

Prise en charge des dyslipidémies en matière de prévention cardiovasculaire

Olivier S. Descamps^{1,2}, Patrick Chenu²

Dyslipidemia management in terms of cardiovascular prevention?

Lipid management for cardiovascular disease prevention has significantly evolved over the last 20 years, and each novel recommendation brings about new proposals to further improve our patients' prognosis. The latest 2016 guidelines overlap quite well with those of 2011, stressing once more the relevance of correcting promptly the LDL-cholesterol levels by means of first-line statin therapy. These updated guidelines, however, do define more precisely the LDL-cholesterol levels to target in very-high-risk patients, and the non-HDL cholesterol levels to target in moderate-risk patients. To achieve these targets, they also emphasize the need to combine ezetimibe with statins. Yet over the last years, the implementation of these recommendations has been threatened owing to various controversies casting doubt on statins' safety and usefulness. On account of the introduction of new anti-PCSK9 monoclonal antibodies, familial hypercholesterolemia treatment has now returned to the forefront. These new treatments, along with the more conventional agents, should enable us, at last, to correct the severely-high LDL-cholesterol levels exhibited by these patients from birth onwards. This article briefly addresses these various topics, which are detailed, point-by-point, in the following Louvain Médical issue.

KEY WORDS

Cardiovascular disease, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, atherosclerosis.

MOTS-CLÉS

Maladies cardiovasculaires, prévention cardiovasculaires, lipoprotéines, LDL cholestérol, athérosclérose

La prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires a évolué au cours de ces 20 dernières années et chaque nouvelle recommandation apporte ses propositions pour améliorer encore le pronostic de nos patients. Les dernières recommandations de 2016 s'alignent assez bien sur celles de 2011 répétant l'importance de corriger d'abord le cholestérol LDL en utilisant en première ligne les statines. Les nouveautés consistent en une meilleure précision dans la définition des cibles pour le cholestérol LDL chez les patients à très haut risque et pour le cholestérol non HDL chez les patients à risque modéré. Elles renforcent également la nécessité d'associer l'ézétimibe à la statine pour atteindre ces cibles. Depuis quelques années toutefois, la bonne implémentation de ces recommandations se voit menacée par diverses polémiques remettant en question l'innocuité et l'utilité des traitements par statine. Enfin, avec l'arrivée de nouveaux traitements par anticorps monoclonaux anti-PCSK9, l'hypercholestérolémie familiale redevient un sujet d'actualité. Ces nouveaux traitements, en parallèle avec les traitements plus classiques, permettront d'enfin corriger les taux de LDL-C sévèrement élevés depuis la naissance de ces patients. Cet article introduit brièvement ces points avant leur examen plus détaillé point par point dans les articles suivant de cette édition du Louvain Médical.

Que savons-nous à ce propos ?

Les recommandations pour la prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires encouragent depuis de nombreuses années à corriger en première lieu le cholestérol LDL en utilisant en première ligne les statines.

Que nous apporte cet article ?

- Les dernières recommandations de 2016 renforcent ce message tout en apportant plus de précision dans la définition des cibles de cholestérol LDL et de cholestérol non HDL et en renforçant la nécessité d'associer l'ézétimibe à la statine pour atteindre ces cibles.
- Aux obstacles classiques de la prévention se sont ajoutés ces dernières années les polémiques sur les statines.
- Avec l'arrivée de nouveaux traitements par anticorps anti-PCSK9, l'hypercholestérolémie familiale fait l'objet d'une attention particulière pour améliorer son dépistage.

What is already known about the topic?

Guidelines on lipid management for preventing cardiovascular diseases have been recommending for many years to firstly correct LDL-cholesterol levels using statins in first line.

What does this article bring up for us?

- While the latest 2016 recommendations reinforce this message, they more precisely define the LDL-cholesterol and non-HDL cholesterol levels to target, emphasizing the need to combine ezetimibe with statins to achieve these goals.
- Besides the conventional barriers to prevention, statins have aroused serious controversy over the last years.
- With the introduction of new anti-PCSK9 antibodies, familial hypercholesterolemia has been given further attention, with special emphasis put on improving its screening.

