

Comment traiter l'hypercholestérolémie?



Dr N. MATOUGUI

Journées de **F**ormation **M**édicale **C**ontinue de **K**ouba 2010

Introduction

- **Hypercholestérolémie (HC) est:**
 - Fréquente
 - Pure ou mixte
 - Essentielle ou secondaire
- **Facteur de risque cardiovasculaire (athérosclérose):**
1^{ère} cause de mortalité et de morbidité
- **Intérêt majeur :** prévention cardiovasculaire



Définition



Hypercholestérolémie (HC)

- Cholestérol total (CT) > 2.5 g/l (**5.2** mmol/l)
 - LDL-cholestérol (LDL-c) $> 1,60$ g/l (4,1 mmol/l)
 - HDL-cholestérol (HDL-c) $< 0,40$ g/l (1 mmol/l)
- \pm triglycérides (TG) $> 1,50$ g/l (1,7 mmol/l)

Classification internationale de Fredrickson

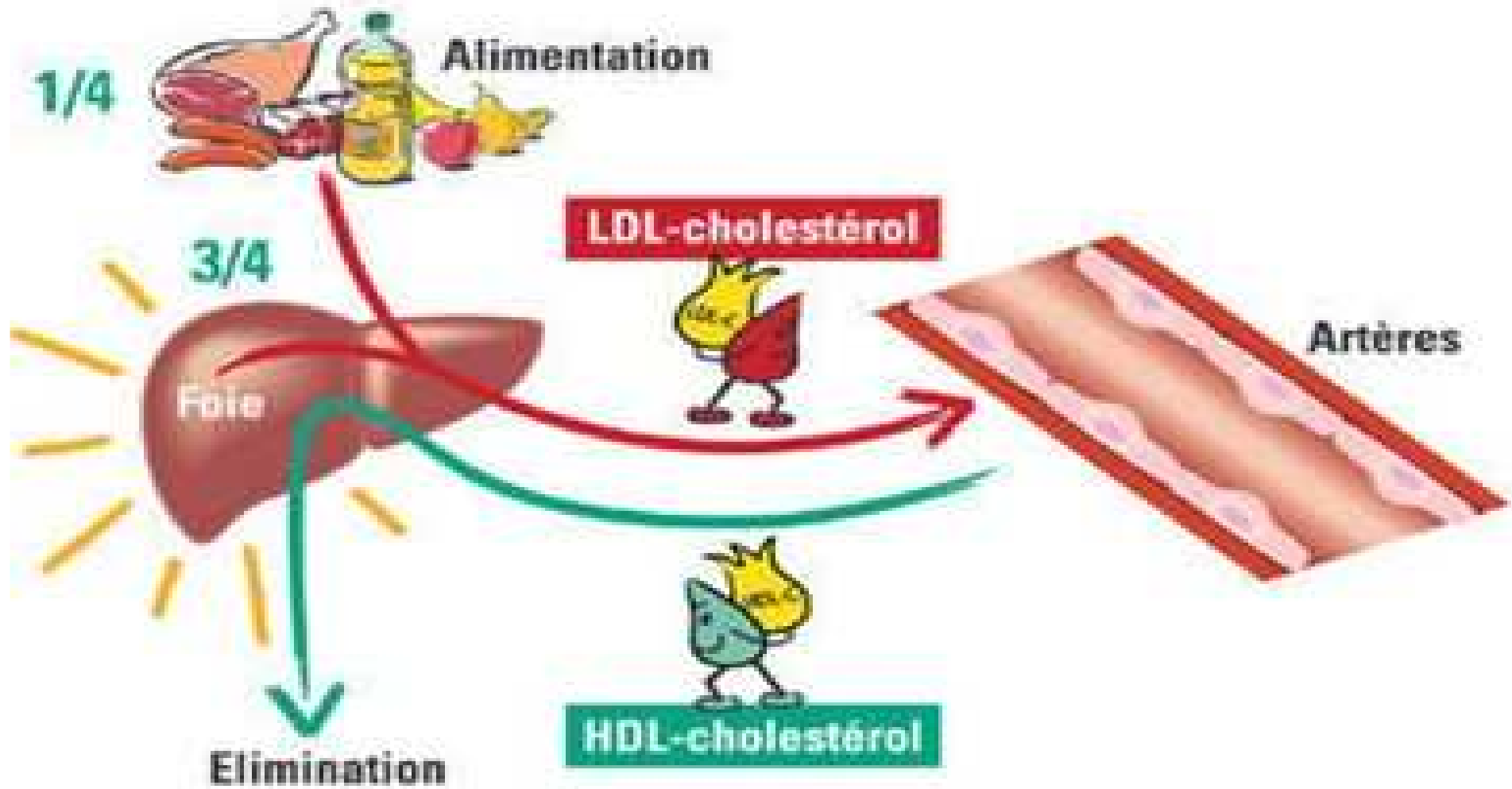
Type	Cholestérol	TG	Lipoprotéines
I	normal	augmentés	Chylomicrons ↑ VLDL normales
Ila	augmenté	normaux	LDL ; apoB, apoA ₁ ↑
Ilb	augmenté	augmentés	LDL et VLDL ↑
III	élevé	très élevés	IDL ↑
IV	normal ou peu élevé	augmentés	VLDL ↑
V	normal peu augmenté	très élevés	

90 % de type Ila, Ilb ou IV

Classification de Fredrickson simplifiée

- **Hypercholestérolémie pure** : LDL-c élevé
- **Hyperlipidémie mixte** : LDL-c et TG élevés
- **Hypertriglycéridémie** : triglycérides élevés

Origine du cholestérol



Causes principales

- **Hérédité**: formes familiales
- **Mode de vie**: alimentation et sédentarité
- **Médicaments** : CTC, olanzapine, isotrétinoïne, œstro-progestatifs , antirétroviraux...
- **Certaines maladies** : hypothyroïdie, syndrome néphrotique, l. rénale, cholestase...



