

Aperçu commenté du GSLA

Nouvelles lignes directrices ESC/EAS sur les dyslipidémies

Prof. em. Dr Dr h.c. Walter F. Riesen^a, Dr méd. Walter Kaiser^b, Prof. Dr méd. Augusto Gallino^c, Prof. Dr méd. Arnold von Eckardstein^d, Dr méd. Gian-Reto Theus^b, Prof. Dr méd. Jürg H. Beer^e; au nom du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA) de la Société Suisse de Cardiologie

^a Emeritus Zentrum für Labormedizin, St. Gallen; ^b AGLA Geschäftsstelle, Steinhausen; ^c Cardiovascular Research Unit, Ospedale San Giovanni, Bellinzona;

^d Institut für Klinische Chemie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich; ^e Medizinische Klinik, Kantonsspital Baden AG, Baden

Nous aimerions vous rappeler un éditorial sur ce sujet dans le numéro 47/2018 du FMS (doi.org/10.4414/fms.2018.03419).

Introduction

En Suisse, les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité après les cancers [1]. L'un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires est le cholestérol, en particulier le cholestérol LDL («low density lipoprotein cholesterol» [LDL-C]). De vastes preuves à ce sujet ont été recueillies ces dernières années. Plus la concentration de LDL-C est faible, plus le risque d'infarctus du myocarde est faible. Il n'existe pas de limite inférieure de concentration de LDL-C en-dessous de laquelle le risque cardiovasculaire ne diminue plus. Outre le taux de LDL-C, la durée d'exposition revêt également de l'importance: une hypercholestérolémie familiale est associée à un risque plus élevé qu'une hypercholestérolémie acquise. A l'instar des «paquets-années» chez les fumeurs, la notion de «cholestérol-années» a dès lors été introduite. Par conséquent, il convient non seulement de viser un taux de cholestérol le plus bas possible, mais également une réduction du taux de cholestérol la plus précoce possible. La relation causale entre le LDL-C et la maladie cardiovasculaire athérosclérotique («atherosclerotic cardiovascular disease» [ASCVD]) a été démontrée par des études interventionnelles contrôlées et randomisées, par des études d'association génétique (étude par randomisation mendélienne) et par des expériences chez l'animal. Depuis la publication des dernières lignes directrices de la «European Society of Cardiology» (ESC) et de la «European Atherosclerosis Society» (EAS) pour le traitement des dyslipidémies il y a trois ans, une multitude de nouvelles connaissances ont été acquises, et une actualisation des lignes directrices s'imposait dès lors. Comme auparavant, les recommandations sont assorties d'une classe de recommandation (I, IIa, IIb ou III) et d'un niveau de preuve (A, B ou C).

Quelles sont les nouveautés en 2019?

Par rapport aux lignes directrices de 2016, de nombreux points ont été adaptés ou complétés dans la version de

2019¹. Les aspects revêtant une grande importance pratique sont les nouvelles valeurs cibles de LDL-C dans le traitement (tab. 1), les nouveaux critères de stratification du risque, par exemple avec des différenciations chez les sujets âgés, chez les sujets diabétiques et chez les sujets insuffisants rénaux, ainsi que la plus forte prise en compte de l'imagerie et de la lipoprotéine(a) (Lp[a]).

Tableau 1: Cibles thérapeutiques recommandées pour le cholestérol-LDL (LDL-C): principaux changements 2019 vs 2016.

Catégorie de risque	Valeurs cibles de LDL-C (début avec un LDL-C non traité)	
	2016	2019
Très élevé	<1,8 mmol/l ou: diminution >50% si LDL-C de 1,8–3,5 mmol/l	<1,4 mmol/l et diminution ≥50%
Élevé	<2,6 mmol/l ou: diminution >50% si LDL-C de 2,6–5,2 mmol/l	<1,8 mmol/l et diminution ≥50%
Modéré	<3,0 mmol/l	<2,6 mmol/l
Faible	<3,0 mmol/l	<3,0 mmol/l

Catégories de risque et estimation du risque

Catégories de risque

Dans les nouvelles lignes directrices ESC également, le risque cardiovasculaire est catégorisé en *faible, modéré, élevé, très élevé*. Par rapport aux lignes directrices de 2016, l'affectation aux différentes catégories de risque a légèrement changé. Ainsi, les critères pour la présence d'une ASCVD ont été complétés; les critères pour l'affectation des patients avec diabète sucré (DS), insuffisance rénale (IR) ou hypercholestérolémie familiale (HF) ont été adaptés (tab. 2).

Estimation du risque au moyen d'outils d'évaluation du risque

L'estimation du risque cardiovasculaire global est une composante de toutes les lignes directrices actuelles. L'ESC-SCORE («systematic coronary risk estimation») – disponible sous forme de calculateur en ligne [2] et de

¹ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–8.



Walter F. Riesen

Tableau 2: Catégories de risque cardiovasculaire.

Risque très élevé	ASCVD (cliniquement manifeste ou démontrée par l'imagerie)
	SCORE $\geq 10\%$
	HF avec un facteur de risque important
	IR sévère (DFGe < 30 ml/min)
	DS avec lésions d'organes cibles. ≥ 3 facteurs de risque importants ou DST1 de début précoce et remontant à longterm (>20 ans)
Risque élevé	SCORE $\geq 5\%$ et $< 10\%$
	Facteur de risque individuel considérablement accru, spécifiquement CT > 8 mmol/l ou LDL-C $> 4,9$ mmol/l ou PA $\geq 180/110$ mm Hg
	HF sans autres facteurs de risque
	IR modérée (DFGe 30–59 ml/min)
	DS sans lésions d'organes cibles, mais durée de 10–20 ans ou présence d'un facteur de risque supplémentaire
Risque modéré	SCORE $\geq 1\%$ et $< 5\%$
	Patients jeunes (DST1 < 35 ans; DST2 < 50 ans) et durée du DS < 10 ans, sans autres facteurs de risque
Risque faible	SCORE $< 1\%$

ASCVD: «atherosclerotic cardiovascular disease»; SCORE: «systematic coronary risk estimation»; HF: hypercholestérolémie familiale; IR: insuffisance rénale chronique, DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; DS: diabète sucré; DST1: diabète sucré de type 1; DST2: diabète sucré de type 2; LDL-C: «low density lipoprotein cholesterol»; PA: pression artérielle.

tableau à points (charts) [3] – fournit le risque absolu à 10 ans (en %) de survenue d'un événement athérosclérotique fatal (y compris mort subite cardiaque). L'ESC-Score existe en deux variantes: une pour les pays où le risque de décès cardiovasculaire est élevé et une pour les pays où ce risque est faible. La Suisse compte parmi les régions avec un faible risque.