INTRODUCTION

La prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires (Figure 1) s'effectue en trois temps (1-5). 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 10 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, mais aussi de leur disponibilité et des possibilités 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. Quand on sait que le taux idéal de cholestérol pour qu'une population ne connaisse plus de maladie cardiovasculaire (ou très peu) est de moins de 190 mg/dL, il est facile de comprendre que dans la population belge qui exhibe des taux de cholestérol entre 160 et 250 mg/dL, 2/3 des belges ont un taux de cholestérol considéré comme trop élevé..., et près de la moitié des belges souffrent de maladie cardiovasculaire au cours de leur vie. La lutte contre ces maladies passe par le conseil chez tous les belges depuis

l'enfance d'une alimentation équilibrée pauvre en graisses saturées. Et ce n'est que pour certains d'entre eux à partir d'un certain âge et dans certaines conditions de risque élevé de maladies cardiovasculaires, qu'il faudra user de toute notre attention pour les repérer au milieu du nombre de nos patients et que seront réservés les médicaments qui ont fait depuis des années leur preuve en matière d'*evidence-based medicine*.

Dans les quatre papiers (6-9) qui suivent celui-ci, nous nous sommes attachés à présenter plus en détails quelques aspects des aspects lipidiques de la prévention cardiovasculaire.

NOUVEAUTÉS DES RECOMMANDATIONS 2016

Les trois temps de la prévention ont connus quelques développements ces derniers mois avec les nouvelles recommandations édictées en juillet 2016 par les sociétés européennes d'athérosclérose (EAS) et de cardiologie (ESC) (4), (Tableau 1).

D'une part, l'optimisation de la **prédiction** du risque de la charte SCORE via la présence d'autres facteurs comme le taux de HDL-Cholestérol et les antécédents familiaux se confirment. ! Petite nuance belge toutefois par rapport aux guidelines européens, la correction par un multiplicateur dépendant du taux de HDL-C du risque SCORE estimé à partir des cinq facteurs de risque classique (âge, sexe, tabagisme, cholestérol total, tension artérielle systolique) (10,11).

Figure 1

Algorithme de la prise en charge en prévention cardiovasculaire (adapté de Descamps OS, Brucker E, Toglosoglu L. *Practical case based approach to dyslipidemia in light of the european guidelines*. Book editor: Ashok Kumar. Publisher : intech. 2015).

