

NOUVEAUTÉS 2016 EN DYSLIPIDÉMIE

O.S. Descamps

Dyslipidemia: What's new in 2016?

This article describes several advances made in the dyslipidemia and cardiovascular prevention fields. These novelties pertain to the three steps of prevention: **prediction** including screening for two common, but often ignored, genetic abnormalities, namely familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a) levels, **planning** with the emergence in recommendations of a new target called "non-HDL cholesterol or non-HDL-C" in addition to the conventional "LDL-cholesterol or LDL-C" target, and **prescription** with the possible option of combining statins with other therapeutic classes.

KEYWORDS

Cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL-cholesterol, lipoprotein(a), familial hypercholesterolemia, genetics, atherosclerosis

Cet article présente quelques avancées dans le domaine des dyslipidémies et en matière de prévention cardiovasculaire. Ces nouveautés intéressent les trois temps de la prévention, à savoir celui de la **prédiction** avec les dépistages de deux anomalies génétiques fréquentes mais souvent ignorées, (l'hypercholestérolémie familiale et la lipoprotéine(a)), celui de la **planification** avec l'émergence dans les recommandations d'une nouvelle cible appelée « cholestérol non HDL ou non HDL-C » à côté de la cible classique du « cholestérol LDL ou LDL-C », et celui de la **prescription**, avec la possibilité de combiner aux statines d'autres classes thérapeutiques.

INTRODUCTION

La prise en charge de la prévention des maladies cardiovasculaires (Figure 1) s'effectue en trois temps (1, 2, 3). Le premier temps est celui de **prédiction** du risque, l'objectif ici étant d'identifier, parmi tous les patients, ceux qui ont les plus hauts risques de développer dans les dix prochaines années un incident cardiovasculaire. C'est sur ces patients en particulier que porteront nos efforts en priorité. Le second temps est celui de **la planification**, chez ces patients, d'objectifs (ou cibles) thérapeutiques raisonnables et utiles (souvent orientés selon les recommandations publiées les plus récentes). Le troisième temps est celui de la **prescription** des traitements médicamenteux nécessaires pour réaliser ces objectifs, le choix dépendra de leur puissance, disponibilité, coût et possibilité de remboursement. Outre ces patients prioritaires, il est important de rappeler que la **promotion** de la santé cardiovasculaire s'adresse à tous et consiste à délivrer les conseils nécessaires pour améliorer le style de vie et l'alimentation.

Nous nous intéresserons ici à quelques aspects de ces trois temps qui ont connus quelques développements ces derniers mois. Nous évoquerons ainsi, l'optimisation de la **prédiction** en présence d'antécédents familiaux avec les dépistages de deux anomalies génétiques fréquentes mais souvent ignorées, l'émergence dans notre **planification** d'une nouvelle cible appelée « cholestérol non HDL » (« Non HDL-C ») à côté de la cible classique du cholestérol LDL (« LDL-C »), et enfin en matière de **prescription**, nous présenterons les nouvelles avancées thérapeutiques à combiner au traitement classique par les statines.

PRÉDICTION : MIEUX PRÉDIRE AVEC LA GÉNÉTIQUE

Il ne s'agit pas ici de faire la promotion de tests génétiques mais plutôt d'évoquer deux entités génétiques souvent ignorées mais pourtant, fréquentes, faciles à dépister. Elles sont aussi très importantes à identifier car elles s'accompagnent d'une prise en charge particulière, à savoir plus précoce et plus intensive que ne le laisserait supposer le profil apparent de risque et débordant le cadre de la simple prévention individuelle en sollicitant un dépistage étendu à la famille.