Dans les nouvelles lignes directrices, le SCORE de l'ESC se présente dans une version remaniée [3]. Sa validité a été étendue jusqu'à l'âge de 70 ans. La colonne «8 mmol/l total cholesterol» a été supprimée, car une valeur aussi élevée conduirait quoi qu'il en soit à une catégorisation en «risque élevé».

En Suisse, le calculateur de risque du GSK est l'outil le plus utilisé pour l'estimation du risque [4]; il fournit le risque absolu (en %) de survenue d'un événement coronarien mortel ou d'un infarctus du myocarde non mortel sur 10 ans. Ainsi, contrairement au SCORE, il ne se base pas uniquement sur les données de mortalité, mais tient également compte des infarctus du myocarde non mortels. En outre, il inclut les antécédents familiaux, le cholestérol HDL («high density lipoprotein cholesterol» [HDL-C]) et les triglycérides (TG)

en tant que facteurs de risque et est dès lors plus spécifique. Dans l'ESC-Score, le HDL-C peut également être utilisé comme modificateur du risque.

Les estimations du risque doivent être employées chez les patients asymptomatiques âgés de > 40 ans qui ne présentent pas de facteurs de risque individuels très prononcés (en particulier: cholestérol total [CT] > 8 mmol/l, LDL-C $> 4,9$ mmol/l, pression artérielle $\geq 180/110$ mm Hg; cf. tab. 2), car dans ce cas de figure, les patients sont automatiquement considérés comme des patients à risque élevé.

Modificateurs du risque

La valeur prédictive des calculateurs du risque est limitée. Par conséquent, des critères supplémentaires d'évaluation du risque, ou modificateurs du risque, doivent/peuvent être pris en compte chez les patients présentant un risque faible et avant tout chez ceux présentant un risque modéré. Ils peuvent permettre d'adapter l'estimation du risque, c.-à-d. de faire passer les patients dans une catégorie de risque plus élevée. Parmi ces facteurs figurent: défavorisation sociale (origine de nombreuses causes de maladies cardiovasculaires [MCV]); obésité et obésité centrale, respectivement déterminées au moyen de l'indice de masse corporelle [IMC] et de la mesure de la circonférence abdominale; inactivité physique; stress psychosocial, épuisement vital; antécédents familiaux de MCV précoce (hommes < 55 ans, femmes < 60 ans); maladie immuno-inflammatoire chronique; maladie psychiatrique majeure; traitement pour une infection par le VIH; fibrillation auriculaire; hypertrophie ventriculaire gauche; insuffisance rénale chronique; syndrome d'apnée obstructive du sommeil; stéatose hépatique non alcoolique; score calcique coronaire («coronary artery calcium» [CAC]; score d'Agatston); Lp(a).

Procédés d'imagerie

L'imagerie non invasive peut permettre d'objectiver la présence de lésions vasculaires athérosclérotiques. La modalité de choix est la tomодensitométrie visant à mettre en évidence des calcifications coronaires (score calcique, CAC, d'Agatston), dont l'étendue est bien corrélée avec la charge athérosclérotique globale et est

Tableau 3: Recommandations pour la modification du risque au moyen de l'imagerie cardiovasculaire.

Recommandations		Classe de recommandation	Niveau de preuve
En cas de risque faible ou modéré	Inclure les plaques d'athérome (artère carotide/fémorale) à l'échographie des artères en tant que modificateur du risque [92, 93].	IIa	B
Chez les individus asymptomatiques avec un risque faible ou modéré	Inclure le CAC-score à la TDM en tant que modificateur du risque pour le risque cardiovasculaire [94–98].	IIa	B

CAC: «coronary artery calcium»; TDM: tomодensitométrie.

fortement associée à la survenue d'événements cardiovasculaires (tab. 3) [5]. Il convient de noter que le score CAC augmente sous traitement à long terme par statines. Cela est interprété comme un signe de réparation de la plaque, d'autant plus que les événements coronariens n'augmentent pas mais diminuent sous statines [6]. Par conséquent, la détermination du score CAC n'est pas pertinente chez ces patients. L'échographie de l'artère fémorale et de l'artère carotide visant à mettre en évidence la plaque possède une valeur prédictive tout aussi élevée pour la survenue d'événements cardiovasculaires [7–10].

Détermination des lipides et lipoprotéines par analyses de laboratoire

Lipides

Dans la pratique clinique quotidienne, le profil lipidique est le plus souvent déterminé: le CT, le HDL-C et les TG sont mesurés, puis le LDL-C est estimé au moyen de la formule de Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/2,2) \text{ mmol/l ou } \text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/5) \text{ mg/dl}$$

La détermination directe du LDL-C, qui est également possible, présente elle aussi des limites: en cas de faibles valeurs de LDL-C et en présence de valeurs élevées de TG (>4,5 mmol/l), il faut s'attendre à des imprécisions [11–13]. En tant qu'alternative au LDL-C, il est possible de calculer le cholestérol non-HDL (non-HDL-C):

$$\text{Non-HDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C}$$

Il fournit une mesure du cholestérol qui est transporté dans toutes les lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine-B (ApoB), y compris les particules riches en TG des VLDL («very low density lipoprotein») et leurs remnants [14].