Conduite thérapeutique

- **Evaluer le risque cardiovasculaire global**
- **Cibler le LDL-C**
- **Stratégie thérapeutique progressive**

Evaluer le risque cardiovasculaire global

Evaluation du risque

- **Temps essentiel**
- Addition des FDR présents chez chaque personne



Définir trois niveaux de risque

Facteurs

Facteurs de risque (FDR):

- Age: H \geq 50 ans, F \geq 60 ans ou ménopausée
- ATCDs familiaux de coronaropathie précoce
- - Tabagisme actif ou sevrage $<$ 3 ans
- - HTA permanente
- - Diabète type 2 (à haut risque VX)
- - HDL-c $<$ 0.40 g/l

Facteur protecteur : HDL-c $>$ 0.60 g/l
(soustraire 1 au score)

Risque cardiovasculaire

- **Risque faible**: 0 FDR associé
- **Risque intermédiaire** : au moins 1 facteur
- **Haut risque** : ATCD cardiovasculaire avérée ou risques équivalents

Cibler le LDL-c



Comment le détecter ?

- Bilan pratiqué après : **12 h de jeûn**
- Doit comporter:
 - **Cholestérol total et de ses fractions**
 - HDL- C
 - LDL- C (formule de Friedewald
ou dosé si TG \geq 4 g/L)
 - **Triglycérides**
- **Affirmer par un 2^{ème} prélèvement**

Classification ATP III

	LDL-C* g / l (mmol/l)	Cholestérol T g / l (mmol/l)
Normal	< 1 (2.6)	< 2 (5.2)
Limite	1 - 1.6 (2.6 – 4)	2- 2.3 (5.2 - 6.1)
Elevé	1.6 - 1.9 (4.1– 4.9)	≥ 2.4 (6.2)
Très élevé	≥ 1.9 (4.9)	-

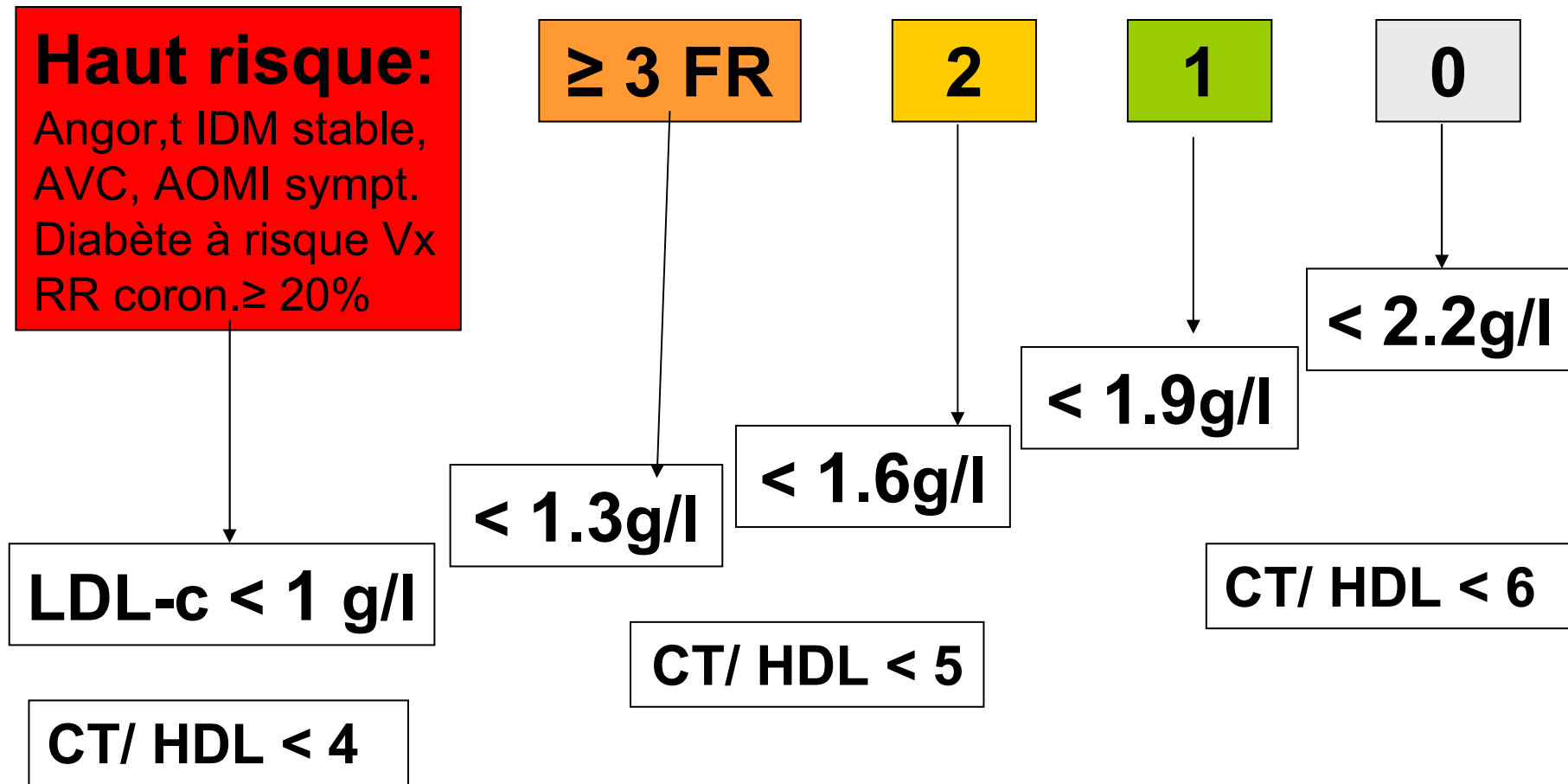
*** Première cible du traitement**

Bilan complémentaire

Recommandé :

- ❖ **Glycémie à jeûn**
- ❖ **ECG de repos**

Quel est l'objectif thérapeutique ?