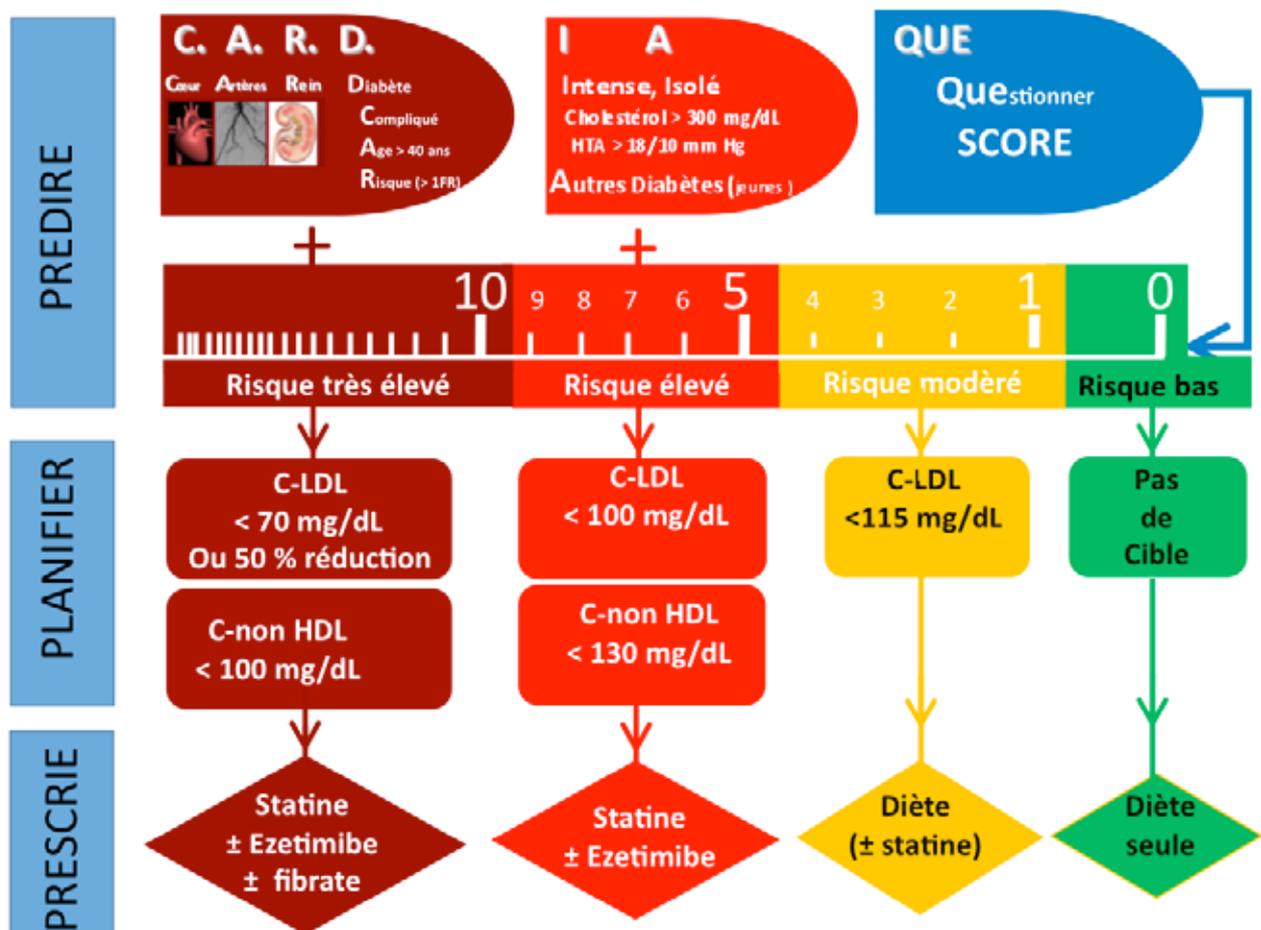


Figure 1. Algorithme de la prise en charge en prévention cardiovasculaire

2.1. La lipoprotéine (a)

2.1.1. Qu'est-ce que c'est ?

La lipoprotéine (a) (prononcer « lipoprotéine petit a », abrégée « Lp(a) ») est une particule LDL sur laquelle est greffée une protéine sécrétée par le foie appelée « apolipoprotéine(a) » [apo(a)] (4). Le nombre de particules LDL associées avec cette apo(a) va dépendre de la production de cette protéine qui dépend elle-même de sa taille (qui varie entre 300 et 800 kDa) selon la raison suivante : plus la taille de l'apo(a) est petite, plus le foie est capable d'en synthétiser en un temps donné et donc grand sera le nombre de particules LDL converties en Lp(a) et donc plus élevé sera le taux de Lp(a) (5,6) (Figure 2). Ainsi, les taux plasmatiques de Lp(a) varient de manière extrême dans la population (entre 0, et plus de 200 mg/dL, soit un rapport de plus de 1000 fois) avec une distribution très asymétrique puisque la majorité ont des taux bas. La taille de l'apo(a) est essentiellement déterminée génétiquement à partir du nombre de répétitions (entre 2 et 40) d'une certaine partie de la séquence de la protéine (le sous-type 2 du kringle IV). Ainsi chez un individu, le taux de Lp(a) est stable au cours de la vie à l'exception de la survenue d'insuffisance hépatique (où la Lp(a) diminue car produite dans le foie), d'une insuffisance rénale (où la Lp(a) s'élève car éliminée par filtration glomérulaire) ou d'un syndrome néphrotique (où la Lp(a) augmente par hypersynthèse hépatique protéique)

2.1.2. Conséquences cliniques d'un taux élevé de Lp(a)

Contrairement aux particules nues de LDL, la Lp(a) est moins bien éliminée par le récepteur aux LDL, entraînant leur séjour plus long dans la circulation, et donc un risque plus grand d'oxydation et de dépôt dans les parois artérielles. Il s'ensuit un risque cardiovasculaire plus élevé. Les études épidémiologiques montrent que chaque incrément de 3,5 fois en taux de Lp(a) augmente les risques de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral ischémique respectivement de 13% et de 10% (7). Un lien de cause à effet a aussi été bien établie avec la sténose valvulaire aortique chez la personne âgée (8), mais aussi avec la maladie thromboembolique, les accidents ischémiques cérébraux et les thromboses du sinus caverneux chez l'enfant (9). Un taux de Lp(a) > 90 mg/dL est associé à un risque trois fois plus élevé de sténose valvulaire aortique.

Un taux très élevé de Lp(a) peut expliquer parfois pourquoi un traitement par une statine ne donne pas la réponse attendue. Il ne s'agit en réalité que d'une pseudo-résistance. En effet, la Lp(a) contribue pour une partie du taux de cholestérol-LDL (taux de cholestérol porté par la Lp(a) = 30% du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL)). Comme la Lp(a) n'est pas éliminée par la voie du LDL récepteur qui est celle amplifiée par les statines, celles-ci ne réduiront que la fraction « non Lp(a) » du taux de LDL-C. D'où l'impression d'une plus faible réponse qu'espérée (10).