Les nouvelles lignes directrices attachent une plus grande importance que par le passé à la détermination de l'ApoB. Compte-tenu du rôle central des lipo-

protéines contenant de l'ApoB dans la survenue et la progression de l'athérosclérose, de l'existence de méthodes de mesure standardisées et de l'association plus étroite avec le risque cardiovasculaire, l'ApoB s'avère supérieure au LDL-C ou au non-HDL-C [15]. Toutefois, en raison de l'absence d'études interventionnelles menées avec l'ApoB, des coûts plus élevés pour son dosage et de la plus faible expérience clinique, la détermination de l'ApoB n'est pas très répandue.

La Lp(a) constitue un facteur de risque indépendant, le plus souvent déterminé génétiquement, d'ASCVD, mais également de sténose aortique. Des concentrations de Lp(a) modérément accrues (>50 mg/dl) augmentent le risque d'ASCVD en présence d'autres facteurs de risque. Une concentration très élevée de Lp(a) (par ex. >180 mg/dl) est également significative en tant que facteur de risque isolé. Par conséquent, la concentration de Lp(a) devrait être connue chez tous les patients.

Le tableau 4 fournit un aperçu des valeurs lipidiques devant être mesurées.

A jeun ou pas à jeun?

De nouvelles études montrent que la différence entre le plasma à jeun et le plasma non à jeun est faible pour la plupart des paramètres lipidiques [14, 16–22]. Dans la majorité des études, les valeurs de TG des échantillons non à jeun étaient plus élevées d'env. 0,3 mmol/l [14, 23]. Pour la grande majorité des individus, cette différence ne revêt pas de pertinence clinique [14, 23, 24]. Pour la détermination du risque cardiovasculaire, les échantillons non prélevés à jeun sont équivalents aux échantillons prélevés à jeun sur le plan pronostique [24]. Ainsi, les échantillons sanguins non prélevés à jeun sont désormais expressément jugés adéquats pour la détermination du profil lipidique.

Tableau 4: Recommandations relatives à l'analyse des lipides pour l'évaluation du risque d'ASCVD.

Recommandations		Classe de recommandation	Niveau de preuve
LDL-C	Paramètre primaire pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge	I	C
HDL-C	Evaluation du risque cardiovasculaire avec le calculateur en ligne SCORE; calculateur de risque du GSLA	I	C
TG	Paramètre de routine, évaluation du risque cardiovasculaire avec le calculateur de risque du GSLA	I	C
Non-HDL-C	Evaluation du risque, spécifiquement en cas de TG élevés, de DS, d'obésité ou de valeurs de LDL-C très faibles	I	C
ApoB	Evaluation du risque, spécifiquement en cas de TG élevés, de DS, d'obésité, de syndrome métabolique ou de valeurs de LDL-C très faibles. Peut être utilisée en tant qu'alternative au LDL-C pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge; pourrait être préférée au non-HDL-C chez les individus avec des TG élevés, un DS, une obésité ou un LDL-C très faible	I	C
Lp(a)	Chez les patients avec une anamnèse familiale positive pour les MCV précoces; pour la reclassification chez les patients à la limite entre un risque modéré et élevé	IIa	C

ASCVD: «atherosclerotic cardiovascular disease»; LDL-C: «low density lipoprotein cholesterol»; HDL-C: «high density lipoprotein cholesterol»; SCORE: «systematic coronary risk estimation»; GSLA: Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Société Suisse de Cardiologie; TG: triglycérides; DS: diabète sucré; ApoB: apolipoprotéine B; Lp(a): lipoprotéine(a); MCV: maladies cardiovasculaires.

Objectifs thérapeutiques

S'agissant de l'objectif de diminution du LDL-C, les nouvelles lignes directrices ESC vont au-delà des anciennes, car les preuves disponibles vont dans ce sens: de faibles valeurs de LDL-C sont associées à moins d'ASCVD [25–27]. Par conséquent, le LDL-C devrait être abaissé le plus possible, du moins chez les patients avec un risque très élevé ou élevé. De très faibles valeurs de LDL d'origine génétique confèrent une protection contre les événements cardiovasculaires et ne présentent pas le moindre inconvénient [28].

Le non-HDL-C et l'ApoB entrent également en ligne de compte comme objectifs secondaires lorsqu'une dyslipidémie est associée à des valeurs de LDL-C normales ou faibles, comme cela peut se produire en cas de DS ou d'obésité, d'insulinorésistance ou de tolérance au glucose altérée [29–31].

Pour le HDL-C et les TG, il n'existe pas de valeurs cibles provenant d'études cliniques. Il est avéré que de faibles valeurs de HDL-C, même en cas de faibles valeurs de LDL-C concomitantes, sont associées à une morbidité coronarienne accrue; en revanche, les élévations du HDL-C ne réduisent pas la progression de l'athérosclérose [32, 33].

Alimentation et compléments alimentaires

Alimentation

Le rôle central de l'alimentation dans la prévention de l'ASCVD a été étudié de façon approfondie. L'alimentation influence le développement de MCV d'une part directement et d'autre part via des facteurs de risque connus, tels que les lipides, la pression artérielle et la glycémie. Les études épidémiologiques montrent de façon constante qu'une consommation accrue de fruits, de légumes non-féculents, de noix, de légumineuses, de poisson, d'huiles végétales, de yaourts et de produits à base de céréales complètes, en conjonction avec une consommation réduite de viande rouge et transformée, de glucides raffinés et de sel, est associée à une plus faible incidence d'événements cardiovasculaires. En outre, le remplacement des graisses animales (d'après l'étude PURE, probablement aussi de celles issues des produits laitiers [34]) par des sources végétales de graisses et d'huiles («monounsaturated fatty acids» [MUFA], «polyunsaturated fatty acids» [PUFA]) réduit encore davantage le risque.