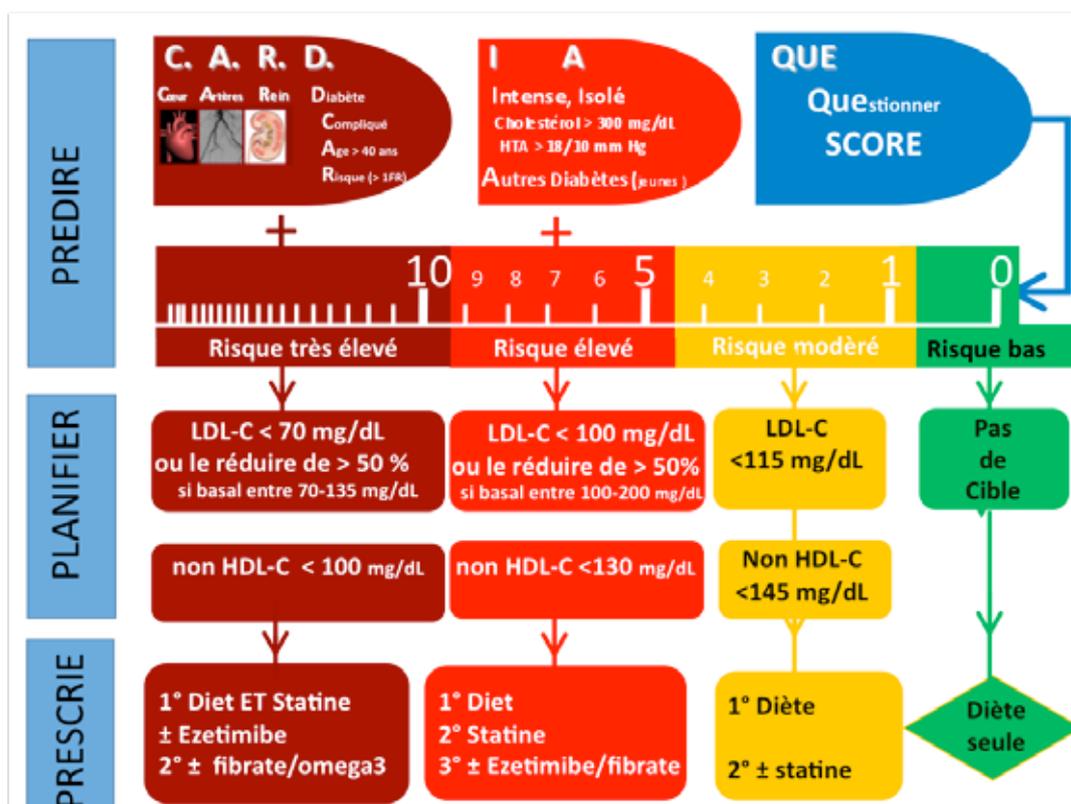


Tableau 1

Quelques nouveautés et confirmations dans les nouvelles recommandations de 2016 en comparaison avec les recommandations 2011

Nouveautés (N) ou confirmation (C)	
Prédiction du risque	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliser la charte SCORE (C) et nuancer le risque selon la présence d'autres facteurs (C) comme le taux de HDL-Cholestérol et les antécédents familiaux. - En Belgique, on utilise la charte Belge (C) et des multiplicateurs pour le HDL-C (N)
Planification des cibles	<ol style="list-style-type: none"> 1. D'abord « cibler » le LDL-C (C) sur base d'une « théorie du cholestérol LDL » qui s'est vue confirmée (N) <ul style="list-style-type: none"> - Si risque très élevé : réduire le LDL-C sous 70 mg/dL (C) et réduire d'au moins 50% même chez les patients dont le taux de LDL-C est entre 70-145 (N). - Si risque élevé : réduire le LDL-C sous 100 mg/dL (C) et réduire d'au moins 50% même chez les patients dont le taux de LDL-C est entre 100-200 (N). - Si risque modéré : réduire le LDL-C sous 115 g/dL (C) 2. Ensuite, « cibler » le non HDL-C (C) plutôt que les taux de triglycérides (C) ou de HDL-C qui s révèle être un marqueur plus qu'un acteur (N) <ul style="list-style-type: none"> - Si risque très élevé : réduire le non HDL-C sous 100 mg/dL (C) - Si risque élevé : réduire le non HDL-C sous 130 mg/dL (C) - Si risque modéré : réduire le non HDL-C sous 145 mg/dL (C)
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> - Conseil diététique d'abord (C) - Statine en première ligne (C) et renforcement de l'intérêt d'associer l'ézétimibe à la statine pour atteindre les cibles de cholestérol (LDL-C) (N) - Combinaison à un fibraté ou à acide gras oméga-3 à fortes doses pour corriger plus avant le taux de cholestérol non HDL (non HDL-C)

D'autre part, dans notre **planification**, 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 (12) et plus récemment avec l'ézétimibe (13, 14). Les premières montrent qu'un taux élevé de cholestérol LDL [LDL-C] ou le fait de porter des 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.

Dans ce contexte qui conforte la théorie du LDL, la cible de LDL-C pour les patients à "risque élevé" et "à risque très élevé" a ainsi été légèrement revue apportant une nuance importante. Chez les patients à "risque très élevé" dont le taux de LDL-C se situe entre 70 et 140 mg/dL ou ceux à "risque élevé" dont le taux de LDL-C se situe entre 100 et 200 mg/dL, la cible n'est plus seulement d'atteindre moins de 70 mg/dL pour les premiers et moins de 100 mg/dL pour les seconds, mais bien de réduire d'au moins 50% le taux basal de LDL-C. Se confirme également l'intérêt de la cible appelée « cholestérol non HDL » (« Non HDL-C ») à côté de la cible classique du cholestérol LDL (« LDL-C ») avec la proposition d'une cible de non HDL cholestérol de moins de 145 mg/dL pour les patients à risque modéré (alors qu'une telle cible n'existait pas dans les précédentes recommandations).

