

129 - II DYSLIPIDEMIES ATHEROGENES

JM Fauvel 2009

(Plan)

Classification

Traitement	Moyens	diététique résine : colestyramine QUESTRAN° fibrates de 2e génération inhibiteurs de la HMG CoA réductase : statines ézétimibe EZETROL° acide nicotinique NIASPAN° autres moyens		
	Indications	hypercholestérolémie hyper lipidémie mixte hypertriglycéridémie Cas particulier : enfant	régime régime régime	statine ± ézétimibe statine > fibrate ± ézétimibe fibrate

Recommandations AFSSAPS : Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (2005)
Risque musculaire des statines (2002)

oo

1 - CLASSIFICATION

classique (OMS, FREDRICKSON) reste encore la base de description, en attendant une classification " génétique "

	sérum à jeun	lipoprotéine augmentée	cholestérol	triglycérides	fréquence
I	lactescent	chylomicrons		+++	trés rare
IIa		LDL	++		+++
IIb	opalescent	LDL + VLDL	++ , HDL-	+	+++
III	opalescent	broadβL	++	++	rare
IV	opalescent	VLDL	HDL -	++	+++
V	lactescent	VLDL + chylomicrons	±	+++	trés rare

I : Hyperchylomicronémie : rare et non athérogène

II a : hypercholestérolémie essentielle

*hypercholestérolémie familiale (déficit en récepteur des LDL) autosomique dominante

- forme homozygote : chol 6 à 12 g /l, xanthomes cutanés, et tendineux, infarctus < 20 ans
- forme hétérozygote: 50% des récepteurs défectueux
chol 3,5 à 6 g/l, xanthomes tendineux, xanthélasma, infarct ≈ 40 ans
- forme mineure : chol ≤ 3,50 g/l

* hypercholestérolémie polygénique : fréquente, 1-2% de la population, 90 % des hypercholestérolémies

modérée, chol ≤ 3,5 g/l,
associe diverses anomalies génétiques (dont défaut des récepteurs à apo B/E)
et des facteurs environnementaux : une alimentation trop riche en graisses

IIb : hyperlipidémie combinée familiale (ou mixte)

se révèle vers 30 à 40 ans (xanthélasma et arc cornéen possibles, mais pas de xanthomes)
un peu moins athérogène
selon diététique, peut ---> type IIa ou IV

III : dysβlipoprotéïnémie familiale : rare, xanthomes, f. génétiques + environnementaux

IV : hypertriglycéridémie familiale

- * soit exogène simple, surcharge pondérale, alimentation riche en glucides, consommation importante d' alcool
- * si triglycérides > 5 g/l , une origine familiale est à suspecter
- * si erreurs diététiques ---> trigl peuvent > 50 g/l

V : hyperlipoprotéïnémie familiale : exceptionnelle, dépendance alimentaires aux graisses et aux glucides

Autres dyslipoprotéïnémies athérogènes

hyperapoβlipoprotéïnémie : augmentation isolée de apolipoprotéine B, avec chol total et LDL normaux
hypoαlipoprotéïnémie familiale : chol HDL < 0,25 g/l

augmentation de la Lp(a) > 0,3 g/l
hyperlipidémie mixte à préβlipoprotéine lente

En pratique, on utilise la classification de De Gennes qui représente la majorité des patients et guide le choix thérapeutique :

Dyslipidémie mixte associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie
Hypercholestérolémie prédominante
Hypertriglycéridémie prédominante

2 - TRAITEMENT

Eliminer au préalable les hyperlipémies secondaires :

◇ se manifestant en général par une hypertriglycéridémie:

_____ - diabète - éthyilisme - insuffisance rénale chronique- goutte

◇ se traduisant en général par une hypercholestérolémie:

_____ - hypothyroïdie - syndrome néphrotique - obstruction biliaire

◇ causes + rares

- oestroprogestatifs

oestrogènes augmentent les triglycérides mais normalement restent dans les limites de la normale ; augmentation : en général terrain prédisposé.