Il convient d'encourager dès le plus jeune âge l'adoption d'une alimentation saine afin de réduire le risque à vie d'ASCVD. Il est important de souligner que même une faible diminution du LDL-C de 10% sur le long terme entraîne une réduction du risque équivalente à une diminution du LDL-C plus intensive mais de courte

durée obtenue par médicaments, qui débute uniquement à un âge plus avancé.

Compléments alimentaires

Le bénéfice des aliments fonctionnels n'est pas suffisamment démontré, car les études interventionnelles correspondantes étaient trop courtes pour être pertinentes pour l'évolution des dyslipidémies et des maladies circulatoires.

Les phytostérols [35] et les fibres alimentaires hydrosolubles contenant des bêta-glucanes (avoine, orge) inhibent l'absorption intestinale du cholestérol [36], si bien que les concentrations plasmatiques de CT et de LDL-C diminuent légèrement. À l'instar des statines, le riz rouge bloque la HMG-CoA-réductase (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-A-réductase) via la monacoline qu'il contient, ce qui entraîne une diminution du taux de LDL-C.

D'après des études observationnelles, le poisson et certains aliments végétaux réduisent la mortalité cardiovasculaire grâce à leur teneur en acides gras oméga-3, mais ils n'ont pas d'effet sur le profil lipidique plasmatique. Des doses pharmacologiques d'acides gras oméga-3 à longue chaîne de l'ordre de 2–3 g/jour abaissent le taux de TG de 30%; des doses plus élevées augmentent le taux de LDL-C [37, 38]. Par ailleurs, chez les patients avec valeurs accrues de TG, une diminution significative des événements ischémiques a récemment été observée avec l'acide eicosapentaénoïque (icosapent éthyl) à dose élevée [39].

Médicaments

Trois classes de substances sont disponibles pour la réduction du LDL-C: statines, inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et inhibiteurs de PCSK9.

Pour l'atteinte de l'objectif thérapeutique conformément à la catégorie de risque, une statine puissante est utilisée à la dose maximale tolérée (*classe de recommandation I, niveau de preuve A*) [25, 99, 100]. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint malgré l'administration d'une statine à dose maximale, l'association avec l'ézétimibe est recommandée (*classe de recommandation I, niveau de preuve B*) [101].

Pour la **prévention primaire chez les patients avec risque très élevé** – mais sans HF –, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint malgré l'administration d'une statine à dose maximale plus ézétimibe, l'association avec un inhibiteur de PCSK9 peut être envisagée (*classe de recommandation IIb, niveau de preuve C*).

Pour la **prévention secondaire chez les patients avec risque très élevé**, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint malgré l'administration d'une statine à dose

maximale plus ézétimibe, l'association avec un inhibiteur de PCSK9 est recommandée (*classe de recommandation I, niveau de preuve A*) [60, 61].

Si, chez les **patients atteints d'HF avec un risque très élevé** (c.-à-d. ASCVD ou autre facteur de risque majeur), l'objectif thérapeutique n'est pas atteint malgré l'administration d'une statine à dose maximale plus ézétimibe, l'association avec un inhibiteur de PCSK9 est recommandée (*classe de recommandation I, niveau de preuve C*).

En cas d'**intolérance aux statines** quelle que soit la dose (y compris après rechallenge), l'ézétimibe devrait être envisagé (*classe de recommandation IIa, niveau de preuve C*) [102–104]. En plus de l'ézétimibe, un inhibiteur de PCSK9 peut être envisagé (*classe de recommandation IIb, niveau de preuve C*) [102–104].

Statines

Les statines réduisent le LDL-C de façon dose-dépendante. En cas de traitement très intensif, une réduction du LDL-C $\geq 50\%$ est obtenue; un traitement modéré permet d'obtenir une réduction du LDL-C de 30–50%. Une mauvaise réponse peut être due à la fois à une mauvaise observance et à une prédisposition génétique [40, 41].

Les statines réduisent les TG de 10–20% et entraînent éventuellement une légère augmentation du HDL-C (1–10%). La concentration de Lp(a) n'est pas influencée ou elle est possiblement même augmentée [42]. D'après des méta-analyses, une diminution du LDL-C d'1 mmol/l entraîne une réduction du risque d'ASCVD d'env. 22% sur cinq ans [43].

En raison de leurs effets indésirables, les statines ont attiré l'attention au cours des dernières années. Les myopathies et, dans le pire des cas, la rhabdomyolyse (1–3 cas/100 000 patients [44]) représentent les effets indésirables des statines les plus pertinents sur le plan clinique. Différentes études ont montré qu'un schéma posologique adapté (administration tous les 2 jours ou 2×/semaine) permettait également d'obtenir une diminution pertinente du LDL-C [45].

La légère augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) pouvant également survenir sous traitement par statine n'a pour l'instant pas été associée à des lésions hépatotoxiques sévères. Une surveillance de routine de l'ALT sous traitement par statine n'est dès lors plus recommandée [46].

Les statines peuvent augmenter le risque d'hyperglycémie et la manifestation d'un DS de type 2 (DST2). Il s'agit d'un effet dose-dépendant. Cet effet est plus prononcé pour les statines puissantes et chez les patients âgés, en particulier lorsque ces derniers présentent déjà des facteurs de risque de DS, tels que l'obésité et l'insulinoré-

sistance [47]. Toutefois, les statines abaissent le risque d'ASCVD dans des proportions similaires chez les patients diabétiques et chez les patients non diabétiques. Par ailleurs, les microangiopathies (néphropathie, rétinopathie) et la neuropathie ne surviennent pas plus fréquemment et pas plus précocement sous traitement par statine [48]. Dans l'ensemble, le bénéfice de la diminution du LDL-C l'emporte sur la légère augmentation du risque de DS [49].