Traiter la dyslipidémie



Armes thérapeutiques

Prise en charge :

➤ **Diététique**



➤ **FDR associés** (tabagisme, diabète, HTA..)

➤ **HC secondaires**

Médicaments

Traitement diététique

➤ Régime +++, adapté : ↓ 10-15% LDL-c

Limiter : cholestérol alimentaire et acides gras saturés (graisses animales, lait, jaune d'œuf)

Augmenter: acides gras polyinsaturés oméga 3 (Poissons), fibres et micronutriments

**Régime
méditerranéen**



Traitement diététique -2-

➤ **limiter la consommation d'alcool**

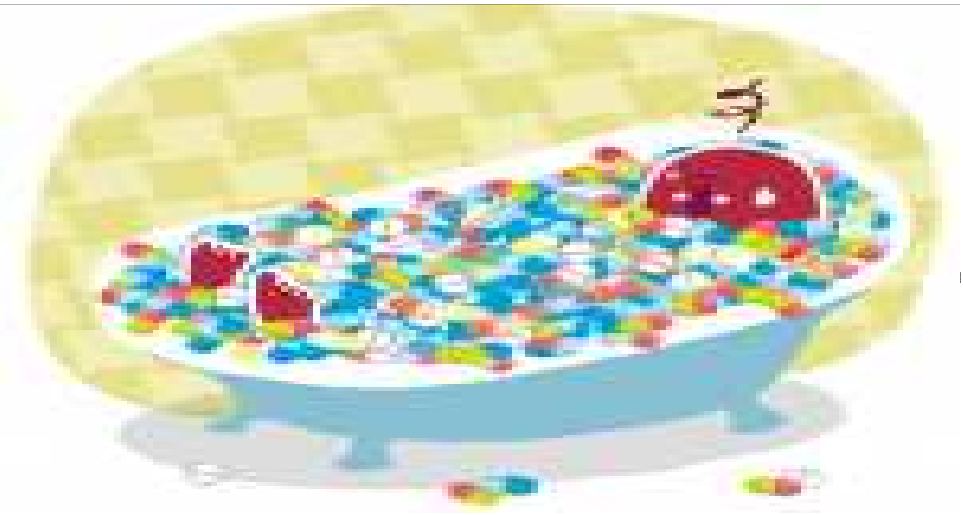
➤ **Contrôler le poids**



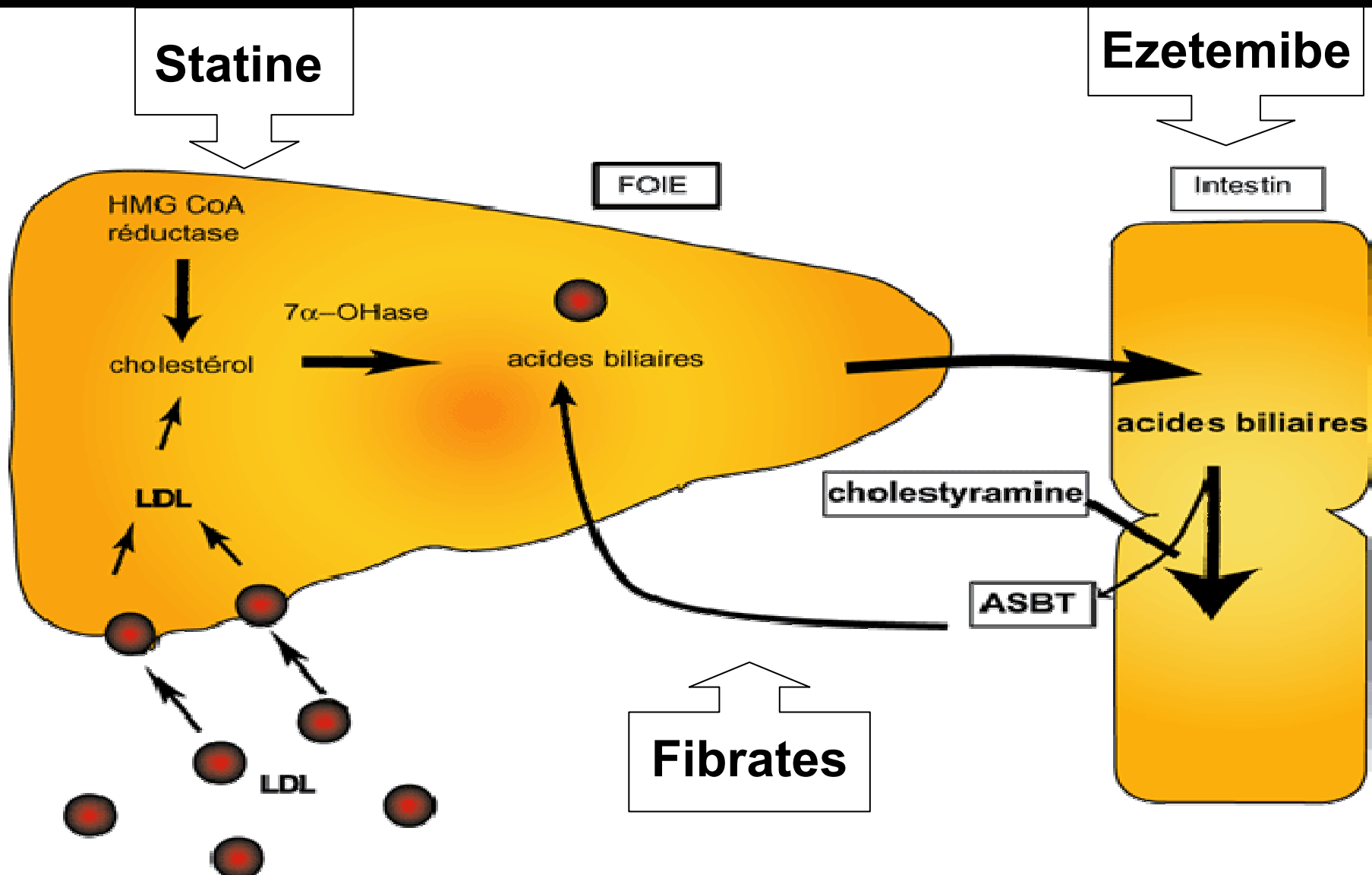
➤ **Associer des exercices physiques réguliers**