- corticoïdes, rétinoides, β bloquants non sélectifs, diurétiques thiazidiques

Il sera d' autant plus agressif

- que les valeurs de cholestérolémie seront plus élevés,

- que d' autres facteurs de risque sont associés,

- ou qu' il existe déjà des lésions artérielles: prévention secondaire

Il sera prolongé et continu

2 – 1 Moyens thérapeutiques

2 – 1 - 1 Diététique

- le régime est toujours la 1ère étape, sur une période d'essai de 3 mois minimum suffit pour la plupart des hypertriglycéridémies et beaucoup d' hypercholestérolémies modérées

---> - 10 à 15 %, en général

- d'abord hypocalorique pour maigrir, lentement, si surpoids + entraînement physique + arrêt du tabac

- une fois au poids idéal :

- 50 à 55 % de glucides

- 30 à 35 % de lipides

10 % acides gras saturés (exclusion graisses animales, viandes : le gras, et viandes où graisse visible ne peut être retirée, produits laitiers : beurre, fromages gras, oeufs - ne pas > 2/sem, huiles arachide)

15 % monoinsaturés, (huile d' olive)

10% polyinsaturés (oméga 3 : huiles de poisson, 3 plats de poisson par semaine et oméga 6: margarines et huiles végétales)

- 12 à 15 % de protéines

- cholestérol alimentaire ≤ 300 mg / j (supprimer foie, cervelle, rognons, ris de veau, jaune d' oeuf, avocats, et certains crustacés , crevettes)

- fruits, légumes

- apporter des fibres solubles son de blé, de cellulose

2 – 1 - 2 résine : **cholestyramine QUESTRAN^o** sachets 4 g 4 à 6/j

- Mécanisme d' action : non absorbée par tube digestif; résine échangeuse d'anions , séquestre les acides biliaires normalement réabsorbés à 95 % , et x 10 l'excrétion fécale des acides biliaires

---> augmente les récepteurs au LDL des hépatocytes, et diminue les LDL, et le catabolisme des LDL oxydées par les macrophages

- Produit : posologie : 16 g / j (4 sachets) ---> chol - 25 %, LDL - 30%, HDL peut diminuer et triglycérides peuvent augmenter au début

- Incidents, accidents : effets secondaires fréquents et gênants : constipation, météorisme abdominal, nausées, qui s' atténuent après quelques semaines.

- Précautions d'emploi : démarrer progressivement; mais impossibilité de poursuivre chez > 1/3 des patients; prendre au moins 30' avant les aliments. Un artifice : dissoudre dans une quantité suffisante de jus de fruit et absorber progressivement à distance des repas

- Interférences médicamenteuses : peut réduire l'absorption d' autres médicaments ---> les prendre 1 h avant

- Incidents, accidents : effets secondaires possibles :
 - surtout digestifs et musculaires :
 - digestifs : élévation des transaminases hépatiques : 0,5 – 2% des cas, dose dépendante
 - musculaires : élévation de CPK , dose dépendante ; arrêt si > 5 x N et/ou myalgies
 - abdomyolyse : myalgies + CPK > 10xN +/6 insuffisance rénale, rare, parfois fatale
 - osites (myalgies + élévation modérée de CPK) : 0,08%
 - algies et/ou faiblesse musculaire isolées à CPK normale : 5%
 - contre-indications favorisant : antifongiques, fibrates associés, anti VIH, macrolides, vérapamil, odarone, alcool, jus de pamplemousse, et diverses pathologies : hypothyroïdie, diabète, insuffisance rénale, sujet âgé
- surveillance au début du traitement des transaminases (6e semaine puis tous les 3 mois) , et de CPK, puis 2/an ; stop si x 3 (cf recommandations de l'AFSSAPS).
- Précautions d'emploi : contre-indication : femme en période d'activité génitale si pas de contraception efficace, cholestase
- Interférences médicamenteuses : - augmentent l'effet de warfarine

Intérêt : les grands essais thérapeutiques médicamenteux ont montré un bénéfice clinique indiscutable, de grande amplitude, chez les patients vasculaires et coronariens, ou à haut risque cardiovasculaire. Ce bénéfice est directement corrélé à l'abaissement du LDL cholestérol et de la CRP.

Réduction Cholestérol LDL	Réduction risque coronarien (décès + infarct)				Réd. risque d'AVC
	1 ^e année	2 ^e année	3 ^e – 5 ^e année	> 5 ans	
- 1,0 mmol/L	- 11%	- 24%	- 33%	- 36%	- 10%
- 1,8 mmol/L			- 60%	- 60%	- 17%

Plus il y a de facteurs de risque, plus le bénéfice des statines est net.

Avec la simvastatine, un bénéfice clinique a été aussi obtenu chez des patients à risque sans élévation du LDL cholestérol (étude HPS).

