

Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

Olivier S Descamps

Therapeutic approach to dyslipidemia in cardiovascular prevention

The latest guidelines, issued in August 2016 by both the European society of cardiology and European atherosclerosis society, have shed light on the therapeutic means to be implemented in order to achieve the cardiovascular risk-based lipid targets. The dietary recommendations focusing on the reduction of saturated fatty acid intakes, along with the increased consumption of grain products, vegetables, fruits, and fish, remain essential for an optimal preventive approach to cardiovascular diseases. Their benefits extend well beyond their measurable effects on the lipid profile. If these measures prove insufficient, they should be complemented by drug therapy in high-risk patients. In very-high-risk patients (e.g., with cardiovascular disease, diabetes, or renal insufficiency), drug therapy is, however, added immediately, irrespective of dietary compliance. Statins are the first-line agents for reducing LDL-cholesterol levels and must be chosen and prescribed to the required dose in order to achieve the predetermined target. Ezetimibe can be administered in combination with a statin to better reach these targets or in the event of intolerance to high statin doses. Second-line treatments, including ezetimibe, fibrates, or omega-3 supplementation in addition to ongoing statin therapy, are aimed at correcting non-HDL cholesterol levels. The introduction and reimbursement of these new drugs will likely complement these therapeutic tools.

KEY WORDS

Cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL-cholesterol, atherosclerosis.

Les dernières recommandations publiées en août 2016 par les sociétés européennes d'athérosclérose et de cardiologie ont clarifié les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre pour atteindre les cibles lipidiques établies en fonction du risque cardiovasculaire. Les recommandations diététiques mettant l'accent sur la réduction des acides gras saturés et l'augmentation des produits céréaliers, légumes, fruits et poissons restent indispensables pour une bonne approche préventive des maladies cardiovasculaires. Leurs bénéfices vont au-delà de leurs effets mesurables sur le profil lipidique. Si insuffisantes, elles seront suivies par l'addition d'un médicament chez les patients à risque élevé. Chez les patients à risque très élevé (coronarien, diabétique, insuffisant rénaux par exemple), l'addition d'un médicament n'attendra toutefois pas la compliance diététique. Une statine sera le médicament de première ligne pour réduire le LDL-cholestérol et sera choisie et prescrite à la dose nécessaire pour atteindre la cible prédéterminée. L'ezetimibe pourra appuyer la statine pour atteindre ces cibles ou en cas d'intolérance à des doses élevées de statine. Les traitements de deuxième ligne incluant l'addition à la statine d'ezetimibe, de fibrate ou d'oméga 3 seront destinés à corriger le non HDL-cholestérol. L'arrivée et le remboursement de nouveaux médicaments viendront compléter ces outils thérapeutiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les statines ainsi que l'ezetimibe ont prouvé leur efficacité en matière de correction du cholestérol LDL et de réduction du risque cardiovasculaire.
- L'objectif est d'atteindre un taux de LDL-C et de non HDL-C inférieur aux taux cibles définis selon le risque cardiovasculaire

Que nous apporte cet article ?

- Les statines en association ou non avec l'ezetimibe sont les traitements de première ligne pour corriger le LDL-C en prévention cardiovasculaire.
- En deuxième ligne, la correction du non HDL-C peut requérir la combinaison de la statine avec l'ezetimibe si cela n'a pas encore été fait, un fibrate ou des acides gras oméga3 à dose pharmacologique.

What is already known about the topic?

- Statins and ezetimibe have proven effective for correcting LDL-cholesterol levels and reducing cardiovascular risk.
- The aim is to achieve non-HDL-cholesterol and LDL-cholesterol levels below the cardiovascular risk-based targets.

What does this article bring up for us?

- Statins, whether combined or not with ezetimibe, are the first-line treatments for correcting LDL-C level in terms of cardiovascular prevention.
- For second-line, correcting non-HDL-C levels may require the combination of ezetimibe with a statin (if not yet done), fibrate, or omega-3 fatty acids at pharmacological dosages.

1. INTRODUCTION

En matière de stratégie thérapeutique, les nouvelles recommandations édictées fin août 2016 (à l'occasion du Congrès ESC. Guidelines on the management of Dyslipidaemias) par les sociétés européennes d'athérosclérose (EAS) et de cardiologie (ESC) ont renforcé celles de la précédente version de 2011 (1), tout en poursuivant les principes basés sur la théorie du LDL. Selon cette théorie, toute réduction du cholestérol LDL s'accompagne d'une réduction du risque cardiovasculaire, proportionnellement à l'importance de la réduction du LDL-cholestérol (LDL-C). On visera donc à prescrire avant tout un traitement qui réduit le taux de LDL-cholestérol de manière à atteindre la cible de LDL-C soit une statine combinée ou non à l'ézétimibe. Dans un deuxième temps, on visera à atteindre aussi la cible pour le non HDL cholestérol (non HDL-C). Le problème très en vogue de l'intolérance aux statines sera abordé séparément (2).

Mais avant tout, il est utile de rappeler qu'une approche multifactorielle reste le point le plus important dans la prévention cardiovasculaire. Selon celle-ci, les recommandations diététiques restent indispensables même si leurs effets sur le profil lipidique sont souvent mineurs (peu d'effet sur le LDL-cholestérol, mais souvent plus d'effet sur les triglycérides) comparé aux médicaments. Nous les rappellerons donc d'abord.

Dans tous les cas, il est important d'impliquer le patient dans la prise de décision des moyens pour prendre en charge son risque cardiovasculaire.

2. QUELS MOYENS THÉRAPEUTIQUES ?

Les recommandations diététiques restent indispensables pour une bonne approche préventive des maladies cardiovasculaires. En cas de non correction du LDL-C (et du Non HDL-C) malgré une alimentation rééquilibrée, elles seront suivies par l'addition d'un médicament chez les patients à risque élevé. Chez les patients à risque très élevé (antécédents cardiovasculaires, diabétique, insuffisant rénaux par exemple), l'addition d'un médicament n'attendra toutefois pas la compliance à une alimentation équilibrée. Ainsi, un traitement médicamenteux devra être instauré dès la survenue d'un événement cardiovasculaire ou dans les premiers mois après la découverte d'un diabète ou d'une insuffisance rénale. Pour les autres catégories de risque en prévention primaire, on peut mettre le temps à profit pour renforcer les efforts diététiques et évaluer leurs répercussions sur le profil lipidique (Figure 1).

2.1. DES MESURES HYGIÈNO-DIÉTÉTIQUES TOUJOURS

Il ne faut surtout pas négliger l'importance de l'arrêt du tabagisme, d'activité physique (2,5 à 5 heures par semaine ou 30 à 60 minutes par jour, à un niveau modérément vigoureux) et d'un bon équilibre alimentaire : réduire les acides gras saturés, en mettant l'accent sur les produits céréaliers, légumes, fruits et poissons.

Même si les effets de ces changements d'habitude semblent négligeables sur le profil lipidique, de nombreuses autres effets qui allait bien au-delà des variations lipidiques mesurables ont été démontrés : effets sur la distribution des lipoprotéines (petites et denses, ...), sur l'oxydation, sur la coagulation, l'inflammation et sur la fonction endothéliale (3). De plus, on comprend de plus en plus que de petites modifications de LDL cholestérol (par exemple 15 mg/dL) telles celles engendrées par des petites variations génétiques ou des changements alimentaires prolongés tout au long d'une vie ont des effets bénéfiques bien plus grand que ceux engendrés par les médicaments donnés tardivement dans la vie (Figure 2).

2.1.1 Macronutriments

En 2014, une méta-analyse des études randomisées et contrôlées pour les macronutriments semait le doute sur la preuve d'un effet bénéfique significatif cardiovasculaire de la réduction des apports en graisses saturées ou de leur substitution par des graisses mono ou polyinsaturées. Globalement, seule la réduction des graisses dites « trans » démontrait un bénéfice (4). Démontrer un effet dans des études d'intervention diététique n'est pas simple en raison de la nécessité d'importantes tailles de cohorte et durées de suivi, de la difficulté à maintenir l'adhésion des participants au programme alimentaire, des inégalités d'efforts entre groupes soumis à des régimes différents et du fait qu'un changement d'un nutriment introduit aussi le changement d'autres.

Actuellement, les recommandations officielles se basent donc toujours sur la nature des variations lipidiques apportées par les macronutriments et sur les résultats positifs démontrées dans les études d'observations : supprimer les grasses « trans » (industrielles) et substituer les graisses saturées par des graisses polyinsaturées pour réduire la quantité à moins de 10% d'apport calorique par jour. On évitera la substitution par des glucides qui souvent augmente les taux de triglycérides ou par trop des acides gras mono-insaturés qui réduisent le taux de HDL-C. Il n'y a plus de recommandations en ce qui concerne la quantité de cholestérol alimentaire (jaune d'œuf, crustacés ...)

Pour les individus avec une dyslipidémie plus sévère, on intensifie ces recommandations selon le(s) paramètre(s) altéré(s). Chez les patients avec des taux sévèrement élevé de cholestérol sanguin, on recommande moins de 300 mg/jour de cholestérol ingéré.