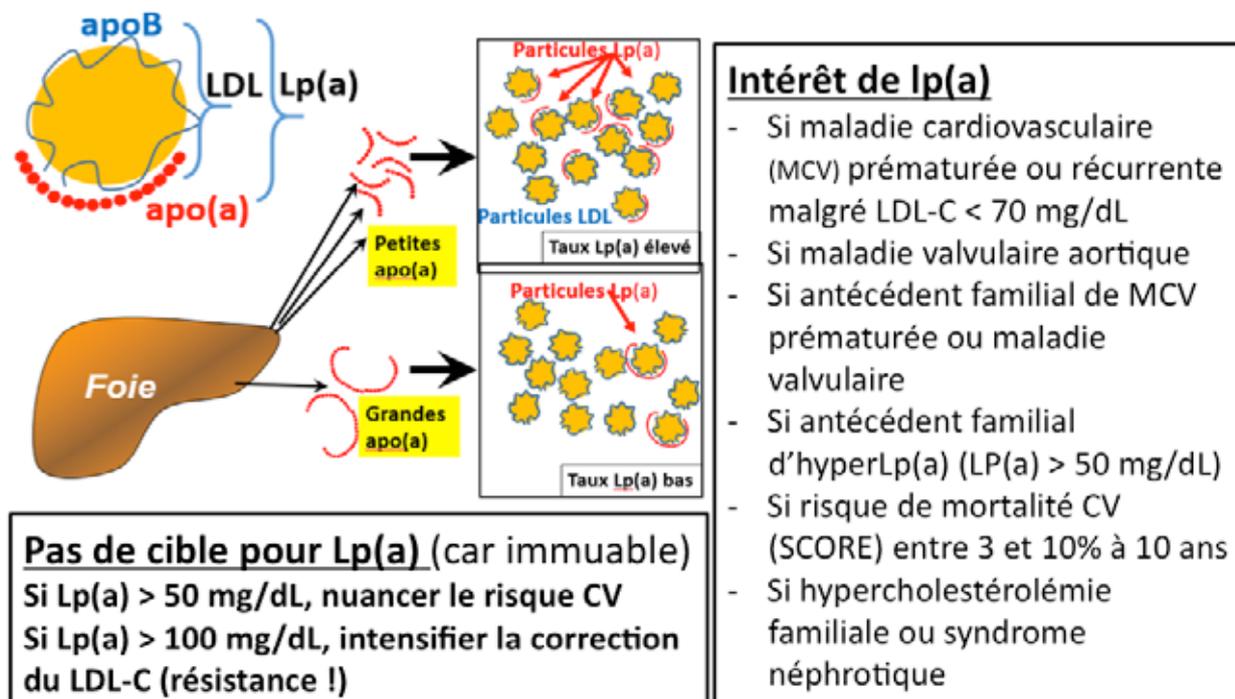


Figure 2. Lipoprotéine(a) et son intérêt en pratique

2.1.3. Problèmes dans notre pratique

Dans la population, 20% des individus présentent un taux de Lp(a) supérieur à 50 mg/dL, considéré comme s'associant à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (11). Or doser la lipoprotéine(a) n'est pas une habitude dans notre pays. L'analyse est pourtant disponible dans la plupart des laboratoires belges, et bien que non remboursée, elle ne coûte pas cher et ne doit se réaliser qu'une seule fois dans la vie (vu le taux très stable). Si toutes les techniques ne sont pas équivalentes (l'idéal étant un dosage de Lp(a) insensible à la grande variabilité de sa composition), ces variations inter-laboratoires sont peu importantes en pratique.

2.1.4. Comment améliorer notre pratique ?

Un dosage de Lp(a), à ne réaliser qu'une seule fois au cours de la vie, doit être envisagé chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire ou de sténose valvulaire aortique et chez les membres de leurs familles mais aussi en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de suspicion de résistance aux statines (Figure 2).

Une fois un taux élevé de Lp(a) découvert chez un individu, vu le déterminisme génétique, il est conseillé de réaliser un dépistage familial.

2.1.5. Quelles conséquences sur la prédiction, la planification et la prescription en prévention cardiovasculaire

Les traitements actuels tels que statines, ézétimibe ou fibrates ne diminuent pas significativement les concentrations de Lp(a). Ainsi donc, en présence d'un taux élevé de Lp(a), notre seul recours est d'abaisser plus

encore le taux de LDL-C et de corriger plus intensivement les autres facteurs de risque. Un taux élevé de Lp(a) contribue en effet à faire passer le risque cardiovasculaire estimé d'un patient de « modéré » à « élevé » ou d'« élevé » à « très élevé » (Figure 2). Il s'ensuit que la cible de LDL-C en est affectée.

Selon leur disponibilité future, des traitements tels que la LDL aphasèse (technique semblable à la plasmaphérese mais qui filtre les particules LDL et Lp(a)) (12, 13) ou les anticorps monoclonaux humains contre la protéine PCSK9 (anti-PCSK9) (14) permettront d'agir plus directement sur la Lp(a). D'autres thérapeutiques sont en cours de développement telles que l'inhibition de la synthèse de l'apoB ou de l'apo(a) par des oligonucléotides anti-sens, les analogues des hormones thyroïdiennes, les inhibiteurs de la MTP ou de la CETP (4).

2.2. Hypercholestérolémie familiale

2.2.1. Qu'est-ce que c'est ?

L'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (Figure 3) est caractérisée par un taux très élevé de cholestérol LDL (taux de C-LDL deux fois supérieur aux taux habituels) depuis la naissance produisant une athéromatose prématurée et même le dépôt de cholestérol dans divers tissus produisant l'apparition des xanthômes tendineux et des arcs cornéens prématurés (15). Cette élévation du taux de LDL-C est la conséquence d'un défaut d'épuration des LDL, elle-même causée par la présence d'une mutation sur un des allèles des gènes codant soit pour le récepteur aux LDL, soit pour l'apolipoprotéine B ou soit encore la protéine PCSK9 (12).



Y penser devant

- Si taux très élevé de LDL-C chez adulte (>190 mg/dl) ou enfant (> 130 mg/dL)
- Si maladie cardiovasculaire (MCV) prématurée (avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes).
- Si antécédents familiaux d'hypercholestérolémie chez un adulte ou un enfant
- Si antécédents familiaux de MCV précoce
- Si présence d'arc cornéen avant 45 ans, de xanthélasmas ou de xanthômes tendineux

Figure 3. Hypercholestérolémie familiale. Quand la rechercher ?

2.2.2. Conséquences cliniques

En l'absence de traitement avant 50 ans, 50% des hommes et 30% des femmes développent un problème cardiaque (contre 5% chez les personnes sans HF).

2.2.3. Quel est le problème dans notre pratique ?

L'HF est fréquente (1/400), touchant 25.000 Belges mais tout porte à croire qu'on ignore le diagnostic dans bon nombre de cas et que le traitement est commencé trop tardivement et/ou insuffisamment puissant (13).

2.2.4. Comment le solutionner ?

Ce déficit de diagnostic pourrait être évité par une **meilleure prise de conscience** de cette éventualité (Figure 3) devant des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou devant un taux de cholestérol très élevé (LDL > 190mg/dl chez l'adulte ou > 130mg/dl chez l'enfant ; pour rappel : les taux moyens « normaux » dans la population belge sont 130 mg/dl chez l'adulte et 90 mg/dL chez l'enfant < 13 ans).

Une **bonne connaissance des critères diagnostiques cliniques** de la maladie (Tableau 1) facilitera son identification. La démonstration d'une mutation fonctionnelle sur le gène du LDLR, APOB ou PCSK9 prouvera de manière univoque l'existence d'une HF (attention ! Un test génétique négatif n'exclut pas une HF, car sa sensibilité est d'environ 80 %).

