asymptomatique et qui survient le plus souvent dans les 12 semaines après le début du traitement avec une fréquence plus élevée en cas de hautes doses de statines. L'évolution spontanée est généralement favorable. Le suivi des enzymes hépatiques dans la pratique clinique est controversé: un dosage dans les situations à risque (hépatites chroniques, consommation d'alcool à risque ou risque potentiel d'interactions médicamenteuses) semble un bon compromis. En cas d'augmentation de plus de trois fois la norme du taux d'ALAT, une diminution du dosage, voire un arrêt sont recommandés, ainsi qu'une recherche d'une autre cause étiologique. Dans les maladies hépatiques, il est recommandé d'éviter de prescrire des statines en cas de cholestase marquée, d'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou de décompensation cirrhotique, par contre une cirrhose compensée ou un NASH (non-alcoholic steatohepatitis) ne sont pas des contre-indications absolues.

teuses) semble un bon compromis. En cas d'augmentation de plus de trois fois la norme du taux d'ALAT, une diminution du dosage, voire un arrêt sont recommandés, ainsi qu'une recherche d'une autre cause étiologique. Dans les maladies hépatiques, il est recommandé d'éviter de prescrire des statines en cas de cholestase marquée, d'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou de décompensation cirrhotique, par contre une cirrhose compensée ou un NASH (non-alcoholic steatohepatitis) ne sont pas des contre-indications absolues.

Situations plus complexes

Certaines situations nécessitent une précaution particulière ou une stratégie de prise en charge différente de celle présentée dans la figure 1.

- En cas de contre-indication relative aux traitements (hépatopathie, néphropathie, risque d'interactions médicamenteuses).
- Situations à risque d'effets secondaires (tab. 5).
- Suspicion de dyslipidémie familiale (cholestérol total >7 mmol/l, LDL >5 mmol/l ou triglycérides >5,6 mmol/l, gérontoxon précoce, xanthomes tendineux et cutanées, antécédents personnels ou familiaux de maladies vasculaires précoces) dont les maladies les plus fréquentes ont été décrites ci-dessus.
- En cas de triglycérides >8 mmol/l (risque de pancréatite aiguë).
- Dyslipidémie résistante aux traitements.
- Hypertriglycéridémie résistante aux traitements non médicamenteux.

Dans ces situations, le conseil d'un spécialiste des lipides peut s'avérer utile.

Correspondance:

PD Dr Nicolas Rodondi
Responsable des Consultations des Lipides
et de Prévention Cardiovasculaire
Policlinique Médicale Universitaire
Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
nicolas.rodondi@hospv.ch

Dès le 1^{er} octobre 2011:

Chefarzt/Leiter der Medizinischen Poliklinik
Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin
Inselspital
Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
Nicolas.Rodondi@insel.ch

Références recommandées

- Nanchen D, Chiolero A, Cornuz J, Marques-Vidal PM, Firmann M, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. Cardiovascular risk estimation and eligibility for statins in primary prevention comparing different strategies. *Am J Cardiol.* 2009;103(8):1089–95.
- Cornuz J, Auer R, Senn N, Guessous I, Rodondi N. [Prevention and screening in adults: trends in 2010]. *Rev Med Suisse.* 2010;6(273):2276, 2278–80, 2275–82.
- Ghali WA, Rodondi N. HDL cholesterol and cardiovascular risk. *BMJ.* 2009;338:a3065.
- Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N. [Statins and muscular side-effects]. *Rev Med Suisse.* 2010;6(239):510, 512–4, 516–7.
- Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004;09(23 Suppl 1):III50–7.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Tableau 5. Facteurs de risques pour les effets secondaires (musculaires et hépatiques) des statines (adapté de [11]).

Facteurs liés aux patients	Age avancée (surtout >80 ans) Maladie chronique (insuffisance rénale ou hépatique)
Facteurs liés au traitement	Début du traitement (3 premiers mois) Hautes doses de traitement
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs du cytochrome P-450 3A4: antibiotiques (<i>macrolides</i>), antifongiques (<i>ketoconazole</i> , <i>fluconazole</i>), inhibiteurs des protéases, antiarythmiques (<i>amiodarone</i> , <i>diltiazem</i> , <i>verapamil</i>), les immunosuppresseurs (<i>cyclosporine</i> , <i>tacrolimus</i>) Inhibiteurs du cytochrome P-450 2C9: antifongique (<i>fluconazole</i>)
Prise simultanée avec d'autres hypolipémiants	Niacine Fibrates (<i>gemfibrozil</i> > <i>bezafibrate</i> = <i>fenofibrate</i>)