2.1.2. Aliments simples

Les fibres solubles surtout d'orge et d'avoine (contenant des bêta-glucans, recommandés à au moins 3 g/jour) ou les protéines de Soja (voir aussi plus bas les stanols et stérols considérés aux doses recommandées comme compléments alimentaires) réduisent modestement (<10%) le taux de LDL-C (1). Contrairement à une croyance bien ancrée, la consommation de poissons gras ne modifie pas les taux de LDL-C mais ont des effets bénéfiques sur la prévention cardiovasculaire comme l'a montré encore

Figure 1a

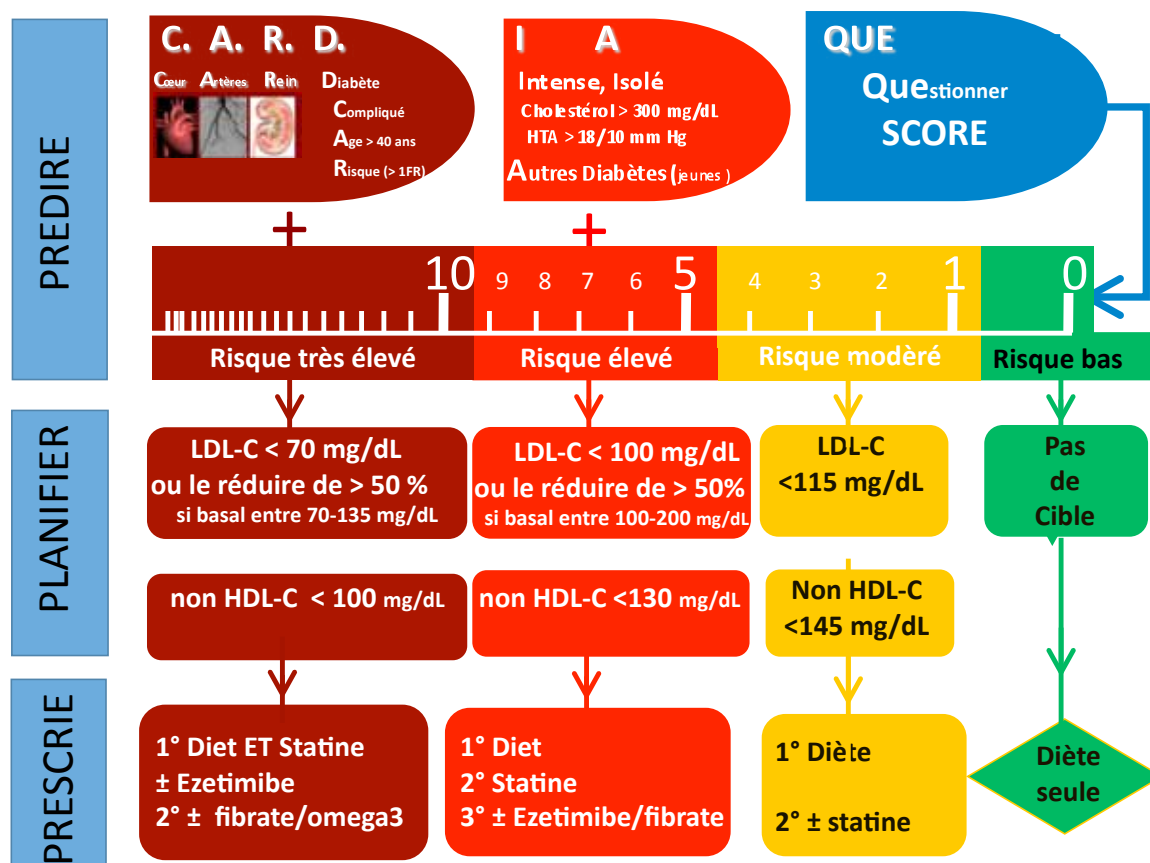


Figure 1b

Femmes

Non fumeuses

Fumeuses

Age

Age

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

≥150

≥130

<130

≥170

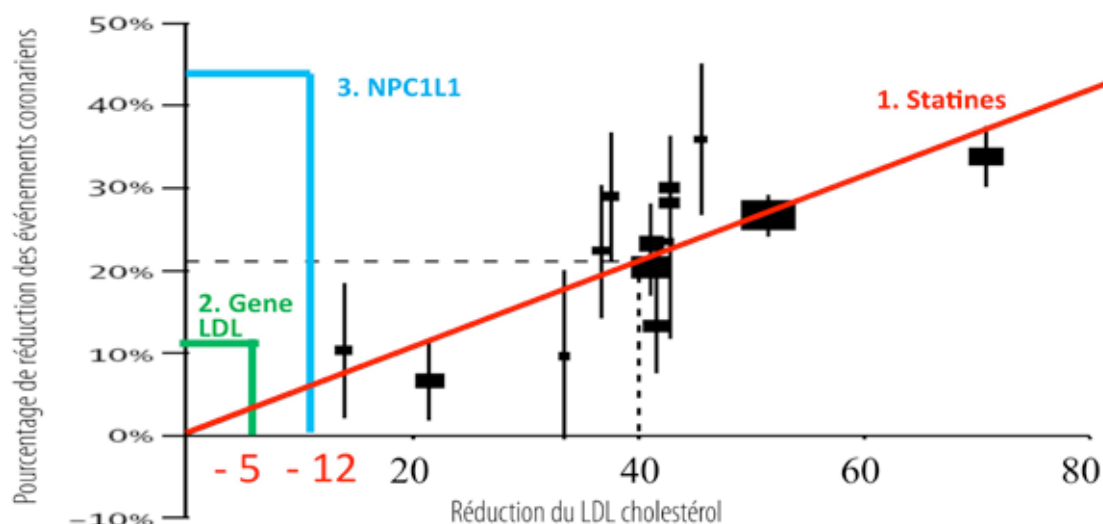
≥150

≥130

<130

Figure 2 Réduction du risque cardiovasculaire selon la réduction du taux de cholestérol LDL associée à diverses conditions :

- (1) (En rouge), effet observé avec les traitements à court terme avec des statines (figure adaptée de la courbe du CTT dans (CTT, second cycle. Lancet 2010; 376: 1670–81)
- (2) (En vert), effet moyen observé avec divers variants génétiques présents au niveau de divers gènes codant pour des protéines participant à la clearance des LDL (récepteurs aux LDL, apoB, PCSK9, apoE, SORT1, ABCG8 et HMG-Co Réductase) et responsables d'une réduction même faible du taux de cholestérol LDL.
- (3) (En bleu), effet moyen observé avec les variants génétiques présents au niveau d'un gène (NPC1L1, codant pour une protéine participant à l'absorption du cholestérol intrainestinal) et responsables d'une réduction même faible du taux de cholestérol LDL.



la méta-analyse de Delgado-Lista (5) chez les personnes ayant un risque cardiovasculaire élevé : réduction du risque d'accident cardiovasculaire (-10%), de mortalité cardiaque (-9%), des accidents coronariens mortels ou non mortels (-18%) et de mortalité totale (tendance de -5%).

2.1.3. Les styles alimentaires

Bien que le régime méditerranéen (Tableau 1) modifie peu le profil lipidique (une petite augmentation des HDL et une légère diminution des triglycérides), ils sont intéressants. Par exemple, l'étude PREDIMED (6) enrôlant 7447 participants à haut risque cardiovasculaire, mais sans maladie cardiovasculaire (dont 2425 étaient diabétiques) a démontré que deux types de régimes méditerranéens

(enrichis soit d'un litre d'huile d'olive par semaine, soit de 30 gr de noix ou amandes ou noisettes par jour) résultaient après 4,8 ans de suivi en une réduction de 30 % des événements cardiovasculaires.

2.2. LES STATINES TOUJOURS EN PREMIÈRE LIGNE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Quand il faut prescrire un médicament, les statines sont le traitement de première ligne quel que soit le profil lipidique. Les statines, en plus de réduire le cholestérol LDL de 30 à 55% réduisent légèrement le taux de triglycérides et augmentent légèrement le taux de HDL-C (Tableau 2) et ont prouvé leur bénéfice en prévention cardiovasculaire.

Tableau 1 Alimentation méditerranéenne

A recommander		A limiter
Noisette, noix, amande ≥30 g/ Jour	Fruits frais ≥3 portions/ Jour	Beurre et margarine <1 portion / Jour
Huile d'olive ≥4 c. à s./ Jour	Végétaux ≥2 portions / Jour	Soda <1 verre/ Jour
Vin avec les repas (si habitude) ~ 7 verres/ semaine	Poisson (surtout gras), crustacés ... ≥3 portions / Jour semaine	Viennoiseries, sucreries, pâtisseries, <3/semaine
	Viande blanche plutôt que rouge.	Viande rouge, hachée, préparée, <1 / Jour.

Tableau 2 Efficacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention cardiovasculaire

1. La puissance des statines en terme de réduction du LDL-C varient de 30 à 55% selon le classement croissant (ils sont indiqués à partir de leur dose minimale disponible en pharmacie): pravastatine 20 mg (PRAVASINE® ou générique), fluvastatine (LESCOL®) 40 mg, simvastatine 20 mg (Zocor® ou générique), atorvastatine 10 mg (Lipitor®, Totalip®, ou générique), rosuvastatine 10 mg (Crestor®). Chaque doublement de la dose s'accompagne d'une réduction supplémentaire de 5%.
2. Ezetrol® est disponible aussi en combinaison avec la simvastatine (Inegy®) ou avec l'atorvastatine (Atozet®).
3. Sous forme de LIPANTHYL®, FENO GAL® ou fénofibrate générique. L'augmentation du taux de HDL-C par le fibraté est souvent peu importante dans le diabète.