Avec l'atorvastatine, un bénéfice clinique a été observé chez des diabétiques sans élévation du LDL cholestérol. (étude CARDS).

Avec la rosuvastatine, un bénéfice clinique a été obtenu chez des patients à LDL bas mais à CRP US élevée (étude JUPITER).

Cela laisse penser que d'autres modes d'action peuvent intervenir .

Les modifications observées des plaques d'athérome (aorte en IRM, coronaires par écho endocoronaire), sous traitement sont de moindre amplitude.

L'importance du bénéfice clinique, par rapport à la modicité des modifications anatomiques, laisse penser que ces médicaments ont non seulement un effet sur la progression de la plaque mais aussi un effet sur d'autres facteurs, comme la fonction endothéliale, la vasomotricité artérielle, la thrombogénicité et l'inflammation avec diminution du risque de rupture de la plaque.

2 – 1 - 5 Ezétimibe : EZETROL^o cp à 10 mg (Schering-Plough / MSD – Chibret)

Mécanisme d'action : inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire.

Entraîne : une baisse de 17% à 25% du cholestérol LDL utilisé seul ou en association à une statine, une baisse de 10% des triglycérides, et une augmentation de 2% du HDL cholestérol. .

Indiqué en association avec une statine chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels la statine seule est insuffisante, ainsi qu'en monothérapie chez les patients chez qui une statine est mal tolérée ou inappropriée.

Pas encore d'étude probante montrant un bénéfice sur la morbidité et mortalité cardiovasculaires, que le produit soit utilisé seul ou en association avec une statine

- Incidents, accidents : effets secondaires possibles :

- élévation des transaminases hépatiques : surveillance, surtout si associé à une statine
- arthralgies, dorsalgies

Contre-indication : insuffisance hépatique ; et pour le moment, l'association à un fibraté.

- Interférences médicamenteuses : cholestyramine, gemfibrozil et cyclosporine modifient le taux sanguin.

2 – 1 - 6 Acide nicotinique NIASPAN^o forme retard. 1 à 2g/j (Merck-Lipha)

Il augmente le HDL-Cholestérol de 15 à 35%, baisse les triglycérides et la Lp(a), et légèrement le LDL-Cholestérol.

Tolérance imparfaite en raison d'effets secondaires : flush, prurit, élévation des transaminases.
Débuter le traitement progressivement. En comparaison : fibrates : + 5-15% ; statines : +5-10%,
alcool : +5-15%.

2 – 1 - 7 autres moyens :

- stanols végétaux : margarine PRO ACTIV, réduisant l'absorption alimentaire du cholestérol et le taux sanguin du LDL cholestérol de 7 à 10%.

- bypass iléal : pour formes familiales

- plasmaphérèses : pour formes homozygotes

2 – 2 INDICATIONS

Elles sont présentées dans les Recommandations de l'AFSSAPS de 2005.

En prévention primaire, c'est le niveau du risque cardiovasculaire absolu, qui détermine la stratégie

En prévention secondaire, le but est plus ambitieux.

La valeur du LDL cholestérol reste le fil conducteur.

hypercholestérolémie pure

régime en premier ---> diminue le cholestérol de 10 % environ

si cholestérol reste > 2,5 g/l ou LDL > 1,6 g/l ---> médicaments

si échec associer

statine

ézétimibe

hyperlipidémie mixte

régime en 1er peut suffire

si insuffisant ----> médicaments

si échec associer *ézétimibe*

statine > fibrate

hypertriglycéridémie

régime en 1er arrêt de tout alcool

diminuer sucres à absorption rapide

suffit dans 80% des cas

si reste \geq 5 g/l ---> *fibrate*

cas particulier : enfant :

attendre l'âge de 8 ans, avec mesures diététiques et statine , associées à cholestyramine et ezetimibe si insuffisant. (cf recommandations de l'Association Américaine de Pédiatrie)

Avec un LDL abaissé à la cible par le traitement, les patients à HDL cholestérol bas restent plus à risque que ceux à HDL Chol élevé.

On cherche donc un moyen pharmacologique pour l'élever, et pour l'instant sans succès.

o o o o o o o o o o

Références :

Recommandations de l'AFSSAPS :

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique ; mars 2005

Mise au point sur le risque musculaire des statines ; juin 2002

* Law et coll. Quantifying effects of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis . BMJ 2003;326:1423-7