Il en va de même pour la problématique des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, dont le risque augmente sous statines. De nouvelles méta-analyses ont abouti à des résultats contradictoires, de sorte que cette question n'est pas définitivement tranchée. Quoi qu'il en soit, le bénéfice de la diminution du LDL-C l'emporte sur le risque potentiel d'accident vasculaire cérébral hémorragique [25, 50].

Etant donné que la plupart des statines sont métabolisées via les différents cytochromes du foie, des interactions correspondantes sont à escompter avec les médicaments qui subissent le même métabolisme [51, 52].

Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol

L'ézétimibe inhibe l'absorption du cholestérol à partir du tractus digestif, ce qui entraîne une diminution du LDL-C dans le plasma. L'ézétimibe à une dose de 10 mg/jour abaisse le LDL-C de 18% par rapport au placebo [53]. Le HDL-C augmente légèrement (3%) et les TG diminuent de 8%. L'ajout d'ézétimibe à un traitement par statine en cours résulte en une diminution supplémentaire du LDL-C de 21–27%. L'étude IMPROVE-IT a montré que l'association d'ézétimibe et de statines diminue plus fortement le taux d'événements que la monothérapie par statine, sans augmenter le taux d'effets indésirables [28].

Inhibiteurs de PCSK9

L'évolocumab et l'alirocumab sont des anticorps monoclonaux humains, qui inhibent la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Des concentrations accrues de PCSK9 diminuent l'expression des récepteurs des LDL, ce qui entraîne une augmentation du LDL-C dans le plasma en raison d'une liaison et absorption réduites dans les cellules hépatiques. À l'inverse, une diminution de la PCSK9 entraîne une baisse du taux de LDL-C [54, 55]. Les statines augmentent la concentration de PCSK9 et limitent ainsi la diminution du LDL-C engendrée par ces médicaments.

Les deux anticorps anti-PCSK9 entraînent une diminution significative de la concentration initiale de LDL-C d'en moyenne 60%, à la fois en monothérapie et en association avec des statines ou d'autres hypolipémiants.

En association avec des statines à dose maximale, les inhibiteurs de PCSK9 ont entraîné une diminution du LDL-C supérieure de 46–73% par rapport au placebo et supérieure de 30% par rapport à l'ézétimibe. Chez les patients chez lesquels des statines ne peuvent pas être prescrites, une inhibition de la PCSK9 abaisse le LDL-C en association avec l'ézétimibe [56]. De même, les inhibiteurs de PCSK9 abaissent efficacement le LDL-C chez les patients avec risque cardiovasculaire élevé, y compris chez les patients diabétiques [57].

Les inhibiteurs de PCSK9 diminuent également les TG (–26%), et ils entraînent une légère hausse des HDL et de l'ApoA-I (9% et 4%). Contrairement aux statines, les inhibiteurs de PCSK9 abaissent également la concentration de Lp(a) d'env. 25% [58, 59]. Fait intéressant, des analyses post-hoc d'études cliniques ont révélé que les patients avec concentration accrue de Lp(a) profitent plus largement d'un traitement par inhibiteurs de PCSK9. On ignore cependant si cet effet est dû à la baisse de la Lp(a) ou au risque plus élevé des patients avec concentration accrue de Lp(a).

Deux grandes études cliniques ont montré l'effet des inhibiteurs de PCSK9 sur le risque cardiovasculaire: chez les patients inclus (étude FOURIER: coronaropathie stable, artériopathie oblitérante des membres inférieurs [AOMI], accident vasculaire cérébral; étude ODYSSEY OUTCOMES: syndrome coronarien aigu [SCA] récent), le risque a été diminué de 15–20%, malgré la durée médiane de suivi relativement courte de respectivement 2 et 3 ans [60, 61]. Dans les études menées avec les statines, il s'est avéré que le bénéfice clinique d'une diminution du LDL-C augmentait uniquement après environ un an, si bien qu'il peut être supposé que ces deux études conduites avec les inhibiteurs de PCSK9 ont plutôt tendance à sous-estimer leur effet [61, 62].

Les inhibiteurs de PCSK9 sont injectés par voie sous-cutanée à intervalles réguliers, toutes les 2 ou 4 semaines. Les patients ont rapporté un prurit au niveau du site d'injection et des symptômes pseudo-grippaux [63]. Les signalements initiaux d'effets neurocognitifs ont été réfutés dans une étude spécialement conçue dans cette optique [64]. Tout comme les statines, les inhibiteurs de PCSK9 augmentent potentiellement le risque de DS [65]. Toutefois, des études à long terme supplémentaires sur les inhibiteurs de PCSK9 sont nécessaires.

Autres agents hypolipémiants

Outre les trois classes de substances mentionnées dans les dernières recommandations de l'ESC, d'autres agents thérapeutiques hypolipémiants sont utilisés.

Les fibrates sont des agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes α (PPAR- α). Ainsi, ils peuvent abaisser les valeurs de TG d'env. 50%; le LDL-C

est diminué de $\geq 20\%$, le HDL-C est augmenté de $\leq 20\%$. En présence d'un DST2, l'augmentation du HDL et la diminution des TG sont moins prononcées (respectivement env. 5% et env. 20%) [66, 67]. Administrés en monothérapie, le gemfibrozil et le bézafibrate entraînent une diminution des événements d'ASCVD. En association avec des statines, le fénofibrate n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. Des analyses post-hoc ont révélé que les patients avec une valeur de HDL-C $< 0,9$ mmol/l et une valeur de TG $> 2,3$ mmol/l profitaient d'un traitement par fibrate, à la fois en monothérapie et en association avec des statines. Une étude de phase 3 en cours évalue actuellement de façon ciblée si ce sous-groupe de patients (env. 15% de tous les patients avec ASCVD) pourrait profiter d'un traitement supplémentaire avec le nouveau modulateur de PPAR- α pémafibrate.