	LDL-C	HDL-C	TG	NON HDL-C	RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE
Statines (1)	↓↓↓	↑	↓↓	↓↓↓↓↓	Équation „- 20% pour chaque réduction de 40 mg/dl de C-LDL“ (nombreuses études, Meta-analyse CTT)
Ezetimibe (2)	↓↓	-	↓	↓↓↓	Même équation que les statines (Etude IMPROVE IT)
Fibrates (3)	↓	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	-31% si TG élevé & HDL bas (Etude ACCORD)
Omega 3	↓ ()	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	Pas de preuve d'un bénéfice (Etude en cours)
Acide nicotinique (niacine)	↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	Pas de bénéfice démontré (Etude HPS-2 THRIVE et AIM-High)

2.2.1. Effets sur le LDL-C

Chaque statine a une puissance différente en terme de réduction du LDL-C (7). En général, les niveaux de puissance de réduction du LDL-C par les différentes statines sont, aux doses minimales prescriptibles, 25% de réduction du LDL-C pour la pravastatine 20 mg (générique, PRAVASINE®, PRAREDUCT®) ou la fluvastatine 40 mg (LESCOL® 40 mg), 35% pour la Simvastatine 20 mg (générique ou ZOCOR®) et l'atorvastatine 10 mg (LIPITOR®, TOTALIP®, générique) et 45% pour la rosuvastatine 10 mg (CRESTOR®, bientôt générique en 2017). Chaque doublement de la dose de statine permet d'obtenir une réduction additionnelle de 5-6% (Figure 3).

2.2.2. Bénéfice cardiovasculaire

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). (Figures 2 et 4)

2.2.3. Effets secondaires et surveillance

Les douleurs, sensibilités, crampes et faiblesses musculaires restent un sujet de grande polémique en ce moment bien

que très probablement surévalué, de même que l'effet des statines sur la tolérance glucidique. Ils seront détaillés dans une publication de cette revue (2)

Symptômes musculaires

Les effets secondaires les plus gênants et les plus médiatisés associés à la prise de statine sont les plaintes musculaires qui surviennent chez 7 à 29% des patients selon les études d'observation et les registres (8). Les facteurs qui semblent prédisposer sont le sexe féminin, l'origine asiatique, un poids bas, la présence de maladie multisystémique. Ces plaintes rebaptisées « SAMS » (*Statin-associated muscle symptom*) n'ont rien de spécifique si bien que l'on intègre sous le nom de SAMS, toutes plaintes musculaires (douleur, faiblesse, crampes) avec ou sans taux modérément élevé de CPK (CPK < 10 x normale). Quelques caractères plus typiques sont la symétrie, le caractère précoce (dans les 4-5 semaines), la localisation proximale, touchant de larges groupes musculaires (cuisse, fesse et dos), surtout si la personne est physiquement active. L'apparition de douleurs plusieurs années après le début de la statine peut résulter d'une augmentation de dose, une insuffisance rénale/hépatique ou une interaction médicamenteuse. Elles sont malheureusement la cause principale de non-adhésion et d'arrêt du traitement par statine. La causalité avec la statine reste toutefois incertaine car les études contrôlées et randomisées ne montrent pas de différence *versus* placebo. Le mécanisme reste aussi mal compris : des

Figure 3 Illustration de la réduction du taux de LDL-C par différents traitements hypolipémifiants et moyens pour réduire le cholestérol LDL (LDL-C) d'au moins 50%

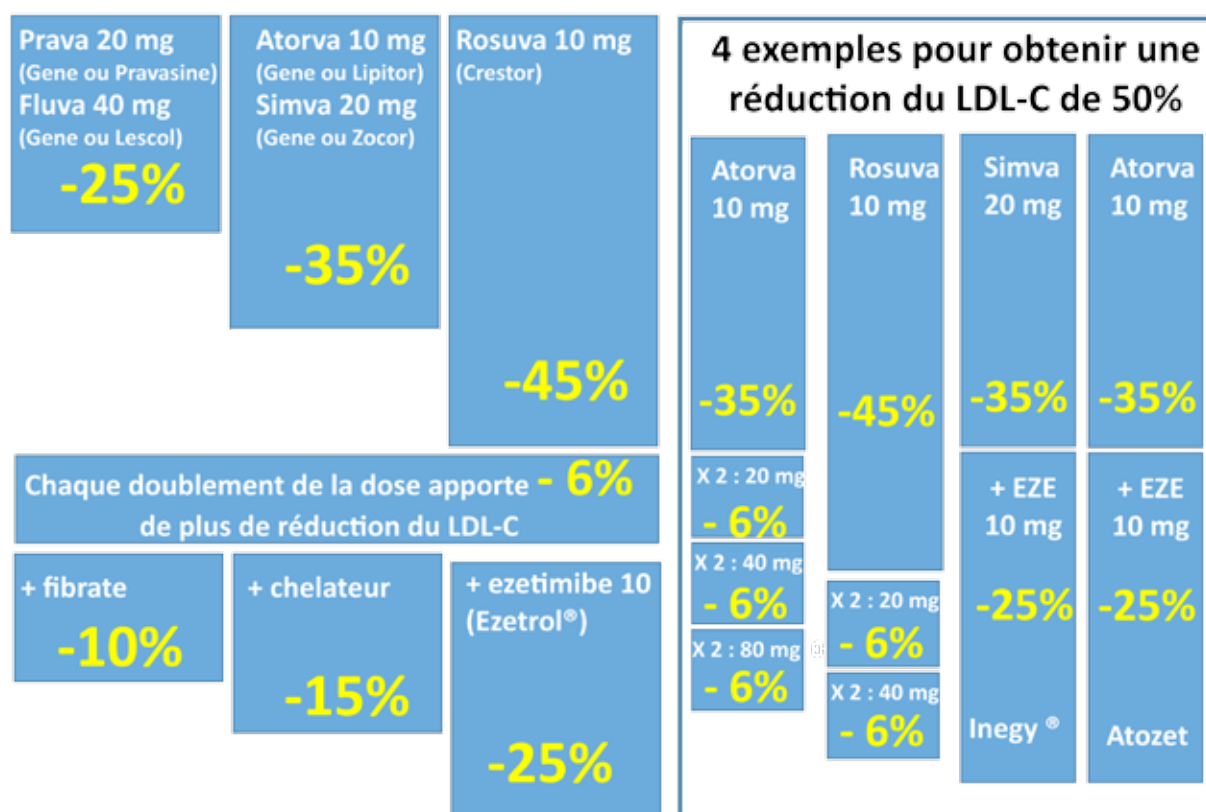
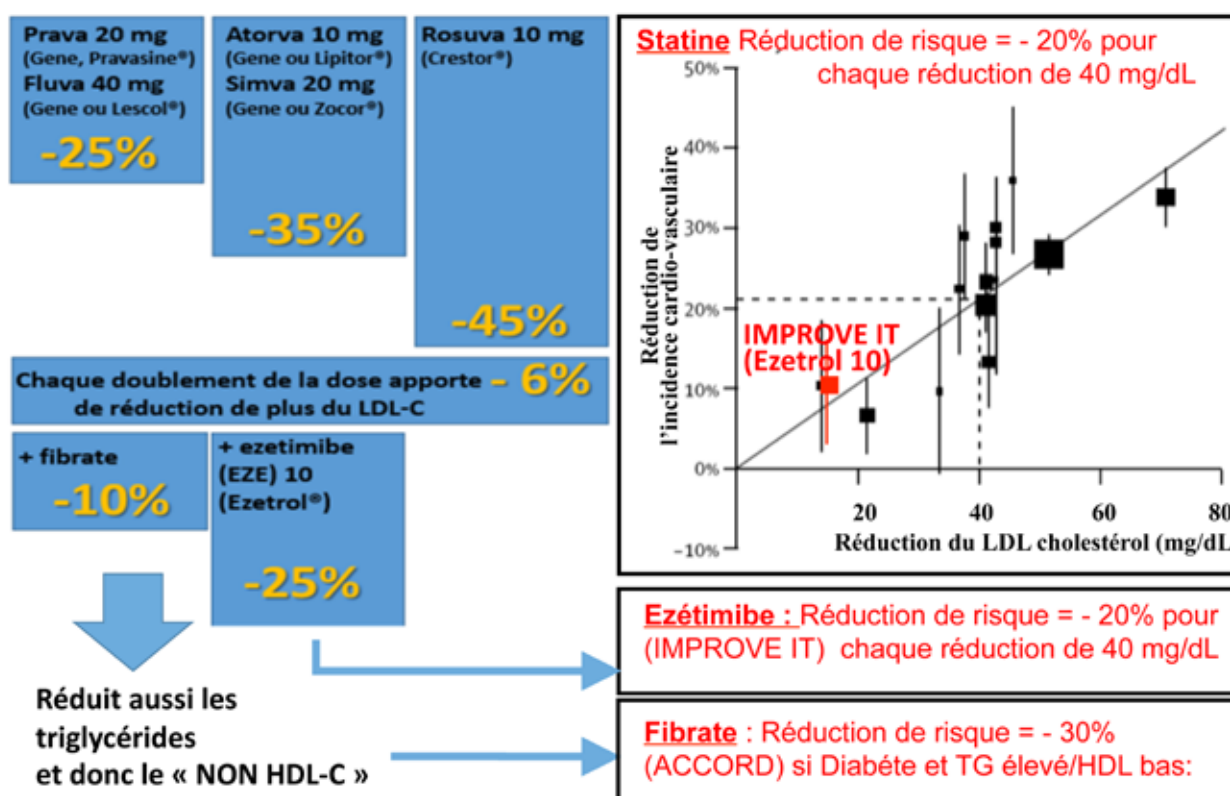


Figure 4 Illustration du bénéfice cardiovasculaire par différents traitements hypolipémifiants



altérations de la fonction mitochondriale, de la production d'énergie et de la dégradation des protéines musculaires ont été évoqués. De nombreuses autres causes fréquentes (activité physique, diabète, ...) et d'autres médicaments peuvent aussi causer des plaintes musculaires : anti-inflammatoires (glucocorticoïdes), antipsychotiques (risperidone, halopéridol), immunosuppresseur ou antiviraux (inhibiteurs de la protéase), autres hypolipémiants (gemfibrozil), ou d'autres substances telles qu'alcool, opioïdes et cocaïne.