Médicaments

- **Statines**
- **Fibrates**
- **Résines** : Colestyramine
- **Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol** : ezétimibe
- **Acide nicotinique**
- **Huiles de poisson; Vitamine E**
- **Complément alimentaire** : lipidol®



Mode d'action



Efficacité des hypolipémiants

	<i>CT</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>	<i>TG</i>
<i>Statines</i>	15-30%	↓20-60%	↑ 5-10%	↓10-30%
<i>Fibrates</i>	↓15%	↓10-20%	↑5-20%	↓20-50%
<i>Résine</i>	↓20%	↓15-30%	↑3-5%	= / ↑
<i>Ezétimibe</i>	↓15%	↓15-20%	↑ 3-5%	↓10-30%
<i>Niacine</i>	↓25%	↓15-25%	↑15-35%	↓20-50%
<i>Huile poisson</i>	=	=	=	↓25-35%

Statines

DCI	Spécialités	Présentation	mg/ j
Simvastatine	Zocor®; Zostine®	10; 20 ;40;80	10-40
Pravastatine	Elisor®, Vasten®	10; 20 ;40	10-40
Fluvastatine	Lescol®	20 ;40;80	20-80
Atorvastatine	Tahor®;Tordem®	10 ;20;40;80	10-80
Rosuvastatine	Crestor®	10 ;20	10-40

Fibrates

DCI	Spécialités	Présentation	mg/ j
Fenofibrate	Lipanthyl® lipofen®	160; 200	200
Ciprofibrate	Lipanor®	100	100
Bezafibrate	Befizal®	200; 400	400-600
Gemfibrozil	Lipur®	450	900

Autres

DCI	Spécialités	Présentation	/ jour
Colestyramine	Questran®	4 g	4 - 24
Compl. Alim.	Lipidol®	600mg	1200-2400
Ezétimibe	Ezetrol®	10	10
Ac nicotinique	Niacine®		
Huile poisson			

Effets indésirables & CI

- **Dose-dépendants**
- **Types:**
 - Statines et fibrates: hépatiques et musculaires
 - Colestyramine : digestifs
 - Ezétimibe: musculaires
- **Interactions** : statine + fibrate, fibrate + AVK, ou colestyramine + autre médicament.
- **CI**: allergie; grossesse; allaitement ; myopathie; atteinte hépatique: I. rénale; antifongiques...

Prescription & surveillance

- **Dose initiale faible**
- **Augmentation progressive: bénéfique / risque**
- **Efficacité maximale : 4 semaines**
- **Surveillance hépatique et musculaire : +++**

Surveillance hépatique

■ Transaminases

- Contrôle: $\leq 3, 6, 12$ mois, puis 1 x / an
- **Arrêt si > 3 fois / Nle**
- Attention si: ATCD hépatique, éthylisme ++

Surveillance musculaire

- **CPK**
- **Pas systématique**, indiquée :
 - **Avant TRT**: âge > 70 ans, éthylisme, I. rénale, hypothyroïdie, ATCD de myopathie ou d'intolérance aux hypolipémifiants
 - **Sous TRT**: myalgies, myasthénie inexplicables