Enfin c'est une maladie autosomale dominante (transmission de parents à enfants est de 50%) dont

les complications cardiovasculaires surviennent précocement, ce qui rend indispensable **un dépistage familial plus systématique** incluant les enfants.

2.2.5. Quelles conséquences sur la prédiction, la planification et la prescription en prévention cardiovasculaire

Le développement de complications cardiovasculaires dès la trentaine rend indispensable un traitement précoce (16,17). D'où la nécessité de commencer une bonne prise en charge dès le plus jeune âge. Ainsi, il est idéal de commencer un régime hypocholestérolémiant dès l'âge de 2 - 4 ans (13), et puis de prescrire une statine dès l'âge de 8-10 ans. À partir de cet âge, l'objectif est d'obtenir une réduction du **LDL-C en dessous de 130 mg/dL** avec un traitement léger que l'enfant apprendra à s'approprier avec l'aide des parents. Puis une fois **l'adulte**, les cibles de LDL-C deviennent semblables à celles de tout patient dont le risque cardiovasculaire est considéré comme « élevé », soit **LDL-C en dessous de 100mg/dl**. Le pronostic cardiovasculaire d'une personne avec une HF peut être amélioré et pourrait atteindre celui de toute autre personne si le taux de LDL-C est ramené au niveau des valeurs plus raisonnables dès le plus jeune âge. En cas de problème cardiaque ou de diabète, la cible sera un **LDL-C en dessous de 70mg/dl**. Chez l'adulte, il faudra avoir recours à des statines puissantes généralement à doses élevées (rosuvastatine 20-40 mg et atorvastatine 20 - 80 mg) et souvent en association avec l'ézétimibe (Ezetrol®), et dans les combinaisons fixes avec la simvastatine [Inegy®] ou avec l'atorvastatine [Atozet®]). Malgré cela, arriver à

Tableau 1. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN).

Le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus: "certain" si > 8 points; "probable" si 6-8 points; "possible" si 3-5 points. Un test génétique est préconisé dès lors que le score > 5.

CRITÈRES	POINTS
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	
Un membre du premier degré avec maladie cardiovasculaire précoce (H < 55 ans; F < 60 ans) ou un membre du premier degré avec LDL-C > 190mg/dl	1
Un membre du premier degré avec des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens ou un enfant de moins de 18 ans avec LDL-C > 135mg/dl	2
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	
Patient avec maladie coronarienne précoce (H < 55 ans; F < 60 ans)	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1
EXAMEN CLINIQUE	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
TAUX DE LDL-C (AVANT TOUT TRAITEMENT)	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
TEST GÉNÉTIQUE	
Mutation sur le gène codant pour le LDL-R, l'ApoB ou la PCSK-9	8

H: homme ; F: femme.

de tels taux cibles de LDL-C, en partant de taux de base aussi élevés que ceux rencontrés dans l'HF, reste difficile actuellement. L'arrivée des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 est très prometteuse pour ces patients.

CIBLES THÉRAPEUTIQUES

3.1. Le HDL : un marqueur de risque mais pas un acteur de risque et donc pas une cible !

Le HDL-C est élément qui nuance significativement le risque cardiovasculaire. En Belgique, sa valeur permet de nuancer à partir d'un multiplicateur le risque cardiovasculaire calculé à partir des 5 facteurs de risque classiques (âge, sexe, tabagisme, cholestérol total, tension artérielle systolique (18) (Figure 4).

Toutefois, être un « marqueur » de risque n'implique pas nécessairement d'être un « acteur » causal. Cette différence entre « acteur » et marqueur » se retrouve avec d'autres paramètres tels que la CRP (ou même l'infarctus lui-même qui est en soi un marqueur du risque). Un marqueur indique simplement la présence d'un processus d'athérosclérose (c'est un effet non une cause de ce processus) ou d'un autre acteur qui n'est peut-être pas mesurable (c'est alors la conséquence du facteur causal). Agir sur ce marqueur, n'aura aucun effet sur le processus (Figure 5).

De multiples preuves s'accumulent depuis quelques années pour renvoyer le HDL-C au simple rôle de marqueur plutôt que de celui d'acteur des maladies cardio-vasculaires. D'une part, les études génétiques ont démontré que la présence de variants génétiques susceptibles d'augmenter le taux de HDL-C depuis la naissance ne sont pas associés à une réduction des maladies cardiovasculaires. D'autre part,