Les statines ont aussi été associées à des élévations asymptomatiques des CPK (généralement moins que 4 X la normale), plus rarement (<1/10000 par an avec une dose standard de statine comme simvastatine 40 mg), une myosite qui est une vraie inflammation du muscle avec douleurs musculaires et élévations plus importantes de CPK (CPK > 10 x la normale). Ces myosites sont peu dangereuses sauf si l'atteinte musculaire s'étend (CPK > 40 x la normale) et se transforme en rhabdomyolyse avec myoglobulinurie et insuffisance rénale, ce qui survient très rarement (1/100000 par an).

Risque de diabète

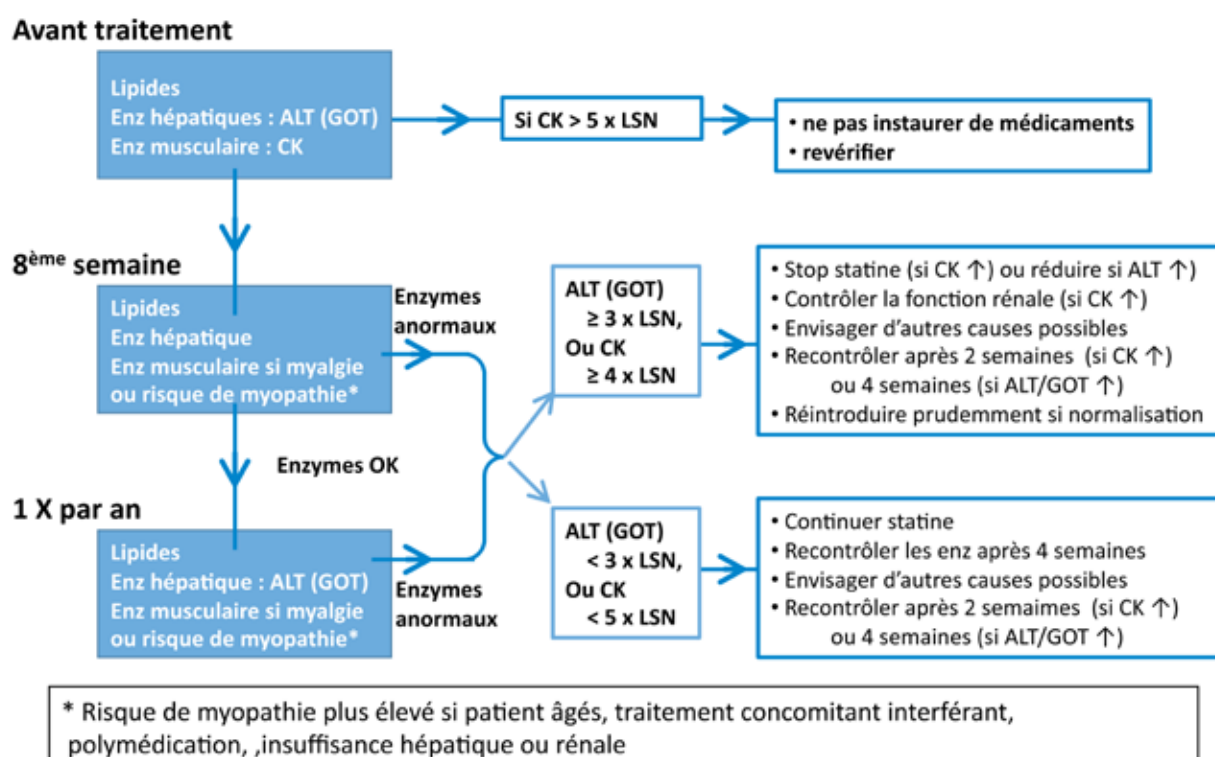
Des études avec les statines telles que PROVE-IT ou JUPITER avaient montré le développement de nouveaux cas de diabète sous traitement par statines (9). Diverses méta-analyses (l'une d'elle incluant un quart de millions de d'individus traités par statine dans 135 études randomisées) confirment une majoration de 9 % du risque de diabète (9). Ceci se traduit donc par une augmentation

d'un cas de diabète par 255 sujets sur quatre ans (1 % par décennie), soit un très faible risque en regard du bénéfice cardiovasculaire. Une autre méta-analyse sur les cinq études comparant régime intensif *versus* plus classique par statines (32 753 participants) a montré une augmentation de 12 % du risque de diabète sur 2-5 ans de suivi (2 % par décennie) (9). L'augmentation du risque diabétique est corrélée aux doses utilisées et à l'existence de certains facteurs préexistants (intolérance au glucose, obésité, hypertension et existence d'une hypertriglycéridémie à jeun). Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste inconnu. *In vitro*, les statines affectent la fonction des cellules- β et diminuent la sensibilité à l'insuline. Plus récemment, une étude génétique de type "randomisation mendélienne" suggère une relation entre réduction constitutionnelle d'activité de l'HMG-CoA réductase (la cible des statines) et une légère augmentation du poids (~ 300 grammes) (9). Curieusement, chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale ou avec des taux élevés de lipoprotéine(a), on observe une prévalence moindre de diabète et un risque moindre de diabète de novo sous statines (35).

Autres précautions

Les recommandations sur la manière de pourvoir au problème des gênes musculaires liées aux statines sont présentées dans une publication de cette revue (2). Rappelons juste qu'il est utile de doser les CPK avant tout début de traitement mais qu'il n'est plus utile de le faire une fois le traitement démarré sauf en cas de

Figure 5 Surveillance d'un traitement par statine (applicables aux autres)



symptômes (Figure 5). En ce qui concerne la surveillance hépatique, les précautions d'usage sont de surveiller les enzymes hépatiques avant le début du traitement et au cours du traitement (1 X par an). Si une augmentation des valeurs des enzymes hépatiques persiste pendant une période prolongée à un niveau 3 fois supérieur aux valeurs normales, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement est recommandé (Figure 5).

Il faut rester vigilant à propos des interactions médicamenteuses (Tableau 3). Toutes les statines sauf la pravastatine et la rosuvastatine subissent leur métabolisme via les cytochromes (principalement l'isoenzyme CYP3A mais aussi les CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6). Rappelons aussi que le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants qui modifient le métabolisme de certaines statines (comme l'atorvastatine) mais seulement à plus d'un litre par jour ! Un verre de 250 ml par jour n'occasionnera aucun problème.

Tableau 3 Médicaments interagissant potentiellement avec les statines métabolisées par la CYP3A4 et pouvant occasionner une augmentation du risque de myopathie et rhabdomyolyse

Anti-infectieux	Anti-Calciques	Autres
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporine
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Clarithromycine	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycine		Gemfibrozil
Telithromycine		
Inhibiteurs des protéases du HIV		Jus de pamplemousse (à plus d'un litre par jour !).

2.3. L'ÉZÉTİMIBE À COMBINER POUR ATTEINDRE LES CIBLES

2.3.1. Effets lipidiques

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% (Tableau 2). Ensemble 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 1). Un effet moins connu et pourtant intéressant de l'ézétimibe est son effet stabilisateur sur la variabilité de la réduction du LDL-C, comme cela a été démontré dans une méta-analyse portant sur 24 études (10). Cette propriété permet une meilleure prédiction de l'effet lipidique, et donc en pratique, de mieux ajuster le traitement à la cible poursuivie.

2.3.2. Bénéfice cardiovasculaire

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 sur les 6 ans de suivi une réduction 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 (11, 12). L'étude récente HJ PROSPER présentée à l'ESC en août 2016 et qui étudiait la combinaison ézétimibe et pitavastatine n'a pas confirmé ces résultats, mais cette étude souffrait d'une puissance statistique moindre (proportion plus faible de patients troponine positif, durée plus courte de 3,9 ans, cohorte plus petite de 1734 patients, au Japon où le risque cardiovasculaire est l'un des plus faibles au monde).

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) (13).

2.3.3. Effets indésirables

La dose recommandée de l'ézétimibe de 10 mg/jour peut être administrée le matin ou le soir sans tenir compte de l'apport alimentaire. Il n'y a cliniquement pas d'effets de l'âge, du sexe ou de la race sur la pharmacocinétique et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou une insuffisance rénale sévère. Aucun effet indésirable majeur n'a été signalé. Les effets indésirables les plus fréquents sont des élévations modérées des enzymes hépatiques et des douleurs musculaires.

2.4. LES FIBRATES POUR CORRIGER LE NON HDL CHOLESTÉROL PLUTÔT QUE LES TRIGLYCÉRIDES

2.4.1. Effets lipidiques

Les fibrates, dont le fénofibrate (Lipanthyl®, Fénogal®, ou générique) (14) n'ont que peu d'effet sur le LDL-cholestérol (-5 à -20%) mais réduisent bien les taux de triglycérides (20-30%) (Tableau 2). Ils peuvent aussi augmenter le taux de HDL-cholestérol (moins d'effet toutefois chez les diabétiques) et réduire les taux circulants des LDL petits et denses.

2.4.2. Bénéfice cardiovasculaire

Les effets cliniques des fibrates ont été illustrés dans cinq études randomisées prospectives : *Helsinki Heart Study* (HHS), *Veterans Affairs Highdensity lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) study, *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

(FIELD) and *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD-Lipid) (dans cette dernière, le fibrate était associé à une statine). Bien que la HHS démontra une réduction des événements cardiovasculaires avec le gemfibrozil, ni l'étude FIELD (chez 9795 patients diabétiques), ni l'étude ACCORD-Lipid (chez 5518 patients diabétiques) n'ont montré de réduction des événements CV. Toutefois, comme le montre une analyse de sous-groupe prédéfinie, combiner du fénofibrate à une statine apportait un bénéfice significatif chez les patients diabétiques qui avaient une « dyslipidémie athérogène » (TG élevé / HDL bas) (15). Dans toute la cohorte, on observait également un bénéfice sur l'évolution des rétinopathies (bénéfice également observé dans l'étude FIELD). Dans l'étude FIELD, un bénéfice sur le risque d'amputation a en outre pu être noté. Les fibrates sont donc un traitement intéressant chez certains patients diabétiques avec un tel profil athérogène.