Indications thérapeutiques



Prévention

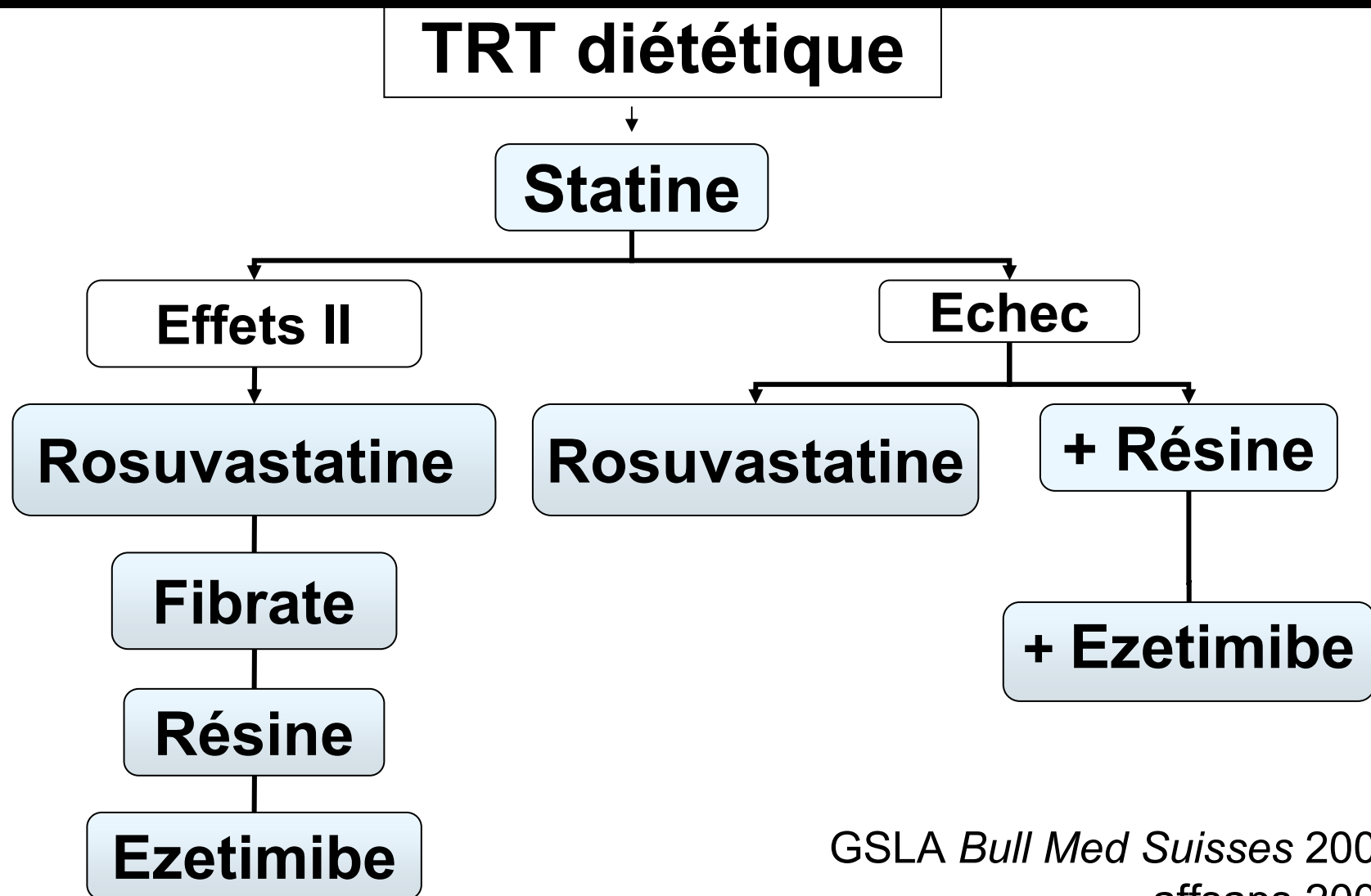
- **Primaire** : traitement diététique ≥ 3 mois
 - Objectif atteint : poursuivre,
 - Objectif non atteint : + TRT médicamenteux
- **Secondaire** :
 - Traitement médicamenteux + TRT diététique
 - Correction des FDR associés

Choix du médicament

Première intention:

- **Statine +++** (hormis Rosuvastatine)
- Sauf si :
 - intolérance aux statines ;
 - LDL-c < 1 g/l + TG élevés et HDL-c bas

Hypercholestérolémie pure



Hypercholestérolémie mixte

TRT diététique

Statine

Echec

CI - Effets II

S + ézetimibe

Fibrate

F + ézetimibe

Fibrate

S + Ac. nicot

Ac nicotinique

Statine + Fibrate (Hors gemfibrozile) !!

Cas particuliers

Sujet âgé :

- **70 à 80 ans:** bénéfice prouvé, prise en charge identique
- **> 80 ans:** prolonger TRT en prévention primaire
 - Cumul de facteurs de risque,
 - Absence de pathologie non C-Vx
 - Bonne tolérance du traitement.

Débuter TRT : plutôt non recommandé

Cas particuliers

Syndrome métabolique: pas d'indication spécifique,
prise en charge de chaque facteur de risque

HC secondaires : TRT étiologique \pm HC

Quand adresser au spécialiste ?

- **Résistance aux traitements**
- **Forme familiale suspectée:** ATCD personnels ou familiaux de maladies vasculaires précoces
- **Signes cliniques précoces:** gérontoxon, xanthomes
- **CT > 2.7 g/l, LDL-c > 2 g/l ou TG > 5 g/l**

Dépistage des personnes à risque

- Antécédents familiaux d'hypercholestérolémie
 - Antécédents familiaux de maladie C-Vx précoce (hommes < 55 ans et femmes < 65 ans)
 - Hommes de plus de 45 ans
 - Femmes de plus de 55 ans ou avec ménopause précoce
- ⇒ 0 FDR + bilan normal : contrôle / 5 ans

Conclusions

- Traitement de l'hypercholestérolémie: bénéfique prouvé sur la prévention cardiovasculaire
- Evaluation du risque C-Vx : essentielle
- LDL-c = meilleur indicateur d'efficacité thérapeutique
- Traitement diététique = base de la prise en charge
“ médicamenteux → statine en 1^{ère} intention
- Prise en charge indispensable des FDR associés

Conclusions -2-

- **Modification du mode de vie:** arrêt du tabac, régime alimentaire adéquat, contrôle du poids et exercices physiques
- **Traitement progressif et bien toléré +++**
- **Traitement dynamique** pour patients à risque C-Vx élevé



Merci

Quand penser à l'hypothyroïdie ?