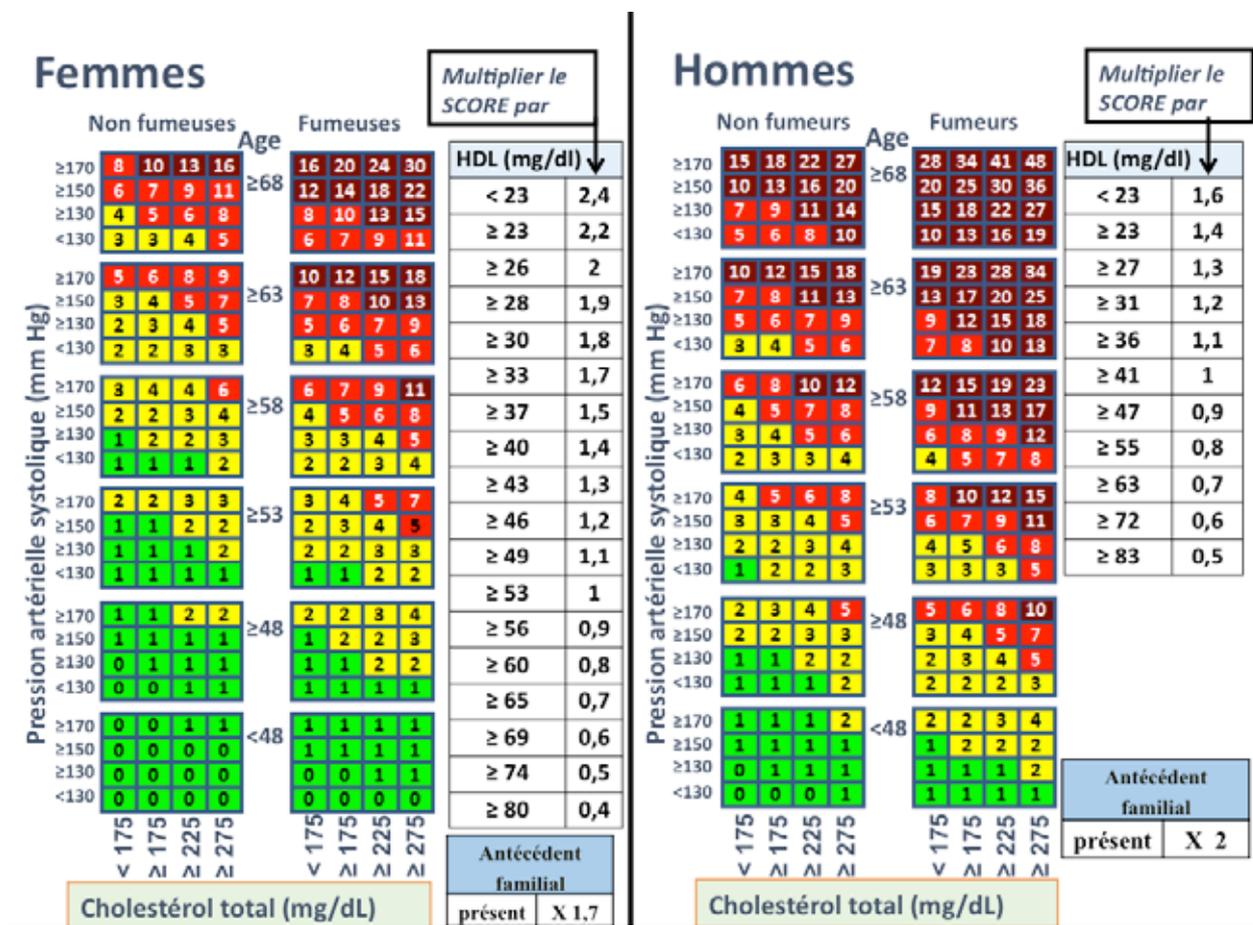


Figure 4. Nuancer le risque cardiovasculaire du SCORE BELGE avec le taux de cholestérol HDL (HDL-C) (adapté de Descamps OS. Louv Med 2013 ;132 (7) :1-4).

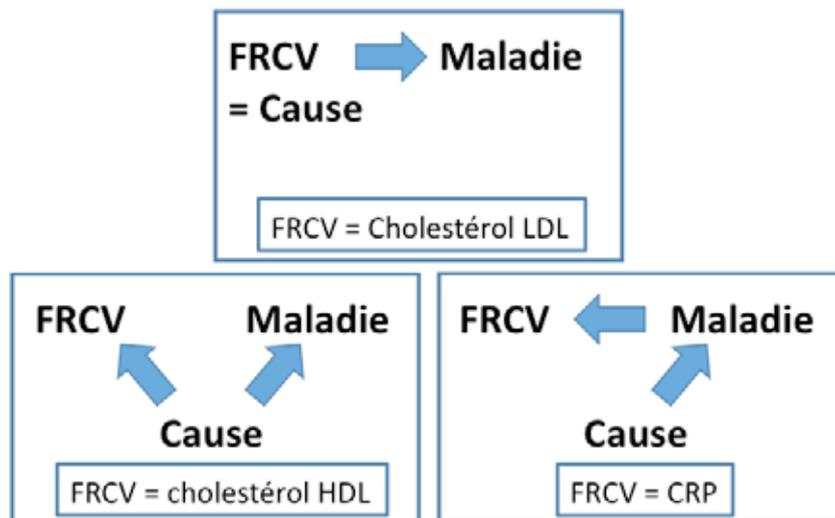


Figure 5. Facteur, marqueur et acteur de risque cardiovasculaire

Un facteur associé (statistiquement) au risque cardiovasculaire (FRCV) peut-être une cause (acteur) de l'athérosclérose (exemple : le cholestérol LDL) ou bien une conséquence (marqueur) de l'athérosclérose (CRP qui signe la présence de l'inflammation dans l'athérosclérose) ou d'un autre facteur causal (le HDL-C qui signe la présence d'autres facteurs métaboliques tels que l'insulino-résistance, l'hypertriglycéridémie, la surcharge pondérale ou l'inactivité physique qui sont causaux). Seule une amélioration d'un facteur causal apportera un bénéfice cardiovasculaire.

de multiples médicaments associés à une augmentation du HDL-C n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire : la niacine (ou acide nicotinique) qui augmentait de 20% dans l'étude HPS2-THRIVE (19), les médicaments de la classe de « trapib », dont le dernier en date, l'évacetrapib qui augmentait pourtant le HDL-C de 130% dans l'étude ACCELERATE (20).

3.2. Le cholestérol LDL plus que jamais !

En terme de traitement, on a vu se clarifier la « théorie du cholestérol LDL », selon laquelle l'excès de particules LDL est la cause de l'athérosclérose et que l'athérosclérose peut être prévenue en réduisant son facteur étiologique principal, le LDL. Cette théorie (non plus une hypothèse) est confortée par de multiples observations épidémiologiques et génétiques ainsi que les études interventionnelles avec les statines (21) et plus récemment avec l'ézétimibe (22, 23). Les premières montrent qu'un taux élevé de cholestérol LDL [LDL-C] ou le portage de variants génétiques susceptibles de causer une élévation (même minime) du taux de LDL-C sont associés à un risque plus grand de maladies cardiovasculaires au cours de la vie. Les dernières montrent que la réduction du taux de LDL-C associée à des traitements médicamenteux résulte en une réduction proportionnelle des événements cardiovasculaires.

En matière d'intervention pour réduire le risque CV **chez les patients à risque élevé, la première étape est donc de réduire le taux de LDL-C en dessous de 100 mg/dl (24). Chez les patients à risque dit très élevé (diabétiques, coronariens, insuffisants rénaux ou SCORE > 10%), il faudra descendre plus bas en dessous de 70 mg/dl ou au moins réduire le taux de LDL-C de 50%.**

Dans le futur, il est possible que les prochaines recommandations nous annoncent l'intérêt de réduire le taux de LDL-C à moins de 50 (voire 25) mg/dl chez des patients à très haut risque (par exemple des patients cumulant une hypercholestérolémie familiale, un diabète ou une insuffisance rénale avec une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire). Ceci est déjà suggéré dans l'étude IMPROVE-IT (voir plus bas), mais il faudra toutefois attendre la confirmation de ce bénéfice par d'autres études pour en faire une règle.