2.4.3. Effets indésirables

Comme les statines, les fibrates peuvent causer des myalgies et une myotoxicité. Le risque de myosite est 5,5 fois plus élevé qu'avec les statines, surtout en cas d'insuffisance rénale et varie selon le type de fibrate (plus souvent avec le gemfibrozil qui inhibe le métabolisme des statines via la thé glucuronidation ; il n'existe pas en Belgique) et la combinaison avec une statine. Les autres effets secondaires des fibrates sont surtout des troubles gastro-intestinaux, des rashs et des céphalées, rarement des pancréatites (0.8% vs. 0.5% avec placebo dans l'étude FIELD) et des embolies pulmonaires (1.1% vs. 0.7% dans l'étude FIELD). Les fibrates augmentent les taux sériques de créatinine et d'homocystéine. L'augmentation des taux de créatinine disparaît totalement après arrêt du traitement. L'augmentation de l'homocystéine peut potentiellement réduire légèrement l'effet bénéfique lié à l'amélioration du profil mais aussi peut favoriser des phénomènes thrombotiques. Les fibrates sont déconseillés chez les patients avec insuffisance rénale, une dysfonction hépatique sévère (si modérée, diviser la dose journalière par 2) ou une maladie lithiasique préexistante. Ils gardent par ailleurs leur place en cas d'hypertriglycéridémie sévère, associée ou non à des taux bas d'HDL-c et en cas d'hyperlipidémie mixte lorsque les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées.

2.5. LES ACIDES GRAS OMEGA-3 À FORTES DOSES

Les acides gras omega-3 polyinsaturés forment un groupe d'acides gras, souvent d'origine marine, caractérisés chimiquement par une liaison insaturée située en position 3. Les principaux acides gras du groupe oméga-3 sont l'acide alpha-linolénique ou $\omega 3\alpha$ (18:3; ALA), l'acide eicosapentaénoïque (20:5; EPA) ou acide timnodonique et l'acide docosahexaénoïque (22:6; DHA) ou acide cervonique. Bien que considérés comme essentiels (les oméga-6 tel que l'acide linoléique étant l'autre type d'acides gras essentiels), les acides EPA et DHA peuvent être synthétisés à partir de l'acide ALA avec un taux

de conversion très variable (0,2 % à 21 % pour l'EPA et 0 % à 9 % pour le DHA), en fonction de l'apport d'acide linoléique (LA, oméga-6, qui est en compétition avec l'ALA pour la même désaturase) et de l'apport exogène de EPA + DHA. LA et ALA se retrouvent dans les huiles végétales (tournesol, maïs, pépins de raisin et soja pour le premier ; colza et noix pour le second) tandis que EPA et DHA dans les poissons gras.

2.5.1. Effets lipidiques

Les suppléments d'oméga 3 à forte dose réduisent les taux de triglycérides de 25 à 35% (Tableau 2). Toutefois les études d'intervention publiées jusqu'à présent qui ont examiné l'effet sur la prévention cardiovasculaire n'utilisaient que des doses de moins de 1 gramme /jour.

2.5.2. Bénéfice cardiovasculaire

Les premières études de prévention cardiovasculaire réalisées avec les oméga-3 à de telles doses (500 à 1000 mg/J) avaient apporté l'espoir que ces suppléments apporteraient un bénéfice sur la santé cardiovasculaire. Toutefois des récentes études n'ont démontré le plus souvent que des résultats négatifs (9). Ainsi par exemple l'étude ORIGIN où des suppléments d'acides gras oméga-3 (OMACOR®) ont été proposés *versus* placebo chez 12537 patients diabétiques n'a pas montré de bénéfice sur les décès par maladie cardiovasculaire (mais ils ne réduisaient le taux de triglycérides que de 13 mg/dL sans autres effets lipidiques significatifs). Plusieurs méta-analyses (totalisant plus de 70 000 patients en prévention secondaire) a conclu à l'absence d'effet (16). Cette absence de reproductibilité des bénéfices observés plus tôt dans l'étude GISSI (avant 1996) est peut-être liée à la généralisation des prescriptions de statines qui annihilent l'effet bénéfique des oméga-3. Il est aussi possible que des doses plus élevées, capables de réduire de manière plus importante les taux de triglycérides auraient été plus efficaces. Deux essais randomisés et contrôlés contre placebo sont en cours pour étudier les avantages potentiels de l'EPA sur les MCV chez les sujets ayant des taux élevés de TG : REDUCE-IT (avec 8000 sujets, ou *Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial*) et STRENGTH (avec 13000 sujets ou *Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatientS with Hypertriglyceridemia*).

Actuellement, donc, l'impact des apports d'oméga-3 sous forme de suppléments reste donc peu concluant. Il n'empêche que l'apport alimentaire par la consommation de poisson est utile (voir plus haut).

2.5.3. Autres effets

Selon la dose, ces acides gras peuvent aussi prévenir la résistance à l'insuline, prolonger les temps de saignement et diminuer l'adhérence plaquettaire. Néanmoins, pris en excès, ces acides gras peuvent aussi provoquer une

baisse de l'immunité, une fragilisation des membranes des cellules et des troubles de la coagulation sanguine.

2.6. LES AUTRES MÉDICAMENTS ?

De multiples médicaments associés à une augmentation du HDL-C n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire (1, 9) : la niacine (ou acide nicotinique) qui augmentait de 20% dans l'étude HPS2-THRIVE, les médicaments de la classe des « trapibs », dont le dernier en date, l'evacetrapib qui augmentait pourtant le HDL-C de 130% dans l'étude ACCELERATE. Ceci a conduit à la notion que le HDL cholestérol, bien que bon marqueur de risque n'est pas réellement un acteur dans le processus d'athérosclérose, et donc pas une cible (17).

Tout médicament qui diminue le LDL-C ne s'accompagne pas non plus d'un bénéfice cardiovasculaire. Ainsi la niacine et les trapibs juste mentionnés réduisaient aussi de manière très significative (20% et plus) le taux de LDL-C. L'effet neutre observé au niveau du bénéfice cardiovasculaire pourrait alors signifier soit qu'une toxicité compense l'effet bénéfique de la chute du LDL-C ou soit que le mécanisme causant la baisse du LDL-C a son importance. En effet, contrairement aux statines et à l'ézétimibe, leur mécanisme de réduction 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 ?

2.7. D'AUTRES SOLUTIONS DITES « NATURELLES »

Les stérols de plantes (ou phytostérols) ainsi que leurs contreparties saturées, les stanols, ont été reconnus pour abaisser le taux de cholestérol LDL : 14 % réduction du LDL-C à la dose recommandée de 2 g par jour chez les patients au-dessus de 50 ans (moins chez les patients

de moins de 50 ans). Cet effet est probablement lié à un déplacement du cholestérol des micelles intestinales par compétition avec le phytostérol avec comme résultat une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire.

Il n'y a pas d'étude d'intervention examinant les effets cardiovasculaires cliniques des stérols ou des stanols végétaux. Comme une maladie génétique très rare (1/1.000.000), la « sitostérolémie familiale » s'accompagne d'une élévation importante des taux sanguins de stérols végétaux et de maladies cardiovasculaires précoces, que la présence des phytostérols ont été détectés dans les plaques d'athérome et que certaines études épidémiologiques ont parfois montrés une association entre taux élevés de stérols végétaux et maladies cardiovasculaires, il a été longtemps discuté si un apport en ces stérols végétaux pourrait contribuer à un bénéfice ou, au contraire, avoir un effet délétère. Un récent consensus a toutefois clarifié le bénéfice potentiel. La consommation d'une quantité de stérols / stanols végétaux supérieure à 3 grammes par jour doit toutefois être évitée.

Les **levures de riz rouge** et **extraits de pleurotes** sont traitées séparément dans cette revue (2). Quant à la **berberine**, une récente méta-analyse (mais seulement six essais disponibles et 452 patients randomisés toujours d'origine asiatique) montre avec une grande hétérogénéité une réduction du taux de TG et LDL-C (1). Ceci reste donc à valider dans des essais cliniques randomisés de meilleure qualité.

Divers autres produits sont proposés en supplémentation et vantés pour être capables de réduire les taux de LDL-C, mais sans réelle preuve. C'est le cas du Policosanol (mélange naturel d'alcool formé de longue chaîne aliphatique, extrait du sucre de canne de riz ou de blé) qui, dans les études sérieuses, n'a pas montré d'effet significatif sur le profil lipidique ou tout autre paramètre de l'inflammation ou la coagulation (1).