Les acides gras N-3 sont en mesure d'abaisser les lipides sériques et les lipoprotéines, en particulier les VLDL. Ils entraînent une diminution dose-dépendante des TG allant jusqu'à 45% [68–70]. Concernant la réduction du risque d'ASCVD, les études parviennent à des résultats contradictoires [71, 72]. L'icosapent éthyl, de l'acide eicosapentaénoïque dans une forme pure et hautement dosée, est parvenu à réduire les événements cardiovasculaires dans une vaste étude [54]. Les effets secondaires antithrombotiques semblent favoriser la tendance hémorragique, et une nouvelle étude émet le soupçon d'un risque associé de cancer de la prostate [73].

Le *lomitapide* inhibe la protéine microsomale de transfert des TG, ce qui réduit la formation de VLDL dans le foie et la formation de chylomicrons dans l'intestin grêle.

Le *mipomersen* se lie à l'ARNm spécifique dans les cellules hépatiques et y diminue la traduction de l'ApoB. Il en résulte une diminution des lipides et lipoprotéines athérogènes (entre autres LDL et Lp[a]) [74].

Le principal effet indésirable de ces deux derniers médicaments est l'accumulation de graisse dans le foie [75, 76]. Ils doivent uniquement être administrés chez les patients avec HF homozygote. En Europe, seul le lomitapide est autorisé.

Prise en charge des dyslipidémies dans différents contextes cliniques

Les principaux groupes de patients sont brièvement abordés dans les lignes qui suivent.

Hypercholestérolémie familiale

L'HF est la plus fréquente des dyslipidémies monogéniques. En Suisse, environ 1 personne sur 200 est atteinte de la forme hétérozygote de l'HF [77]. Un bilan visant à rechercher une HF devrait être réalisé chez les personnes suivantes:

- patients atteints de coronaropathie âgés de <55 ans (hommes) ou <60 ans (femmes);
- personnes dont des apparentés sont décédés prématurément de MCV ou ont souffert d'événements cardiovasculaires;
- personnes ayant des apparentés souffrant de xanthomes tendineux;
- personnes qui présentent un LDL-C fortement accru: >5 mmol/l pour les adultes et >4 mmol/l pour les enfants;
- personnes ayant des apparentés au premier degré atteints d'une HF.

Pour le diagnostic, outre les paramètres cliniques («Dutch Lipid Clinic Network Score»), un test génétique est recommandé. En Suisse, le diagnostic moléculaire de l'HF n'est toutefois pas une prestation obligatoire à la charge des caisses-maladie. Les patients atteints d'HF qui présentent une ASCVD ou un autre facteur de risque majeur font partie du groupe à risque très élevé. Les autres patients appartiennent au groupe à risque élevé. Le traitement dépend des différentes catégories de risque.

Personnes âgées

Les lignes directrices ESC regroupent dans cette catégorie les individus âgés de >65 ans. Ils présentent un risque cardiovasculaire élevé. La prescription de statines diminue néanmoins avec l'âge, surtout lorsqu'il n'existe pas de preuves visibles de la présence d'une athérosclérose [78, 79]. Dans les grandes études sur les statines, 8% des participants appartenaient au groupe d'âge >75 ans. Chez ces patients, une réduction relative du risque d'infarctus du myocarde de plus de 50% a été atteinte par le biais de la diminution du LDL-C. Toutefois, dans ce groupe d'âge, ni la mortalité cardiovasculaire ni la mortalité globale ne sont réduites par les statines [80]. Comme les personnes âgées reçoivent souvent une polymédication en raison de comorbidités et présentent une pharmacocinétique et une pharmacodynamique modifiées, les interactions avec les statines constituent un problème. Chez les personnes âgées avec une insuffisance rénale et/ou de potentielles interactions, l'ESC recommande en conséquence de commencer par une faible dose de statines et de l'augmenter progressivement pour atteindre les valeurs thérapeutiques cibles de LDL-C. Les patients âgés avec ASCVD préexistante doivent d'emblée être traités de la même manière que les patients plus jeunes. Une prévention primaire par statines n'est recommandée que jusqu'à l'âge de 75 ans.

Diabète sucré et syndrome métabolique

Le DS multiplie par deux le risque cardiovasculaire [81, 82]. En cas de DST2, le risque dépend fortement de la présence de lésions d'organes cibles; plus le nombre

d'organes touchés est élevé, plus le risque augmente [83]. L'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité et la stéatose hépatique non alcoolique augmentent encore davantage ce risque. En présence de l'un de ces facteurs, il est en conséquence recommandé de rechercher les autres [84].

Les patients atteints de DS de type 1 (DST1) dont le contrôle glycémique est bon présentent un profil lipidique «supranormal»: valeurs de TG et de LDL-C inférieures à la norme et valeurs de HDL-C dans la norme supérieure ou légèrement au-dessus. Les particules de HDL et de LDL présentent toutefois des modifications athérogènes. Les patients sont exposés à un risque cardiovasculaire élevé, notamment en présence d'une microalbuminurie et d'une maladie rénale [85].

Par conséquent, les patients diabétiques avec des lésions d'organes cibles ou au moins trois facteurs de risque très prononcés sont assignés à la catégorie de risque très élevé. Cela vaut également pour le DST1 de début très précoce ou persistant depuis ≥20 ans. Lorsqu'il n'y a pas encore de lésions d'organes cibles, que la maladie dure depuis 10–20 ans ou qu'il n'y a pas de facteurs de risque supplémentaires, les patients sont assignés au groupe de risque élevé; en cas de plus courte durée de la maladie sans facteurs de risque, ils sont assignés au groupe de risque modéré (tab. 2). Le traitement est ici aussi fonction de la catégorie de risque.