3.3. Le Non HDL Cholestérol devient important !

Même lorsque le LDL-C est corrigé, il persiste parfois sur le profil lipidique un taux élevé de triglycérides (TG) et/ou un taux bas de cholestérol HDL (HDL-C), pour lesquels la question se pose de l'utilité de les corriger. On a vu le peu de preuve qu'augmenter le HDL-C apporte un bénéfice. De plus, il faut admettre que, sans l'appui de médicaments plus puissants, le taux de HDL-C est à peine modifiable par les traitements actuels (les fibrates l'augmentent de 15-20% soit 4 à 6 mg/dl pour un HDL-C de 30 mg/dl). Les taux de triglycérides (TG) restent actuellement un bon candidat thérapeutique, principalement parce qu'ils sont présents dans le VLDL qui sont eux aussi athérogènes. Toutefois,

les taux de TG sont très variables et résultent souvent en frustration dans l'appréciation de la réponse thérapeutique. Ainsi les dernières recommandations ont-elles suggéré une nouvelle cible utile appelée « cholestérol non HDL [Non HDL-C] » (21) et qui est le résultat d'un simple calcul : Cholestérol non HDL-C = cholestérol total – HDL-C (Figure 6). Ce paramètre résume (selon la formule de Friedewald) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL ; ce dernier (VLDL-C) étant particulièrement élevé en présence d'un HDL-C bas et de TG élevés notamment dans le diabète.

3.4. Comment l'utiliser dans notre pratique ?

Dans tous les cas où les taux de triglycérides (TG) restent élevés et/ou les taux de cholestérol HDL (HDL-C) restent bas malgré la correction du LDL-C selon la cible recommandée, plutôt que de viser des taux « idéaux de TG et de HDL-C avec toutes les frustrations que cela implique, l'attitude recommandée est de calculer le cholestérol non HDL (Non HDL-C) et de prescrire les traitements utiles à lui faire atteindre ses cibles (Figure 6).

Chez les patients considérés à « risque cardiovasculaire élevé », même si le taux de LDL-C a pu être corrigé en dessous de 100 mg/dl, on recommande de tenter de **réduire aussi le taux de cholestérol non HDL en dessous à 130 mg/dL.** Chez **les patients considérés à risque cardiovasculaire « très élevé »,** même si le taux de LDL-C a pu être abaissé en dessous de 70 mg/dl, on recommande de tenter de **réduire le taux de cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl.** L'abaissement du cholestérol non HDL nécessitera l'association à la statine déjà prescrite de l'ézétimibe (pour réduire plus encore la fraction LDL-C du non HDL-C) ou un fibrate (qui baisse le TG et donc la fraction VLDL-C du non HDL-C). Les fibrates ont bien démontré leur efficacité sur le bénéfice cardiovasculaire chez les patients diabétiques (25).

Le calcul du non HDL-C prend également tout son intérêt chez les patients dont le taux de LDL-C n'est pas mesurable (lorsque le taux de TG est supérieur à 400 mg/dl). Dans l'impossibilité d'évaluer notre efficacité sur base du taux de LDL-C, on peut le faire à partir du taux de non HDL-C.

PRESCRIPTION

Selon la théorie du LDL cholestérol, toute réduction du cholestérol LDL s'accompagne d'une réduction du risque cardiovasculaire, proportionnellement à l'importance de la réduction du LDL-C.

4.1. Les statines toujours en première ligne

La méta-analyse des études d'intervention avec les statines (« Cholesterol Treatment Trialists ou CTT méta-analyse », 170.000 participants de 26 études d'intervention) démontre que **chaque abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans** (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC).

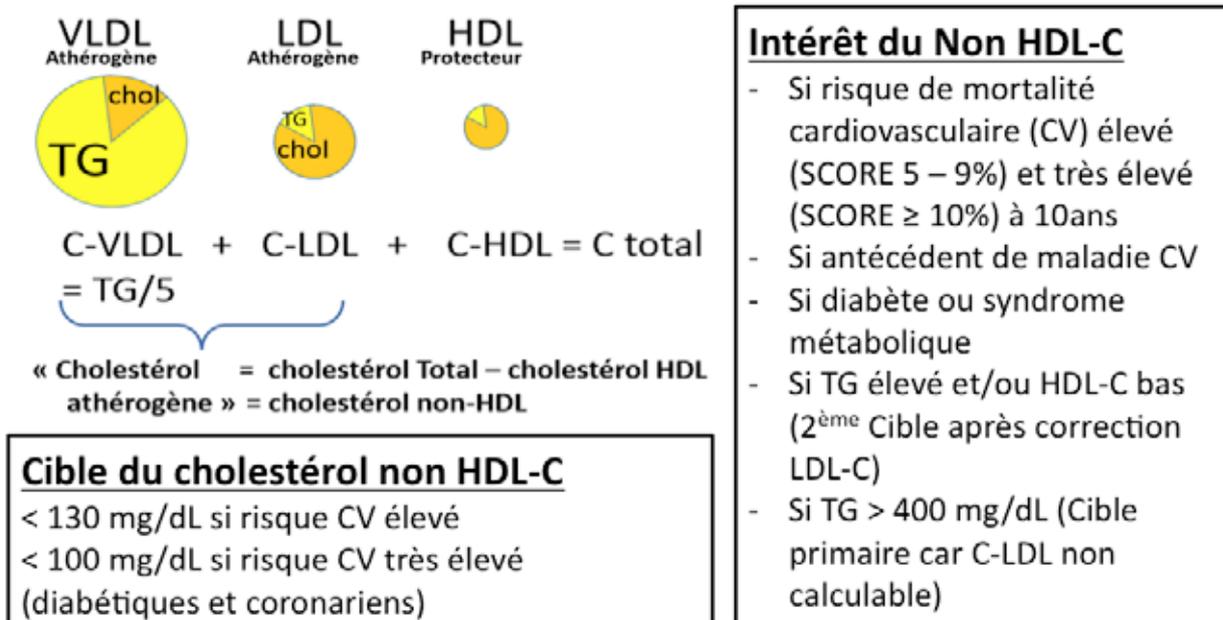


Figure 6. Cholestérol non HDL (Non HDL-C) et son intérêt en pratique

Le « non HDL cholestérol » est le résultat d'un simple calcul : cholestérol non HDL = cholestérol total – HDL-C. C'est aussi selon la formule de Friedewald (formule communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL : cholestérol LDL = cholestérol total – cholestérol HDL – cholestérol VLDL (=TG/5)) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL.