Tableau 4 Etapes de la prescription en matière de lipides en prévention cardiovasculaire

- Évaluer le risque cardiovasculaire
- Impliquer le patient dans la décision des moyens de prise en charge du risque CV
- Identifier la cible de LDL-C selon le niveau de risque
- Commencer par des conseils pour un meilleur équilibre alimentaire
- Recontrôler le profil lipidique et renforcer le régime.
- Prescrire un médicament (différé si risque n'est pas très élevé mais dès le départ, c-à-d quasi simultanément aux conseils diététiques si le risque CV est très élevé) - Si risque CV très élevé : réduire le LDL-C d'au moins 50% (et toujours en dessous de 70 mg/dL), donc prescrire atorva 20-40 ou rosuva 10-40 (ou autres doses ou autres statines mieux tolérées + ézétimibe) - Si risque CV élevé : réduire le LDL-C d'au moins 50% (et toujours en dessous de 100 mg/dL), donc prescrire atorva 20-40 ou rosuva 10-40 (ou autres doses ou autres statines mieux tolérées + ézétimibe)
- Titrer si nécessaire (variation de réponse !) et si la plus haute dose tolérée ne permet pas d'atteindre la cible, envisager une combinaison (avec ézétimibe ou, si ézétimibe mal toléré, un fibraté)
- Identifier la cible de non HDL-C selon le niveau de risque - Si risque CV très élevé : non HDL-C doit être en dessous de 100 mg/dL, donc prescrire (1) une statine plus forte ou à dose plus importante ou combiner avec de l'ézétimibe pour réduire LDL-C plus fort ou (2) prescrire un fibraté pour réduire les triglycérides - Si risque CV élevé : non HDL-C doit être en dessous de 130 mg/dL - Si risque CV modéré : non HDL-C pourrait être en dessous de 145 mg/dL

Figure 6 Situation de départ d'un patient à risque cardiovasculaire très élevé

	Départ
Cholestérol total	234
Cholestérol HDL	34
Triglycérides	288
Cholestérol LDL	141
Réduction LDL (mg/dL)	
RA mortalité CV en 10 ans	15%
RA CV global sur 10 ans	45%

CV = cardiovasculaire ; RA = risque absolu

*FR = facteur(s) de risque (tabagisme, HTA, sexe masculin, antécédent familial, HDL-C bas, Lp(a) ...)

Risque très élevé !

Risque cardiovasculaire > 30% à 10 ans

Risque de mortalité CV > 10% à 10 ans

Quelques situations ...

Prévention secondaire ... à tout âge

Prévention primaire ...

> 30 ans ... avec Hyperchol. Familiale
surtout ≥ 1 autre FR

> 40 ans ... avec Diabète Type II
surtout si ≥ 1 à FR ou µALBurie

> 58 ans ... avec SCORE (fatal) ≥ 10%
(un homme avec 2 autres FR !)

**Réduire LDL-C de
50% et plus (< 70 mg/dL)**

3. COMMENT PRESCRIRE EN PRATIQUE ?

Prescrire un traitement est le fruit d'une réflexion autour du risque cardiovasculaire (première et seconde étape : quel risque et quelles cibles) et d'une discussion qui implique le patient (Tableau 4).

3.1. PATIENTS À RISQUE TRÈS ÉLEVÉ

Les patients qui ont un diabète, une histoire personnelle cardiovasculaire ou une insuffisance rénale, mais aussi les patients qui cumulent de multiples facteurs de risque au point d'atteindre un risque SCORE supérieur à 10% sont considérés à « risque très élevé » (Figure 6).

Selon les dernières recommandations 2016, chez les patients à risque très élevé, l'objectif est d'obtenir une réduction d'au moins 50% du LDL-C et, lorsque le LDL-C de départ est de plus de 140 mg/dL d'atteindre moins de 70 mg/dL de LDL-C (Figure 7).

Une telle réduction de LDL-C (> 50%) ne peut s'obtenir qu'avec une haute dose de statine puissante (atorvastatine 40-80 mg ou rosuvastatine 20-40 mg) ou avec une association d'une statine à dose suffisante et d'ézétimibe 10 mg.

3.2. PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ

Selon les dernières recommandations 2016, chez les patients à risque élevé (SCORE entre 5 et 10%, patients avec une hypercholestérolémie familiale), l'objectif est aussi d'obtenir une réduction d'au moins 50% du LDL-C et, lorsque le LDL-C de départ est de plus de 200 mg/dL d'atteindre moins de 100 mg/dL de LDL-C.

Ici aussi, le choix et la dose de la statine et la décision d'associer l'ézétimibe se feront comme pour le risque très élevé.

3.3. PATIENTS À RISQUE MODÉRÉ

Selon les dernières recommandations 2016, chez les patients à risque modéré, l'objectif est d'atteindre un taux de LDL-C de moins de 125 mg/dL. Notons toutefois qu'en Belgique, les statines n'ont pas reçu l'indication pour ce groupe de patients. Si après discussion avec le patient, il apparaît que celui-ci souhaite un traitement, il pourra être prescrit en précisant qu'il ne doit pas être remboursé. Compte tenu du prix actuellement bas des statines (moins de 60 euros par an pour simvastatine 20 mg ou atorvastatine 10 mg), ceci ne représentera pas vraiment un investissement lourd pour un tel patient.

Figure 7 Illustration et justification du traitement lipidique pour améliorer le risque cardiovasculaire (CV) chez le patient à très haut risque cardiovasculaire

A partir de la situation inquiétante de notre patient de la figure 5 avec ses 15% de risque de mortalité et ses 60% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal), nous allons examiner étape par étape le bénéfice de différents niveaux d'intervention du plus léger (simvastatine 20 mg) au plus intensif (atorvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg + fenofibrate 145 mg ou 267 mg).

- En **réduisant le LDL-C** de 35% (de 141 à 97 mg/dL) par un traitement léger (par exemple simvastatine 20-40 mg), on **réduit les événements CV de manière relative** de 22% (ce chiffre est obtenu par la règle de trois à partir de la réduction de 44 mg/dL LDL-C et de la relation du CTT « -20% de risque pour -40 mg/dL de LDL-C »). Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 12% et **du risque CV global (fatal et non fatal)** de 60 à 48% [obtenu en multipliant le risque de mortalité CV (SCORE) par 4. À partir de ces chiffres on peut estimer le « **NNT** » (**Number Need to Treat**) à 9, c'est-à-dire que 9 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un événement CV mortel ou non mortel.
- En **réduisant plus intensément le LDL-C** de 60% (de 141 à 61 mg/dL par un traitement plus puissant (par exemple rosuvastatine 20 ou atorvastatine 40 en association avec l'ézétimibe), on **réduit de manière relative les événements CV** de 40%. Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 9% et **du risque CV global** de 60 à 36%. Le NNT est ici estimé à 5. On voit aussi que ne pas atteindre la cible de 70 mg/dL (mais rester à 97 mg/dL de LDL-C) chez une centaine de patients diabétiques aura pour conséquence la survenue d'événements CV (mortalité cardiaque, Infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, ...) chez 12 (48 - 36) patients dont 3 (12 - 9) en décéderont.
- Dans le profil lipidique de notre patiente dans la situation B, il faut encore s'inquiéter de la présence de taux élevés de triglycérides (TG) et des taux bas de HDL-C, considérée comme athérogène et responsable d'une part du risque résiduel de mortalité CV de 9% (soit 36% de risque global) après correction du LDL-C. Toutefois, ce ne sont pas les taux de TG et de HDL-C que l'on va prendre comme cible, mais le taux de cholestérol non-HDL ! Celui-ci (146 - 37 = 109 mg/dL) dépasse les 100 mg/dL (la « cible » pour un risque très élevé) mais pourrait être réduit soit en renforçant la réduction du LDL-C (si on le peut encore, par substitution vers une statine plus puissante ou l'ajout d'ézétimibe), soit en réduisant les taux de triglycérides avec un fibraté. Dans ce derniers cas (seul possible encore ici), on peut sans doute espérer, sur base des données de l'étude ACCORD-Lipid, une réduction supplémentaire de 30% du risque CV, faisant chuter le risque de mortalité de 9 à 6% et le risque CV global de 36 à 24%.

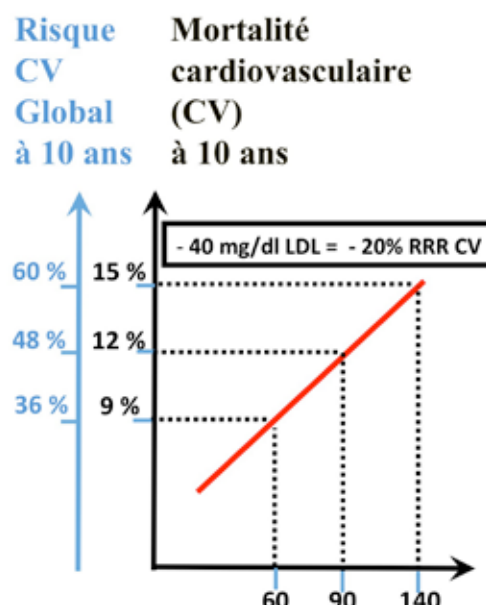
(les taux et réduction de taux sont exprimées en mg/dL)	Start	A. R/ -35% LDL-C	B. R/ -60% LDL-C	C. R/ ↘ non HDL (de 2 façons) ↘ LDL / ↘ TG	
Cholestérol total	234	184	146	130	130
Cholestérol HDL	34	36	37	38	38
Triglycérides	288	253	238	228	165
Cholestérol LDL	141	97	61	46	59
Réduction du LDL		44	80	Non HDL réduit de 109 à 92 !	
RRR CV		-22%	-40%		
RA décès CV (10 ans)	15%	12%	9%		
RA CV global (10 ans)	60%	48%	36%		
NNT		9	5		

RRR= réduction du risque relatif

RA = risque absolu

CV = cardiovasculaire

NNT (Number need to treat) = nombre de patients qu'il faut traiter pour gagner un événement



3.4. PATIENTS AVEC DES TAUX DE TRIGLYCÉRIDES ÉLEVÉS ET DE HDL-C BAS

Le premier réflexe chez ces patients est de rechercher une cause secondaire (souvent présente) (diabète, alimentation riche en glucides à index glycémique élevé telle que sucres raffinés et féculents, en graisses, et en alcool, ...) qui, si elle peut être corrigée, permettra une amélioration (voire une normalisation) des taux de triglycérides.