Syndrome coronarien aigu

Les patients atteints de SCA présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires récidivants. Chez ces patients, la gestion des lipides fait partie d'un ensemble de mesures visant à influencer le risque global. Les valeurs de LDL-C ont tendance à baisser dans les premiers jours suivant un SCA, raison pour laquelle il convient de déterminer la valeur aussi rapidement que possible, idéalement dans la première prise de sang, dans laquelle la troponine I cardiaque ou T cardiaque est déterminée. Ce dosage devrait être répété 4–6 semaines plus tard pour vérifier l'atteinte de l'objectif.

La diminution rapide du LDL-C est centrale: chez tous les patients atteints de SCA naïfs de statines sans contre-indication, l'ESC recommande de débuter un traitement très intensif par statine aussi tôt que possible après l'événement, et ce indépendamment de la valeur initiale de LDL-C. Ici aussi, l'objectif thérapeutique consiste à réduire le LDL-C de 50% et, idéalement, à atteindre une valeur <1,4 mmol/l. Si des récives surviennent en l'espace de deux ans, il convient même d'envisager une réduction du LDL-C à <1 mmol/l.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint avec la dose maximale encore tolérée de statines en l'espace de 4–6 semaines, il convient de procéder à une association

avec l'ézétimibe. Si les valeurs cibles n'ont toujours pas été atteintes après 4–6 semaines supplémentaires même avec le traitement d'association, l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9 est recommandé.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'IR présentent un risque accru non seulement d'ASCVD mais aussi de cardiopathies structurales [86]. Le taux de mortalité des patients atteints d'IR souffrant d'une MCV est bien plus élevé que celui des patients cardiovasculaires sans IR. En conséquence, les patients atteints d'IR doivent être assignés au groupe avec risque élevé (stade 3) ou très élevé (stade 4–5 ou dialyse) d'ASCVD.

L'efficacité du traitement par statine semble diminuer avec la baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe); par conséquent, un plan thérapeutique intensif avec statine ou statine/ézétimibe est recommandé chez les patients qui ne sont pas encore dialysés (stade 3–5). La prudence est de mise chez les patients âgés avec un DFGe <30 ml/min. Chez ces derniers, les preuves relatives au bénéfice d'un traitement intensif par statine sont faibles. Pour les patients sous hémodialyse, le bénéfice d'un traitement par statine a été réfuté et un tel traitement n'est en conséquence pas recommandé chez ces patients [87, 88].

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Les patients atteints d'AOMI sont exposés à un risque très élevé d'événements coronaires. Un traitement hypolipémiant avec dose maximale tolérée de statine plus ézétimibe, ou une association avec un inhibiteur de PCSK9 si nécessaire, est recommandé pour la réduction du risque d'ASCVD [89, 90].

Conclusions pour la pratique en Suisse

- En Suisse, le rôle du LDL-C dans le risque d'ASCVD est encore sous-estimé. Les preuves indiquant que le LDL-C est la cause principale d'ASCVD sont accablantes. Ainsi, l'approche à suivre devrait être la suivante: «the lower, the better». Une diminution du LDL-C de 1 mmol/l réduit le risque d'ASCVD d'un 1/5.
- Aucun effet indésirable n'est connu en cas de valeurs de LDL-C très faibles (<1 mmol/l).
- Le traitement des patients qui présentent un risque très élevé doit être intensif. Chez ces patients, une réduction du LDL-C de 50% et une valeur cible de LDL-C de <1,4 mmol/l devraient être visées. Chez les patients qui présentent un risque élevé, il convient, outre la diminution de 50%, de viser une valeur cible de <1,8 mmol/l. Les patients atteints d'HF avec une ASCVD ou un autre facteur de risque doivent

être traités comme des patients avec un risque très élevé.

- Chez les patients atteints de SCA, il convient de procéder à une escalade du traitement par statine (association statine/ézétimibe, statine/ézétimibe/inhibiteur de PCSK9) après 4–6 semaines si ce dernier n'a pas permis d'atteindre la valeur cible souhaitée.
- Les inhibiteurs de PCSK9 doivent être utilisés chez les patients qui présentent un risque très élevé d'ASCVD lorsque les valeurs cibles ne sont pas atteintes au moyen des statines et de l'ézétimibe. Toutefois, en Suisse, les limitations de l'Office fédéral de la santé publique concernant la prescription des inhibiteurs de PCSK9 n'autorisent pas une mise en œuvre complètement fidèle des recommandations de l'ESC/EAS. L'évolocumab et l'alirocumab ne sont remboursés par la caisse-maladie que lorsque les valeurs de LDL-C décrites ci-dessous n'ont pas pu être atteintes au moyen de la dose maximale tolérée d'un traitement intensif réduisant le LDL-C faisant appel à au moins deux statines différentes avec ou sans ézétimibe (ou ézétimibe avec ou sans autre hypolipémiant en cas d'intolérance aux statines) d'une durée d'au moins trois mois:
 - Dans la prévention secondaire après un événement cardiovasculaire ischémique d'origine athérosclérotique cliniquement manifeste, lorsque le LDL-C est tout de même >2,6 mmol/l.
 - Dans la prévention primaire chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui présentent une HF hétérozygote ou homozygote sévère et un LDL-C >5,0 mmol/l ou >4,5 mmol/l, lorsqu'il existe un DS, une concentration accrue de Lp(a) >50 mg/dl (120 nmol/l) ou une forte hypertension artérielle.
 - De plus, la pression artérielle doit être contrôlée et, en cas de DS, la valeur d'HbA_{1c} doit être <8%. L'abstinence tabagique doit être visée. Le diagnostic, la première prescription et les contrôles réguliers doivent être effectués par un spécialiste en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie ou neurologie ou par des experts reconnus de l'hypercholestérolémie. La liste correspondante de ces experts est disponible à l'adresse suivante: <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>. Le traitement ne doit être poursuivi que lorsque, dans le cadre d'un contrôle effectué dans les 6 mois après le début du traitement, il est constaté que le LDL-C a été réduit d'au moins de 40% par rapport à la valeur initiale sous traitement hypolipémiant intensifié maximal ou qu'une valeur de LDL de <1,8 mmol/l a été atteinte (à l'exception de l'HF homozygote).