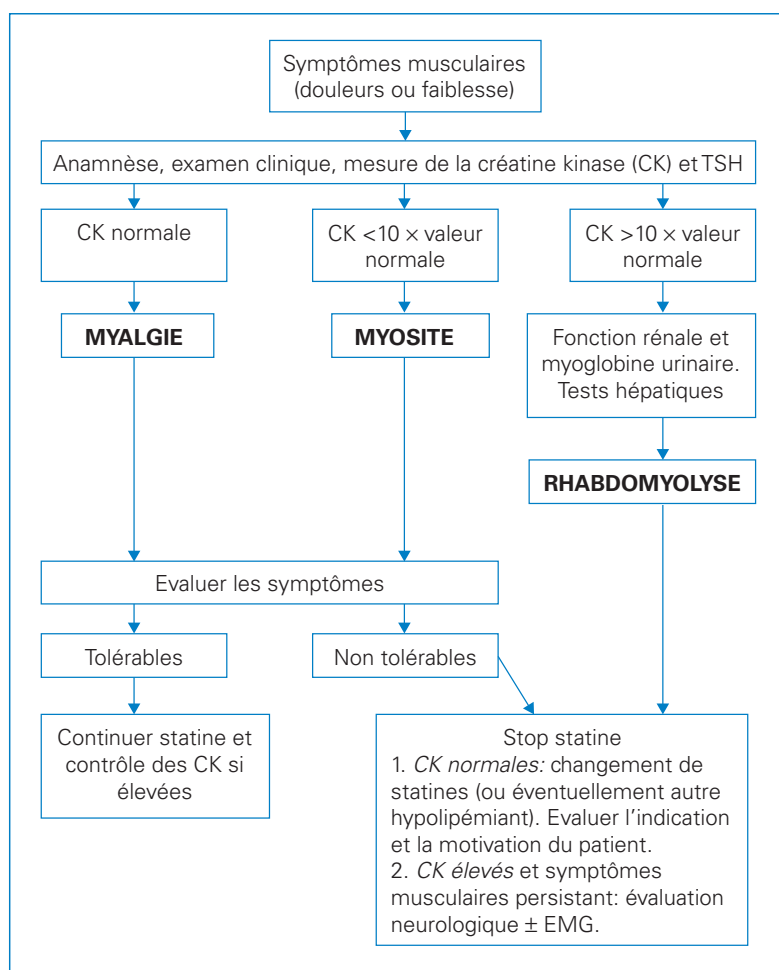


Figure 2

Proposition d'algorithme de diagnostic et prise en charge des symptômes musculaires et de l'élévation de la créatine kinase (CK) sous statines (adaptée de [9, 13]).

Quels niveaux de cholestérol devrait-on traiter en Suisse? /

Ab welchem Cholesterinwert soll in der Schweiz eine Behandlung erfolgen?

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth 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). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007; 14(Suppl 2):S1–113.
- 2 Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(1):CD004816.
- 3 Deckers JW, Blumenthal RS. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2011;342:d1048.
- 4 Nanchen D, Chiolero A, Cornuz J, Marques-Vidal PM, Firmann M, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. Cardiovascular risk estimation and eligibility for statins in primary prevention comparing different strategies. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1089–95.
- 5 Cornuz J, Auer R, Senn N, Guessous I, Rodondi N. Prevention and screening in adults: trends in 2010. *Rev Med Suisse*. 2010;6(273):2276, 2278–80, 2275–82.
- 6 Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract*. 2009;59(567):773–6.
- 7 Ghali WA, Rodondi N. HDL cholesterol and cardiovascular risk. *BMJ*. 2009;338:a3065.
- 8 Stoll D, Darioli R, Rodondi N. Lipid-lowering therapies and liver enzymes. *Kardiologische Medizin*. 2009;12(9):239–44.
- 9 Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N. [Statins and muscular side-effects]. *Rev Med Suisse*. 2010;6(239):510, 512–14, 516–17.
- 10 Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462–7.
- 11 Bellosto S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;09(23 Suppl 1):III50–7.
- 12 Pasche O, Pache S, Cornuz J, Darioli R, Rodondi N. [How to apply clinical guidelines in medical practice? The example of dyslipidemia]. *Rev Med Suisse*. 2008;4(148):662–5.
- 13 Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:a2286.