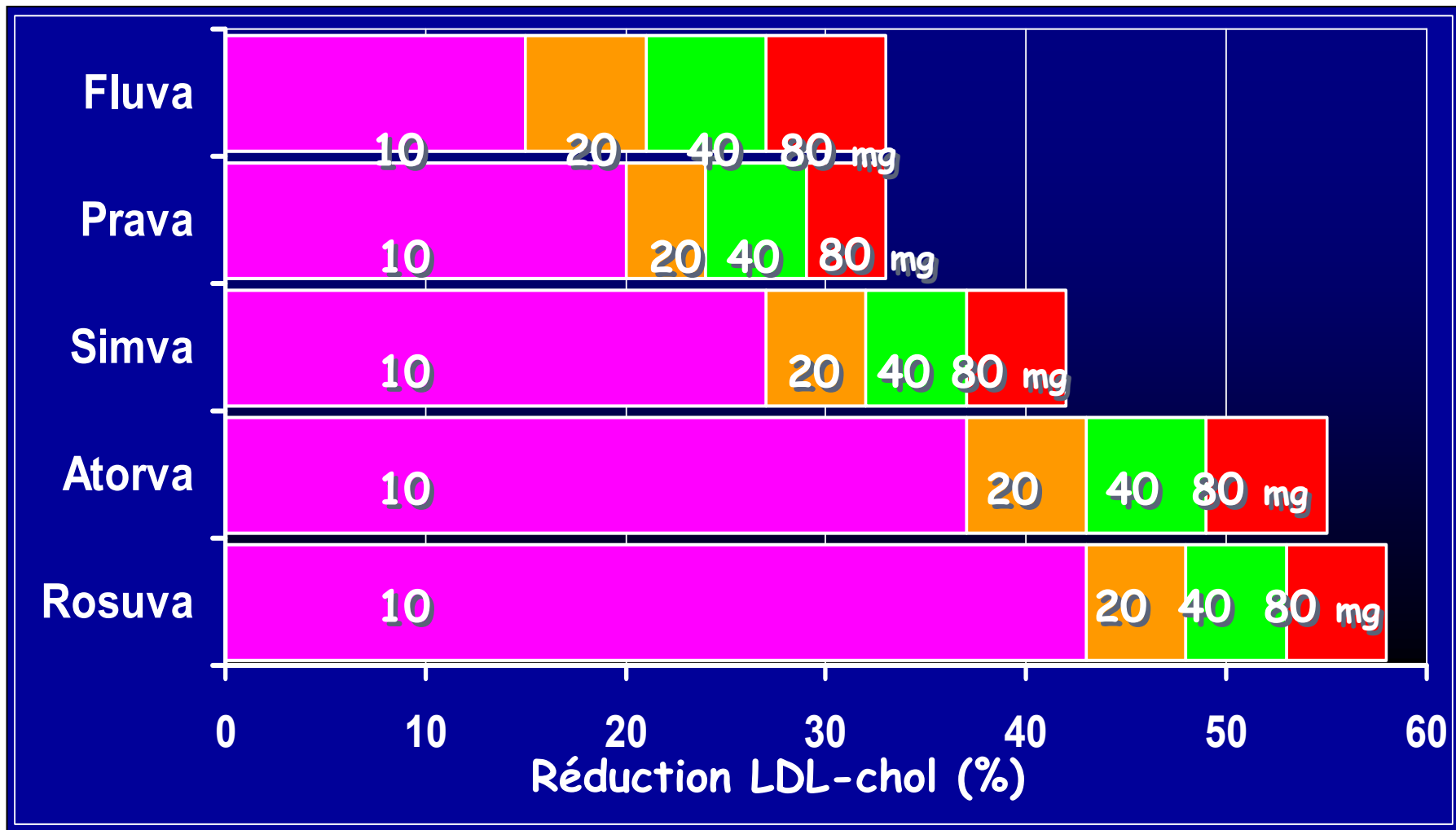
- Symptômes ou signes d'hypothyroïdie
- Élévation du taux de cholestérol en absence de changement de traitement
- Cholestérol total > 7 mmol/l à partir de 40 ans sans notion antérieure d'hypercholestérolémie

LDL-cholestérol cible

Baisse du taux de LDL souhaitée: $\frac{\text{LDL} - \text{cible}}{\text{LDL}}$

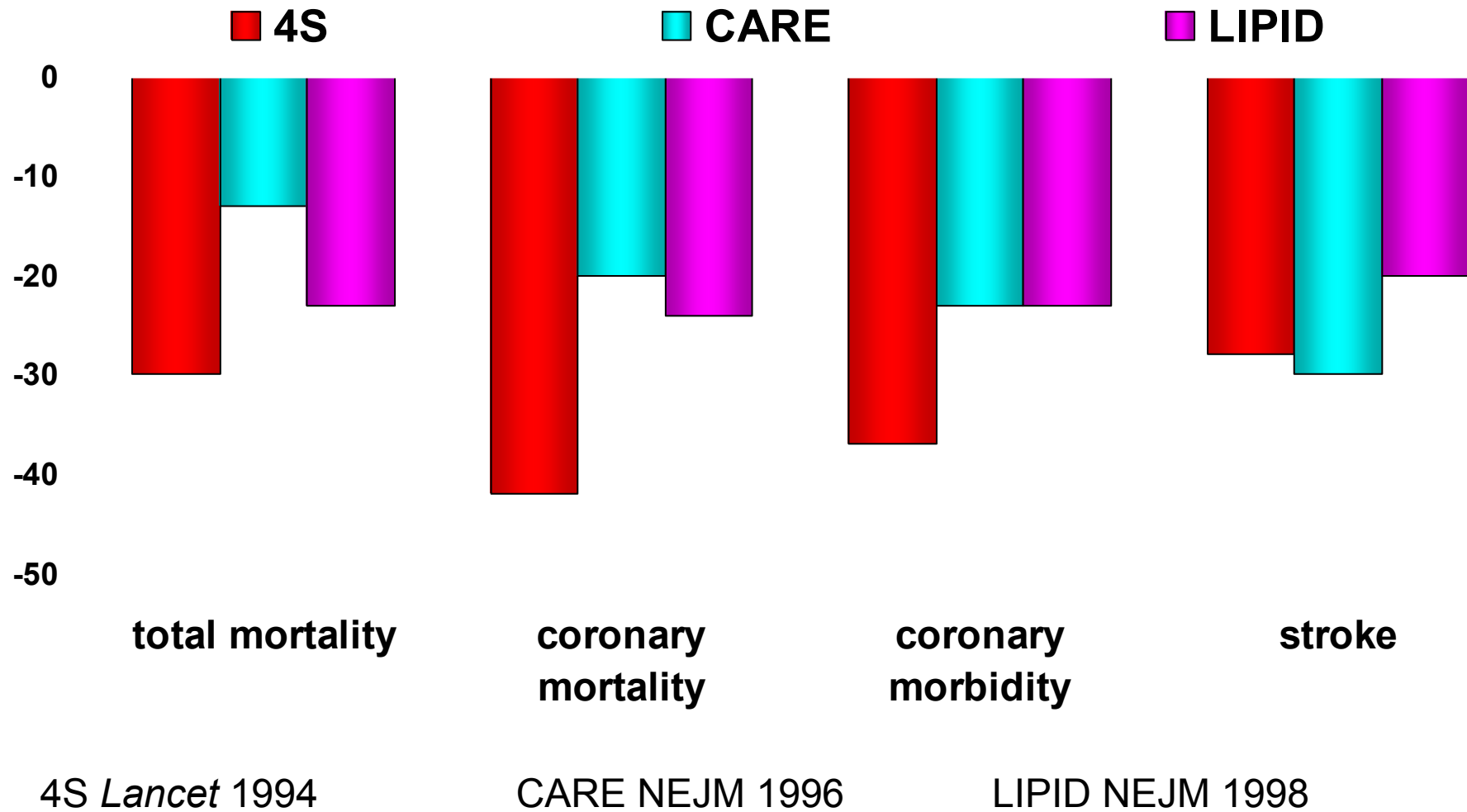
Médicaments	Baisse moyenne du LDL selon dosage
Simvastatine	10 mg: 15% 20 mg: 30% 40 mg: 35%
Atorvastatine	10 mg: 20% 20 mg: 40% 40 mg: 45%