Chez ces patients comme tout autre, **le premier objectif est de réduire le taux de LDL-C** selon la cible fixée en fonction du risque établi (voir ci-dessous) ! Toutefois, même lorsque le LDL-C sera « corrigé », il persistera parfois sur le profil lipidique un taux élevé de triglycérides (TG) et/ou un taux bas de cholestérol HDL (HDL-C).

Un autre problème est celui des patients dont le taux de triglycérides est trop élevé (> 400 mg/dl) pour que le laboratoire puisse calculer le LDL-C.

Pas de recommandation pour les taux de triglycérides/HDL-C mais le non HDL-C

Les recommandations ne fixent pas de cible pour les taux de triglycérides et de HDL-C en raison des faits suivants : 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) ; il n'y a pas de preuves d'un

rôle causal des HDL dans le processus d'athérosclérose (20) ; les taux de TG varient quotidiennement et donc, la réponse thérapeutique est difficile et même frustrante à apprécier.

Aussi, les dernières recommandations ont suggéré de s'atteler à corriger un paramètre appelé « cholestérol non HDL » ou Non HDL-C (21) ? Celui-ci est le résultat d'un simple calcul : Cholestérol non HDL = cholestérol total – HDL-C (Figure 8). 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.

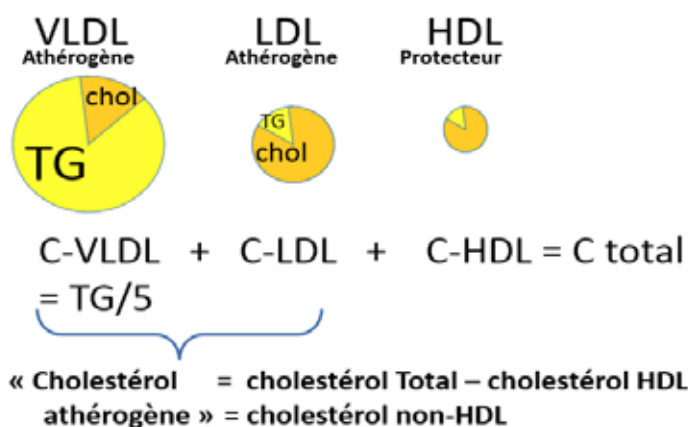
Chez les patients dont les taux de triglycérides (TG) sont élevés et dont le LDL-C est calculable

Corriger d'abord le taux LDL-C selon la cible recommandée. Après correction de ce taux, on calcule le cholestérol non HDL (Non HDL-C) et on prescrit les traitements utiles pour lui faire atteindre sa cible (Figure 7) : **réduire le taux de cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl chez les patients à risque élevé, en dessous à 130 mg/dL chez les patients à risque élevé et en dessous à 145 mg/dL chez les patients à risque modéré (Figure 8).**

L'abaissement du cholestérol non HDL s'obtiendra soit en réduisant plus encore la fraction LDL-C du non HDL-C

Figure 8 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.



Intérêt du Non HDL-C

... Y penser quand

- Diabète
- Syndrome métabolique
- TG élevé et/ou HDL-C bas

Cible cholestérol non HDL (non HDL-C)

- < 100 mg/dL si risque CV très élevé
- < 130 mg/dL si risque CV élevé
- < 145 mg/dL si risque CV modéré

Indispensable si

- TG > 400 mg/dL (LDL-C non calculable)

Non HDL-C: Cible primaire

(par une statine plus forte ou plus fortement dosée, ou par la combinaison avec l'ézétimibe), soit en réduisant la fraction VLDL-C du non HDL-C via une réduction des triglycérides (par le fénofibrate ou les oméga 3). Bien que l'effet bénéfique cardiovasculaire de l'association du fénofibrate à une statine a surtout été montré chez les patients diabétiques, il n'est pas exclu de les associer chez des patients non diabétiques avec (ce qui est souvent le cas) ou non un syndrome métabolique.

Chez les patients chez qui les taux de LDL-C n'est pas calculable

C'est le cas lorsque le taux de TG est supérieur à 400 mg/dL, le taux idéal de non HDL-C devient alors la cible primaire selon les chiffres mentionnés ci-dessous. Ici aussi, l'obtention du taux désirable se fera à l'aide de statine associée au fibrate et à l'ézétimibe.

Chez les patients chez qui les taux de triglycérides sont supérieurs à 1000 mg/dL

Dans ce cas, le risque est double : complications cardiovasculaires et pancréatite. L'attitude reste la même que pour les autres patients hypertriglycéridémiques, sinon que l'on commencera par un fibrate seul si le risque cardiovasculaire n'apparaît pas trop élevé. Chez ces patients, une origine polygénique associée à d'autres facteurs (alimentation, diabète, ...) est le plus probable. Chez un patient récidivant des pancréatites associées à des hypertriglycéridémies sévères depuis le plus jeune âge, on ne négligera pas la possibilité d'une forme homozygote de déficit en lipoprotéine lipase (très rare).

3.5. LIMITATIONS BELGES

En Belgique, la prescription des statines et fibrates (chapitre I) ainsi que le remboursement de l'ézétimibe (chapitre IV) sont conditionnés par les conditions et indications de l'INAMI (même au chapitre I !) qui sont malheureusement en décalage par rapport aux dernières recommandations européennes (Tableau 5): cible de 100 mg/dL en prévention secondaire et diabète et cible de 115 mg/dL en prévention primaire avec risque SCORE > 5%. Une autre contrainte impose le choix de la statine puisqu'est encouragée en priorité, pour la prévention primaire uniquement, la prescription des statines « bon marché », c'est-à-dire la simvastatine, la pravastatine (mais on peut y ajouter l'atorvastatine depuis 2011 auquel s'ajoutera sans doute la rosuvastatine après juin 2017)

Du fait des critères de remboursement, l'addition d'une prescription d'EZETROL® 10 mg (ezetimibe) ou d'INEGY® (combinaison fixe simvastatine et ezetimibe) chez un patient en prévention secondaire qui a un taux de LDL-C, par exemple à 90 mg/dL (donc au-dessus de la cible européenne de 70 mg/dL) n'est pas possible. Seules les conditions de remboursement de la combinaison fixe ATOZET® mis sur le marché depuis janvier 2016 ont été ajustées aux nouvelles recommandations. Ainsi, l'ATOZET® peut être prescrit chez les patients à très haut risque (cardiaque, diabète, insuffisance rénale, SCORE>10%) dont le taux de LDL-C reste au-dessus de 70 mg/dL et chez les patients à haut risque (prévention primaire avec SCORE entre 5 et 10%) dont le taux de LDL-C reste au-

Tableau 5 Comparaison des cibles lipidiques des recommandations européennes d'athérosclérose (EAS)/de cardiologie (ESC) avec les critères d'indication ou de remboursement des statines, fibrates et ézétimibe de l'INAMI.

(Les Conditions de remboursement en catégorie A pour les statines et l'ézétimibe sont reprises dans la publication sur l'hypercholestérolémie familiale dans cette édition de la revue Louvain Médical)

	Cibles des sociétés EAS/ESC en 2016	Conditions pour prescrire			
		une statine (chapitre I)	l'EZETROL® ou INEGY® (simva + EZE)	l'ATOZET®	un fibrate (chapitre I)
Risque très élevé (prévention secondaire, diabète, insuffisance rénale)	< 70 mg/dL Ou > 50% ↘ LDL-C (si taux basal 70 et 140 mg/dL)	> 100 mg/dL	> 100 mg/dL après une dose optimale de statine	> 70 mg/dL après une dose optimale de statine	Si plus de 40 ans ET Si TG > 190 mg/dl
Risque élevé (SCORE > 10%)	< 100 mg/dL Ou > 50% ↘ LDL-C (si taux basal entre 70 et 140 mg/dL)	> 115 mg/dL	> 115 mg/dL après une dose optimale de statine	> 100 mg/dL après une dose optimale de statine	
Défaut par rapport à ce qui est recommandé		Pas les mêmes cibles	Pas les mêmes cibles	OK	Non basé sur le non HDL-C

Tableau 6 Conditions de remboursement en catégorie B (en général) de l'ATOZET® à partir de Janvier 2016 et inchangée en octobre 2016

(Les Conditions de remboursement en catégorie A sont reprises dans la publication sur l'hypercholestérolémie familiale dans cette édition de la revue Louvain Médical)

Après monothérapie par statine (au moins 3 mois, à la dose la plus efficace et la mieux tolérée)

Soit LDL-C > 100 mg/dL chez un patient qui a un SCORE* entre 5% & 10% (prévention primaire).

Soit LDL-C > 70 mg/dL chez un patient qui a

- une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire
- Ou un diabète
- Ou une insuffisance rénale modérée **
- OU un SCORE* >10% en prévention primaire

Après bi-thérapie avec une combinaison fixe (INEGY®) ou une association statine/ ézetimibe (EZETROL®) pour laquelle a déjà été obtenu une autorisation de remboursement

* Le SCORE pris en compte est celui des recommandations 2011 ESC/EAS guidelines

** L'insuffisance rénale modérée est définie par une filtration glomérulaire (FGR ou MDRD) entre 30 et 60 ml/min/1,73m²

dessus de 100 mg/dL (Tableaux 5 et 6). Les conditions de remboursement d'ATOZET® facilitent aussi la possibilité de substituer les autres combinaisons fixes (INEGY®) ou séparées (statine plus EZETROL®) pour lesquelles un remboursement a déjà été obtenu. Ce qui devrait améliorer l'adhérence pour le traitement.

3.6. ARRIVE-T'ON TOUJOURS AUX CIBLES AVEC NOS MOYENS ACTUELS ?

Comme le montre l'étude EUROASPIRE IV (18), une large proportion des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL) préconisée par les recommandations européennes (19, 20).