4.2. L'ézétimibe à combiner pour atteindre les cibles

L'addition d'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, à une statine permet d'obtenir une réduction additionnelle du LDL cholestérol de 20 à 25%. Ensembles ils permettent d'obtenir les réductions de plus de 50% du taux de LDL-C comme cela est nécessaire en prévention chez les patients à risque très élevé (Figure 7).

Dans l'étude IMPROVE-IT (18144 patients à très haut risque CV), l'addition d'ézétimibe chez des patients dont le taux de LDL-C était déjà considérablement abaissé (70 mg/dL) par la statine a permis une baisse supplémentaire de 16 mg (soit les 20% d'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe) et une réduction observée des événements CV de 6,4% en analyse « intention-to-treat » (tous patients même ayant abandonné le traitement) et de 7,8% en analyse « on-treatment » (seulement ceux ayant suivi le traitement) : pourcentages cohérents avec la courbe CTT, où une baisse de 16 mg/dl prédit un bénéfice de 8% sur le risque cardiovasculaire (26, 27, 28).

Récemment, une nouvelle combinaison fixe a été commercialisée, l'Atozet® (atorvastatine plus ézétimibe) permettant à la fois une synergie d'activité sur la réduction du LDL cholestérol et des maladies cardiovasculaires en même temps qu'une amélioration de l'adhérence au traitement (réduit le nombre de prises médicamenteuses) (29).

4.3. Les autres ?

Tout médicament qui diminue le LDL-C s'accompagne-t-il toujours d'un bénéfice cardiovasculaire. C'est la question que l'on peut se poser après les résultats décevants des médicaments, « inducteurs d'élévation de HDL-C » tels que la niacine et les « Trapib » qui réduisaient aussi de manière très significative (20% et plus) le taux de LDL-C. L'effet neutre observé peut signifier une toxicité compensant l'effet bénéfique de la chute du LDL-C ou alors il se peut que le mécanisme causant la baisse du LDL-C ait son importance. En effet, contrairement aux statines et à l'ézétimibe, leur mécanisme d'élévation du LDL-C est indépendant du récepteur aux LDL. Ainsi peut-on se demander si l'augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL n'est pas essentielle aux bénéfices en terme de prévention ?

4.4. Un nouveau candidat : les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

Une nouvelle classe thérapeutique ciblant le PCSK9 est à la veille d'être mise sur la marché pour la prise en charge des hypercholestérolémies (12, 30). Le principe est né des résultats des études génétiques: à côté des mutations du PCSK-9 dites « gain de fonction », associées à certaines formes d'HF, des mutations destructrices (mutations « perte de fonction ») sont associées à des taux bas de LDL-C et un risque très faible de maladie coronarienne

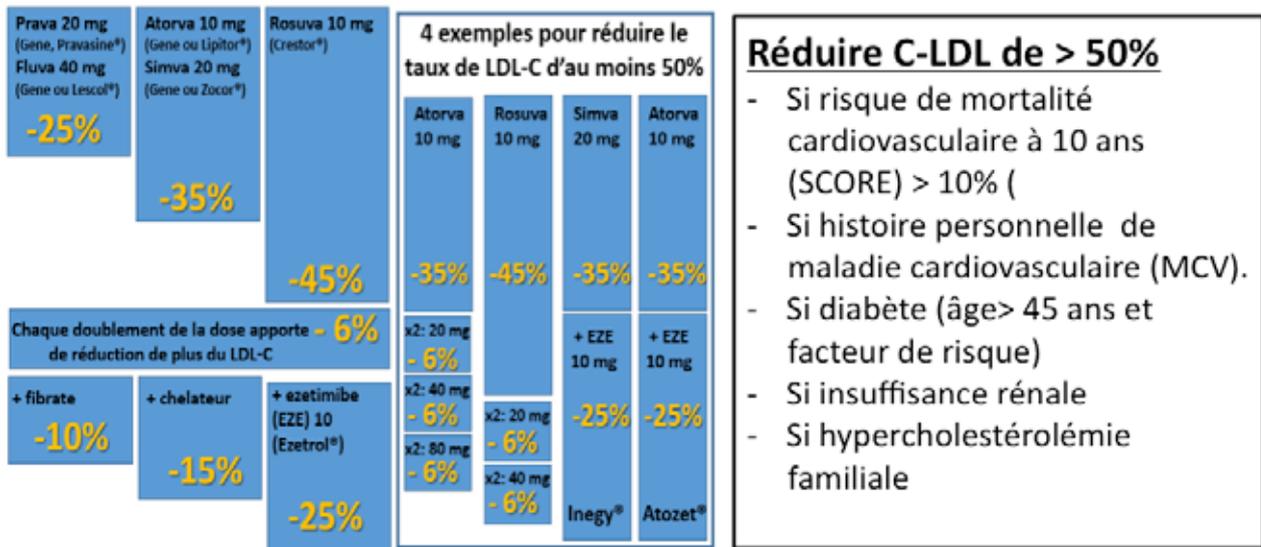
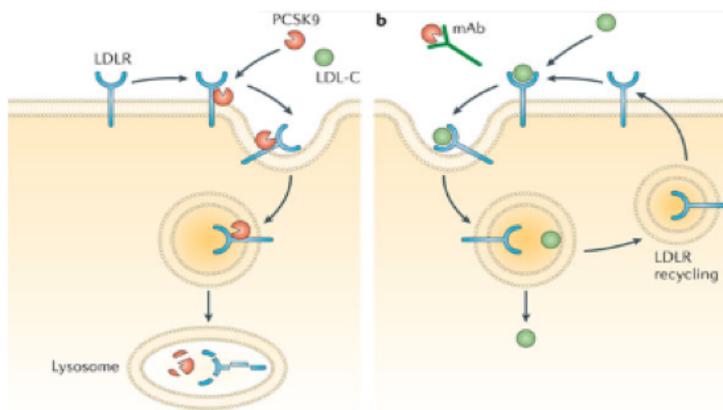