Statines: Efficacité & dosage



Statines en prévention 2°: efficacité

% reduction



Patients/ LDL Cholestérol	TRT diététique	Valeur Cible	TRT médical	Valeur cible
H < 45 ans, F. non ménopausée, 0 FDR	> 2,20 g/L	< 1,60	Pas IC	
			> 2,20	< 1,60
sujets avec autre FR	> 1,60	< 1,60	> 1,90	< 1,60
Prévention primaire sujets \geq 2 FR	> 1,30	< 1,30	< 1,60	< 1,30
Prévention secondaire et échec diététique de 3 mois	> 1,30	< 1,00	> 1,30	< 1,00

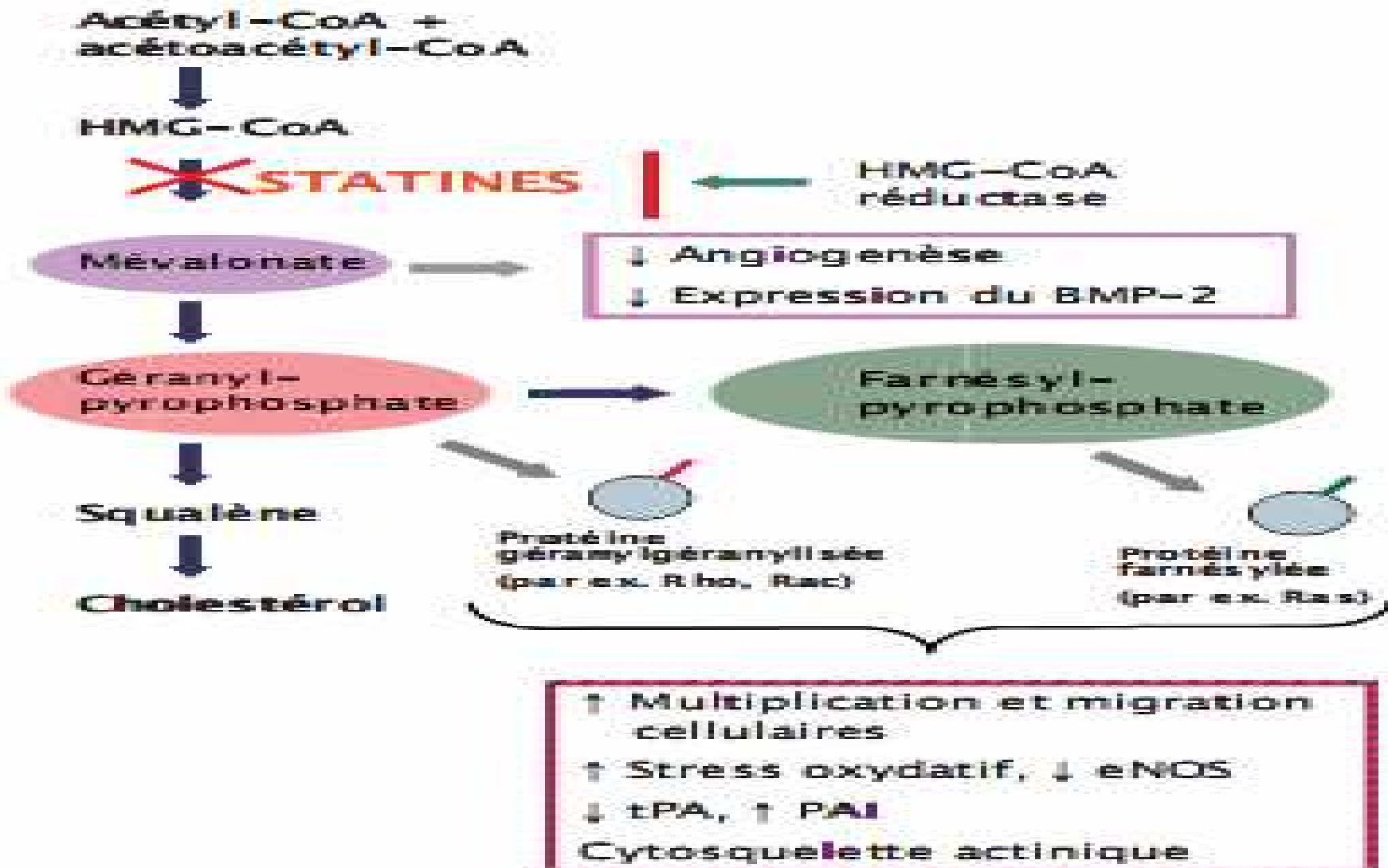
Risque personnel de maladie cardiaque dans les 10 ans	LDL-c à viser	CT/HDL
Faible (< 10 %)	< 1.93 mg/l * (5 mmol/l)	< 6
Modéré (10 % -19 %)	< 1.35 mg/l (3,5 mmol/l)	< 5
Elevé (≥ 20 %)	< 0.77 mg/l (2 mmol/l)	< 4