Par contre, il s'affirme de plus en plus que le HDL-cholestérol qui est bien un marqueur de risque et permet

de nuancer significativement la prédiction du risque cardiovasculaire, n'est pas un acteur de risque et donc pas une cible ! Cette différence entre « acteur » et marqueur » se retrouve avec d'autres paramètres tels que la CRP (Figure 2). Ainsi, les preuves s'accumulent 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, 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 (15), 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 (16).

Enfin en matière de **prescription**, la première nouveauté est surtout l'affirmation de l'intérêt de l'ézetimibe comme médicament non-statinique efficace et recommandé en association avec les statines (à dose maximale tolérée) pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Et ceci suite à la récente étude IMPROVE IT (17, 18) qui a montré un bénéfice superposable aux statines en proportion de la réduction obtenue du LDL-C.

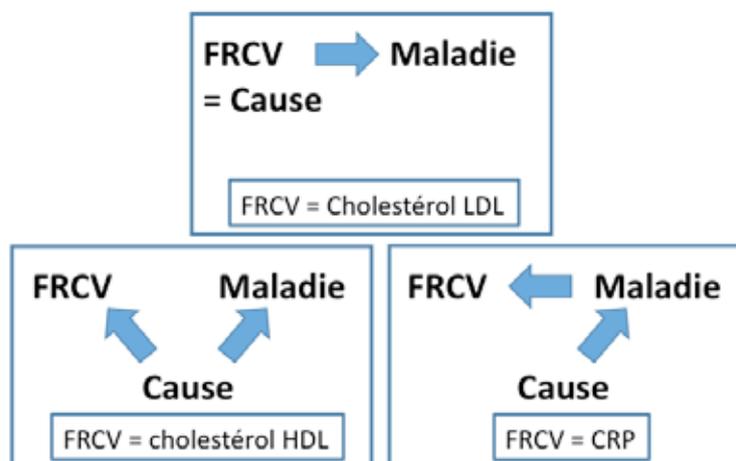
La deuxième nouveauté est l'arrivée des traitements par anticorps anti-PCSK9. Ceux-ci sont d'ors et déjà disponibles en Belgique pour améliorer le traitement de l'hypercholestérolémie familiale, mais pourraient (comme c'est déjà le cas dans certains pays européens) aussi s'adjoindre aux traitements classiques en cas de taux de LDL-C insuffisamment corrigé ou en cas d'intolérance aux statines.

Figure 2

Un facteur associé (statistiquement) au risque cardiovasculaire (FRCV) peut être :

- une cause de l'athérosclérose (exemple : le cholestérol LDL). Ce facteur est donc causal ;
- une conséquence de l'athérosclérose (exemple : la CRP qui signe la présence de l'inflammation dans l'athérosclérose). Il s'agit alors d'un simple marqueur ;
- une conséquence d'un autre facteur causal (exemple : 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). Ici, aussi il s'agit d'un simple marqueur ;

Seule une amélioration d'un facteur causal apportera un bénéfice cardiovasculaire. Agir sur un simple marqueur n'aura aucun effet sur le processus.



NON ADHÉRENCE ET POLÉMIQUES AUTOUR DES STATINES

La prescription, particulièrement des statines a été marquée ces dernières années par diverses polémiques qui remettent en question leurs innocuités et leurs utilités. Les médecins sont aussi confrontés régulièrement à des plaintes de patients à propos de gênes musculo-articulaires qu'ils attribuent à leur traitement par statine. Tout cela a fait grossir ces dernières années le nombre de patients qui abandonnaient leur traitement parfois sans avis médical. Face à ses problèmes, nous avons trouvé utile de développer un chapitre à part pour discuter des moyens que peut utiliser un médecin pour remettre en route le traitement de son patient (8).

UNE MALADIE SOUS-DIAGNOSTIQUÉE ET SOUS-TRAITÉE

Dans un quatrième papier, nous évoquerons aussi une maladie génétique particulière du profil lipidique : « l'hypercholestérolémie familiale ». Il est important de bien distinguer cette maladie génétique affectant une personne sur 300 de « l'hypercholestérolémie commune » qui se retrouve dans 2/3 de la population (19, 20).