- Les procédés d'imagerie, notamment le score calcique à la tomодensitométrie, sont utiles pour l'évaluation des patients ayant un risque modéré d'ASCVD.
- L'intolérance aux statines a souvent été discutée. Les études montrent qu'il est pratiquement toujours possible de conduire avec succès un traitement par statine chez les patients qui présentent un risque d'ASCVD. Une réexposition peut s'accompagner d'une tolérance accrue.
- Les effets d'un traitement par statine sont déterminés par l'ampleur de la réduction absolue du LDL-C ainsi que par le risque d'ASCVD au début du traitement:
 - Chez les personnes sans ASCVD (prévention primaire), il convient d'identifier et de traiter précocement les facteurs de risque individuels prononcés (forte hypercholestérolémie, hypertension sévère, DS). Pour l'hypercholestérolémie, le risque d'ASCVD est déterminé non seulement par la concentration de LDL-C, mais également par la durée d'exposition au LDL-C. En cas d'hypercholestérolémie prononcée, par exemple d'HF, le traitement hypolipémiant doit être débuté de façon précoce, à savoir déjà chez les adolescents et les jeunes adultes.
 - De multiples facteurs de risque potentialisent le risque, même si chacun de ces facteurs de risque est modéré. Le risque d'ASCVD doit en conséquence être estimé au moyen du SCORE de l'ESC ou du calculateur de risque du GSKA chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque individuels prononcés. L'âge joue toujours un rôle dominant dans le cadre des évaluations du risque. Ainsi, les estimations du risque à 10 ans sous-estiment le risque vie entière d'ASCVD chez les hommes de <50 ans et chez les femmes de <60 ans. Inversement, sur la base du SCORE de l'ESC, en Suisse, tous les hommes âgés de >60 ans et toutes les femmes âgées de >65 ans présentent un risque d'ASCVD au moins modéré et obtiennent ainsi une valeur cible de LDL-C de <2,6 mmol/l. A un âge de respectivement >65 ans et >70 ans, pratiquement tous les hommes et toutes les femmes présentent un risque au minimum élevé, et devraient donc atteindre une valeur cible de LDL-C <1,8 mmol/l et une diminution de moitié du LDL-C. En conséquence, si les lignes directrices étaient mises en œuvre de façon complètement fidèle, presque toutes les personnes de ce groupe d'âge nécessiteraient une statine.
- Toutefois, d'après les lignes directrices EAS/ESC également, un traitement par statine doit être indiqué chez les patients âgés, en tenant compte de l'état de santé individuel. En cas d'insuffisance rénale et/ou de potentielles interactions médicamenteuses, le

traitement par statine doit être débuté à une faible dose puis être augmenté progressivement. Selon le GSKA, une décision éclairée doit être prise avec le patient: selon des méta-analyses, chez les personnes de >65 ans, seule l'incidence des infarctus du myocarde est réduite, mais dans une forte mesure (environ 50%). Dans ce groupe d'âge, le traitement par statine n'entraîne toutefois pas de diminution de la mortalité globale ou cardiovasculaire, des accidents vasculaires cérébraux ou de l'insuffisance cardiaque [80]. Chez les patients asymptomatiques de >75 ans (prévention primaire), le bénéfice des statines se limite aux patients atteints de DS, également en termes de prévention des infarctus du myocarde. Les seniors sans antécédents d'ASCVD ni DS ne profitent pas d'un traitement par statines [91].

- La Lp(a) devrait être connue chez tous les patients, car des concentrations >50 mg/dl (120 nmol/l) augmentent le risque d'ASCVD. En particulier des concentrations très élevées de Lp(a) sont également problématiques quand aucun autre facteur de risque n'est présent.
- Chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie ou qui présentent des valeurs de LDL-C basses, une détermination de l'ApoB devrait être envisagée, car les méthodes de dosage du LDL-C (et HDL-C) ne sont pas fiables dans ces situations.

Des données avec une forte évidence et des recommandations solides sont disponibles pour la lutte contre la morbidité cardiovasculaire. Pour les médecins, il s'agit d'un appel à l'action: un appel à mettre en œuvre ces lignes directrices de façon adaptée aux patients individuels et cohérente dans la pratique quotidienne.

Disclosure statement

WFR reports personal fees (Advisory Boards Amgen, Sanofi, Recordait, MSD) from Emeritus Center for Laboratory Medicine, Kantonsspital St. Gallen, during the conduct of the study. WK reports consulting fees from Amgen Switzerland, outside the submitted work; and that The AGLA has received grants from Amgen Switzerland, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis (Suisse). AG reports sponsoring of satellite meetings of the annual meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (satellite meetings: Amgen Satellite Meeting and Sanofi Satellite Meeting, may the 9th and 10th 2019, Lugano, Switzerland), outside the submitted work. AvE reports being member of the Executive Committee of the European Atherosclerosis Society and Editor in Chief of Atherosclerosis, personal fees (consulting) from Sanofi Aventis and Amgen, during the conduct of the study; grants from Swiss National Science Foundation, grants from European Commission, grants from Schweizerische Herzstiftung, outside the submitted work. GRT reports The AGLA has received grants from Amgen Switzerland, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis (Suisse).

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08464>.

Une liste d'abréviations est disponible dans l'annexe joint à l'article en ligne en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08464>.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Jürg H. Beer
Präsident der AGLA
Chefarzt Medizinische
Klinik
Kantonsspital Baden AG
5404 Baden
[hansjuerg.beer\[at\]ksb.ch](mailto:hansjuerg.beer[at]ksb.ch)