Plusieurs raisons peuvent être avancées. La première est que les (mono)thérapies disponibles ne sont pas assez puissantes. La seconde est que l'adhérence n'est pas toujours totale surtout pour des patients à haut risque qui reçoivent de multiples traitements pour corriger leurs autres facteurs de risque (diabète, hypertension, aspirine, ...). Les autres raisons de non adhésion sont le problème d'intolérance et les messages confus sur les médias (2). La troisième est que les conditions actuelles de remboursement ne rendent pas faciles l'application d'une intensification du traitement hypolipémiant.

Cette troisième limitation s'est vue toutefois améliorée par l'approbation par l'INAMI du remboursement de la spécialité ATOZET® (une combinaison fixe entre atorvastatine, une des statines les plus puissantes et l'ézetimibe du laboratoire Merck Sharp & Dohme) pour des conditions mieux alignées avec les recommandations

(Tableaux 5 et 6). Le futur ira sans doute vers la combinaison avec d'autres thérapies dont les anticorps anti-PCSK9.

4. UN NOUVEAU CANDIDAT : LES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-PCSK9 ?

Une nouvelle classe thérapeutique ciblant le PCSK9 vient d'être mise sur la marché depuis septembre 2016 dans l'indication des hypercholestérolémies familiales (12, 21). Ce traitement pourrait à l'avenir être utilisé dans d'autres indications.

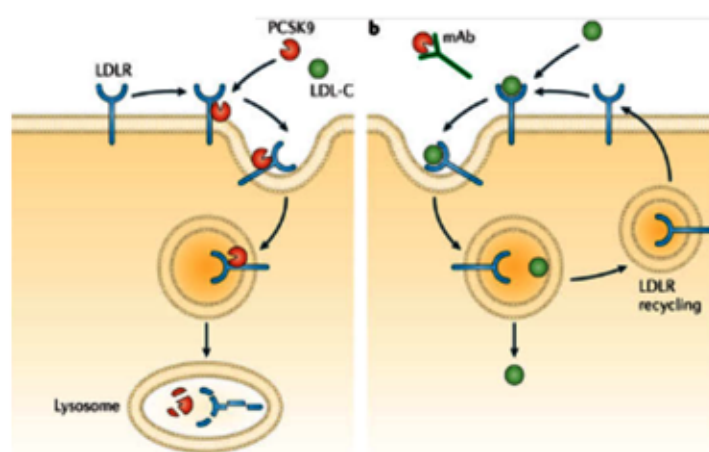
Le principe est né des résultats des études génétiques: à côté des mutations du PCSK-9 dites « gain de fonction », associées à certaines formes d'HF, des mutations destructrices (mutations « perte de fonction ») sont associées à des taux bas de LDL-C et un risque très faible de maladie coronarienne (22). 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 (23). Le mécanisme par lequel le PCSK9 régulent l'expression du récepteur 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 sûre 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 humains et dirigés contre la protéine PCSK9: **evolocumab** (Amgen), **alirocumab** (Sanofi) et **bococizumab** (Pfizer) (Figure 9).

Figure 9 Anticorps anti-PCSK9. Mécanisme d'action et indications potentielles

La protéine PCSK9 est principalement exprimée au niveau hépatique où elle est sécrétée par le foie et circule dans le plasma pour ensuite se lier aux récepteurs des LDL. Cette liaison favorise la dégradation de ces récepteurs dans le compartiment lysosomal, contribuant ainsi à réduire leur nombre à la surface des cellules et donc à ralentir la capture et la dégradation des particules LDL.

En neutralisant le PCSK9 circulant, les anticorps monoclonaux tels que l'**évolocumab** (Repatha® de AMGEN), l'**alirocumab** (Praluent® de SANOFI) et le **Bococizumab** (de PFIZER) empêchent la destruction lysosomiale des récepteurs des LDL et augmentent ainsi leur expression à la surface des cellules. Les récepteurs au LDL en surnombre se lient aux particules LDL circulantes et favorisent l'élimination des LDL de la circulation sanguine



Produits à base d'anticorps monoclonaux

- Trois produits : Praluent® (Alirocumab de SANOFI), Repatha® (Evolocumab d'AMGEN) et Bococizumab (Pfizer)
- Injection sous-cutanée 2 X par mois

Propriétés des AC anti-PCSK9

- Réduction de 55 à 75% du LDL-C (↘ 25% Lp(a))
- Bon profil de tolérance et de sécurité
- Etude de prévention cardiovasculaire en cours.

Indications actuelles

- Hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (voir conditions de remboursement)

Indications potentielles

- HF homozygote
- Risque CV très élevé avec LDL-C > 70 mg/dL
- Intolérants aux statines

4.1. EFFETS LIPIDIQUES

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).

4.2. BÉNÉFICES CARDIOVASCULAIRES

Deux récentes analyses post-hoc ont montré que l'utilisation des anti-PCSK9 en ajout d'une statine à dose maximale tolérée réduisait significativement (de plus de 50% à un an) l'incidence des événements cardiovasculaires (^{24, 25}). Trois études de suivi à long terme (premiers résultats attendus en 2017) sont en cours actuellement : études FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES et SPIRE. En attendant, la firme Amgen vient d'annoncer les résultats positifs pour l'étude Glagov, une étude avec ultrasons intravasculaires dont l'objectif principal était de démontrer une réduction de la plaque. Les résultats complets seront présentés lors de l'AHA en novembre de cette année.

4.3. EFFETS INDÉSIRABLES

Ces traitements présentent une très bonne tolérance et une sécurité très satisfaisante. Hormis quelques effets locaux au niveau de l'injection (rougeur, chatouillement), il n'y a pas eu de manifestations systémiques majeures ou même mineures gênantes.

4.4. REMBOURSEMENT ET INDICATIONS

Ces médicaments 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. Elle est d'ores et déjà remboursée dans certaines conditions de l'hypercholestérolémie familiale (Tableau 7). Ce remboursement utilise les critères de diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote comme le score du *Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH*. Le PRALUENT est remboursé dans cette indication depuis le 1er septembre (tableau 7 et (26)) tandis que la firme Pfizer vient d'annoncer ce 1^{er} novembre qu'elle ne commercialiserait pas le Bococizumab.

Tableau 7 Conditions de remboursement en catégorie Af du PRALUENT® (anticorps antiPCSK9 de Sanofi) à partir de septembre 2016

Le patient présente une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec un score supérieur à 8 points au Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH.

Le taux de LDL-C reste trop élevé malgré un traitement avec ézetimibe en association avec une statine à dose maximale tolérée ou ézetimibe sans statine (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines)

- Soit LDL-C ≥ 100 mg/dL AVEC antécédent de Syndrome Coronarien Aigu
- Soit LDL-C ≥ 130 mg/dL

5. CONCLUSIONS

Nous avons parcouru les différentes possibilités thérapeutiques dans le domaine des dyslipidémies et vu que des possibilités futures amélioreraient encore la prise en charge. Reste après cela le grand challenge de l'observance thérapeutique (2). Celle-ci dépend de nombreux facteurs incontrôlables par le médecin mais aussi d'un mode de dialogue que le médecin peut optimiser.

On peut parfois s'interroger sur l'existence de différence et même de confrontation entre recommandations. Ainsi par exemple les recommandations américaines qui ont aboli l'idée de cible et limité l'arsenal thérapeutique aux seules statines (27). Elles éveillent aussi des questions pertinentes

comme celle-ci : ainsi un patient qui a un infarctus et dont le taux de LDL-C est juste en dessous de 70 mg/dL, ne devrait-il pas tout de même recevoir un traitement pour abaisser ce taux ?

L'important est au final que l'attitude choisie pour corriger la dyslipidémie le soit en pleine connaissance et intelligence avec le patient. Il paraît essentiel de lui parler des enjeux qu'implique chaque choix thérapeutique, tant au niveau des bénéfices qu'au niveau des contraintes (surtout dans les poly-médications associées aux prises en charge multifactorielles, comme dans le diabète) et des risques d'effets secondaires. Ce n'est qu'avec cet esprit que les patients auront à cœur de suivre leur traitement correctement.

RÉFÉRENCES

- 1 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 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 and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw272.
- 2 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 600-612
- 3 Descamps OS. Quelles évidences pour quelles interventions diététiques en prévention cardiovasculaire ? *Louvain Med* 2009; 128 (1);3-16.
- 4 Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, et al (Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E). Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 Mar 18;160(6):398-406.
- 5 Delgado-Lista J. et al. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012 Jun;107 Suppl 2:S201-13.
- 6 Estruch R, Ros E, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1279-90.
- 7 Descamps OS. Prévention cardiovasculaire. Quelle statine et à quelle dose ? *Louvain Med* 2011; 130 (3): S23-30.
- 8 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statementon Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
- 9 Descamps OS. Recommandations dans le traitement des dyslipidémies chez les patients diabétiques : un choix raisonné ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (3) : 107-119.
- 10 Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015 Jun; 240(2):482-9.

- 11 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.
- 12 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'ézétimibe 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.
- 13 Descamps OS. ATOZET®, combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe ce que cela va changer «from A to Z. *Louvain Med* 2016; 135 (1): 1-11.
- 14 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131 (4): 166-176.
- 15 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.
- 16 Rizos EC *et al.* Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012 Sep 12; 308(10):1024-33.
- 17 Descamps OS & Chenu P. Prise en charge des dyslipidémies en matière de prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 571-575
- 18 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, *et al.*; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015 Feb 16. pii: 2047487315569401.
- 19 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.
- 20 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012;131(4):1 66-176.
- 21 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9, une nouvelle classe d'hypolipémiant. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 291-297.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
- 25 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 26 Descamps OS. L'hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9): 613-620
- 27 Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, Radermecker R, Scheen AJ, Ducobu J, *et al.* Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines à propos de la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges. *Louvain Med* 2014; 133 (1): 26-35.

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