Comme rappelé plus haut, si 2/3 des belges ont un taux estimé trop élevé (cholestérol total > 190 mg/dL,

LDL-C > 115 mg/dL) explique la grande incidence des maladies cardiovasculaires entre 50 et 75 ans, certains ont des taux extrêmes avec des complications bien plus précoces. Les patients avec une hypercholestérolémie familiale (environ 30,000 belges) ont, suite à une mutation sur un des gènes importants de l'élimination de cholestérol, des taux très élevés de LDL-C, entre 200 et 400 mg/dL. De tels taux de LDL-C deux fois plus élevés expliquent le développement de complications cardiovasculaires deux fois plus tôt (entre 25 et 55 ans). Contrairement à la prévention classique, chez ces patients, il est donc important de corriger les taux de LDL-C bien avant 25 ans, c'est-à-dire au sortir de l'enfance. Le challenge est donc très important, et de nombreux efforts ont été faits depuis quelques années pour faire connaître cette maladie et promouvoir son dépistage notamment par la création d'une association de patients souffrant de l'hypercholestérolémie familiale : l'association « Belchol » (www.belchol.be).

CONCLUSIONS

Cet article a parcouru les quatre problématiques d'actualité dans la prise en charge de l'aspect lipidique en prévention cardiovasculaire. Les articles qui suivent dans cette édition du Louvain Médical détailleront ces points en répondant, nous l'espérons, aux questions des lecteurs.

RÉFÉRENCES

- 1 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.
- 2 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.
- 3 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131(4): 166-176.
- 4 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.*; Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. (on print)
- 5 Descamps OS, Brucker E, Toglosoglu L. *Practical case based approach to dyslipidemia in light of the european guidelines*. Book editor: Ashok Kumar. Publisher : intech. 2015.
- 6 Descamps OS. Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 582-599
- 7 Chenu P. Objectifs lipidiques. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 577-581
- 8 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines. . *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 600-608
- 9 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 613-620
- 10 Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
- 11 Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis* 2012; 222:564-566.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/loropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34(17):1279-91.
- 16 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>
- 17 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.
- 18 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.
- 19 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 283-290.
- 20 Descamps OS. Hypercholestérolémie Familiale. *J Cardiol* 2015 ; 27 (5) : 145-49.

AFFILIATIONS

1. Centres Hospitaliers Jolimont, Département de Médecine Interne, B-7100 Haine Saint-Paul. Tel 064/23 31 67
2. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Service de cardiologie, B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont - Département de Médecine Interne
B-7100 Haine Saint-Paul - Tel 064/23 31 67
olivierdescamps@hotmail.com

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles - Tel 02/764 2812

LIPITOR[®]

TOTALIP[®]

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	€ 25,07

PROTECTION cardiovasculaire pour vos patients hyperlipidémiques¹⁻¹¹



Parce que l'avenir appartient à vos patients

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 trihydraté). 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 hypocholestérolémiant 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 débiter 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 inexpliquées 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 nécrosante 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 certaines statines : - Troubles sensoriels - 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. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184082 - Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307727 - Lipitor 20 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 PREMIÈRE 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 :** LIPITOR : 06/2015 - TOTALIP : 10/2015. Sous prescription médicale.

160772 - Sept 2016



1. Pedersen TR et al. JAMA 2005;292(19):2437-45. 2. Sever PS et al. Lancet 2003;361(9364):1149-58. 3. Colhoun HM et al. Lancet 2004;364(9435):685-96. 4. LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352(14):1425-35. 5. Cannon CP et al. N Engl J Med 2004;350(15):1495-504. 6. Koren MJ, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44 (9):1772-79. 7. Schwartz GG et al. JAMA 2001;285 (13):1711-18. 8. Athyros VG et al. Curr Med Res Opin 2002;18 (4):220-28. 9. Wannar C et al. N Engl J Med 2005;353 (3):238-48. 10. Knopp RH et al. Diabetes Care 2006 (7);29:1478-85. 11. Amarenco P et al. N Engl J Med 2006;355 (6):549-59