Figure 7. Comment réduire le cholestérol LDL (LDL-C) d'au moins 50%



Indications potentielles

- Hypercholestérolémie familiale (hétérozygotes et homozygotes)
- Patients à risque très élevé avec LDL-C encore trop élevé (coronariens, ...)
- Intolérants aux statines

Caractéristiques

- Trois produits : Praluent® (Alirocumab de SANOFI), Repatha® (Evolocumab d'AMGEN) et Bococizumab (Pfizer)
- Injection sous-cutanée 1 à 2 X par mois
- Réduction de 45 à 65 % du C-LDL (réduit aussi le Lp(a) de 25%)
- Très bon profil de tolérance et de sécurité
- Etude de prévention cardiovasculaire en cours

Figure 8. Anticorps anti-PCSK9. Mécanisme d'action, caractéristiques et indications potentielles

Les indications potentielles sont indiquées à titre de propositions mais sont en discussion à l'INAMI en ce qui concerne leur remboursement.

(31). Quelques individus ont même un déficit complet du PCSK9 associés à des taux extrêmement bas de LDL-C (< 20 mg/dL), sans aucun handicap particulier ni problème de santé (32). Le mécanisme par lequel le PCSK9 régulent l'expression du récepteurs aux LDL commencent à être de mieux en mieux compris (Figure 8). Ce mécanisme ainsi que les observations ci-dessus suggèrent que l'inhibition du PCSK9 apparait comme une nouvelle stratégie possible et sécuritaire pour abaisser le taux de LDL-C.

Une telle inhibition est actuellement possible grâce à l'injection par voie sous-cutanée (1 – 2 X par mois) d'anticorps monoclonaux entièrement humanisés et dirigés contre la protéine PCSK9: **evolcumab** (Amgen), **alirocumab** (Sanofi) et **bococizumab** (Pfizer) (Figure 8). Dans de vastes programmes d'études, ces traitements permettaient de réduire significativement de 45% à 65 % des taux de LDL-C et ainsi d'atteindre chez une grande majorité de patients les cibles thérapeutiques (< 70 mg/dl en prévention secondaire ou < 100 mg/dl en prévention primaire). Ils montraient aussi une très bonne tolérance et une sécurité très satisfaisante.

Ils constituent une belle promesse d'espoir pour des cas bien particuliers de patients à très haut risque CV, qui présentent des taux de LDL-C encore particulièrement élevés malgré les doses optimales des traitements classiques et chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale. Bien que leurs utilisations soient déjà approuvées dans ces indications par la FDA et l'EMA, les discussions pour le futur remboursement INAMI est toujours en cours à l'heure actuelle.

CONCLUSIONS

Nous avons parcouru différentes nouveautés dans le domaine des dyslipidémies. Toutes ouvrent des perspectives nouvelles pour certains de nos patients. Ces évolutions concourent aussi à nous sensibiliser sur la nécessité d'une prise en charge plus optimale, plus réaliste et surtout plus bénéfique pour les patients qui nous visitent.

RÉFÉRENCES

- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
- Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012; 131(4): 157-165.
- Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131(4):1 66-176.
- Descamps OS, La lipoprotéine (a) : renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire. *Louvain Med* 2015; 134 (7): 349-360.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458 – 466.
- Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher A, Brewer HB. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758–2763.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–477.
- Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F *et al.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118: 1373-82.
- Descamps OS. Pseudo-Résistance aux statines. Intérêt de doser Le taux de La Lipoprotéine (a). *Louvain Med* 2015; 134 (8): 409-417.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray k *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–53.
- Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E *et al.* Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229-39.
- Berthold Hk, Descamps OS, Gouni Berthold I. lipoprotein apheresis in isolated hyperlipoproteinemia(a): a validated treatment or an illusion of validity? *Eur J Clin Invest* 2013 ;43(1): 108-12.
- Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133(8): 566-576.
- Descamps O.S. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 283-290.
- Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, *et al.* Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218(2):272-80.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al* ; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90.

RÉFÉRENCES

- 18 Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
- 19 HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34(17):1279-91.
- 20 ACCELERATE investigators. Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687998>
- 21 Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N *et al*. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376, 1670-1681.
- 22 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- 23 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015. 27 (1) : 15-19.
- 24 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012;131(4): 157-165.
- 25 Descamps OS, Hermans M. Quelles leçons tirer de l'étude ACCORD-Lipid (association statine et fénofibrate) pour les patients diabétiques et dyslipidémiques ? *Louvain Med* 2010; 129 (4): 138-146.
- 26 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
- 27 Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, *et al*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- 28 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015. 27 (1) : 15-19.
- 29 Descamps OS. ATOZET®, combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézetimibe ce que cela va changer «from A to Z. *Louvain Med* 2016; 135 (1): 1-11
- 30 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9, une nouvelle classe d'hypolipémiant. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 291-297.
- 31 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 32 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, *et al*. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):514-23.

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com



LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,17	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,68
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 17,81	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,58
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,74	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,00
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 29,89	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,55
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 31,90	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,46
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,46	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 36,76

LIPITOR® - TOTALIP®

1^{er} REFLEXE car:
Chapitre I – remboursés en B – SANS formalités



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés - Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. Posologie et mode d'administration : Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) : Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote : Le traitement par Lipitor/Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. Patients atteints d'insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). Patients atteints d'insuffisance hépatique : Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). Patients âgés : Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. Population pédiatrique : Hypercholestérolémie : L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en oeuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. Contre-indications : Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). Effets indésirables : Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrasante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique : La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent : douleur abdominale. Investigations : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certains statines : - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307736 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184064 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307745 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE232933 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307754 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401064 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401073 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401091 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401125 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401143 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401152 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2015. Sous prescription médicale.