Formule de Friedwald

- LDL-c (g/l) = cholestérol total – HDL-c – TG / 5
- LDL-c (mmol/l) = CT – HDL-c – TG/2.2

(Formule non valable si TG \geq 4.5)

Statines ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase)



Contre-indications

- Age < 18 ans et > 70 ans
- Grossesse et allaitement
- Affection hépatique ou insuffisance rénale sévère
- Alcool
- ATCD de myopathie
- Hypersensibilité aux statines
- Prudence si troubles hémostatiques
- Association: inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, érythromycine....)
- Galactosémie congénitale, malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase

Déconseillé

- Utilisation chez l'enfant et l'adolescent
- Prise simultanée de jus de pamplemousse

Effets indésirables

- Céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique. Asthénie, angio-œdème
- Troubles gastro-intestinaux
- " hépatobiliaires
- " musculosquelettiques
- « cutanés et des tissus sous-cutanés

D'où vient l'excès de cholestérol?

- Le foie produit la grande majorité du cholestérol utilisé par le corps dans diverses fonctions. Le reste provient de l'alimentation : des aliments d'origine animale, qui contiennent du cholestérol, et des aliments d'origine végétale riches en gras saturés, hydrogénés et trans, comme le shortening végétal et certaines huiles végétales.
- Lorsqu'une personne mange beaucoup d'aliments riches en cholestérol, le foie s'ajuste et en produit moins. Ainsi, les taux de lipides sanguins restent dans les limites normales.
- Cependant, chez 25 % à 30 % des gens, ce mécanisme d'ajustement ferait défaut, causant alors une hypercholestérolémie. De plus, certaines personnes absorbent plus le cholestérol contenu dans les aliments que d'autres, ce qui peut aussi contribuer à l'hypercholestérolémie.
- Outre les aliments ingérés, la sédentarité et le tabagisme peuvent aussi élever le taux de cholestérol. De plus, les gènes ont leur influence, même dans les cas où l'hypercholestérolémie n'est pas de type « familial » (voir l'introduction de cette fiche).

- les taux de cholestérol qu'un individu doit viser varient en fonction de son taux personnel de risque de [maladie cardiaque](#) (crise d'angine ou infarctus du myocarde) dans les prochains dix ans. Celui-ci dépend de plusieurs facteurs : antécédents personnels de maladie cardiovasculaire, âge, tabagisme, diabète, pression artérielle, taux actuel de cholestérol total et de HDL, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, obésité abdominale et sexe.

- *Prévention secondaire : antécédents coronaires mais également autres maladies vasculaires athéromateuses (AVC/AIT, AOMI symptomatique).*
- *Bénéfice de la prévention cardiovasculaire (primaire et secondaire) par les hypolipémiants n'est pas exclusivement coronaire. Chez les patients à haut risque, une diminution du risque de premier accident vasculaire cérébral est démontrée. Ce bénéfice s'étend à l'ensemble des évènements cardiovasculaires.*
- *Prévention cardiovasculaire a des effets démontrés dans de nouveaux groupes de patients parmi les sujets âgés de 60 à 80 ans, les femmes ménopausées, les*


Types de lipoprotéines.

02 principaux types de lipoprotéines.

- HDL = « bon cholestérol »
cholestérol → foie
- LDL = « mauvais cholestérol ».
Si abondantes dans le sang, peuvent se déposer sur les parois des artères
→ plaque d'athérome

Suivi du traitement

Introduction :

- Après syndrome coronarien aigu (SCA), AVC ou opération : contrôle à 3, 6 et 12 mois
- Hors SCA : contrôle dans les 3 mois, puis à 6 et 12 mois
- Sous traitement : stable  1x / an

Catégories de risque?

Elevé	haut risque cardiovasculaire (maladies des gros vaisseaux) ou diabète ou risque calculé $> 20\%$
Intermédiaire	2 facteurs de risque au moins et risque calculé 10 – 20%
Faible	2 facteurs de risque au moins et risque calculé $< 10\%$
Très faible	0-1 facteurs de risque

Hors recommandations

- **1ère intention: Prava ou simvastatine**
- **En cas d'échec: Atorvastatine (1/2 dose)**
- **En cas d'échec: Rosuvastatine (1/4 dose)**

Mode d'action

- **Statines:** bloquent l'enzyme HMG-CoA réductase qui agit directement sur la production du cholestérol hépatique
- **Fibrates :** plusieurs mécanismes, activent des facteurs nucléaires
- **Ezetimibe:** inhibe l'absorption sélective du cholestérol intestinal
- **Résines:** empêchent la réabsorption intestinale des acides biliaires
- **Acide nicotinique:** mal élucidé
- **Huiles de poisson : omega 3 polyinsaturés.....**