

Items 129 et 129 bis: Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention/Dyslipidémies

**Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques (CEEDMM)**

Date de création du document 2010-2011

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les facteurs de risque cardiovasculaire et leur impact pathologique
- Expliquer les modalités de la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires ischémiques et les stratégies individuelles et collectives de prise en charge des facteurs de risque
- Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires.
- Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

I DEFINITION

I.1 FACTEURS DE RISQUES

1. Notion de facteur de risque

Il s'agit d'une situation associée à une majoration du risque de survenue de complications cardiovasculaires (CV) ischémiques. Il peut s'agir :

- d'un état physiologique (vieillesse, ménopause) ;
- d'un état pathologique (HTA, diabète, obésité abdominale) ;
- d'une habitude de vie (tabagisme, sédentarité).

En toute rigueur, lorsqu'il n'existe aucune relation de causalité directe, il s'agit en fait d'un « marqueur de risque », témoin d'un processus (par exemple, l'élévation de la microalbuminurie, l'élévation de la protéine C réactive – CRP). S'il existe un lien de causalité directe entre l'agent et la maladie, il s'agit d'un authentique « facteur de risque ».

Pour que le facteur de risque soit cliniquement pertinent, il doit satisfaire plusieurs conditions :

- intensité de la relation : gradient de risque élevé pour chaque écart type de variation du facteur ;
- relation dose/effet : le risque de développer la maladie augmente proportionnellement selon le niveau d'exposition au facteur de risque ;
- indépendance : l'association entre le facteur de risque et la maladie persiste quel que soit le niveau des autres facteurs de risque (la relation persiste en analyse multivariée) ;

- concordance : association établie par plusieurs études épidémiologiques convergentes ;
- séquence temporelle : l'exposition au facteur de risque précède la maladie ;
- cohérence physiopathologique : caractère plausible de l'association sur des données expérimentales ;
- réversibilité : la correction du facteur de risque lors d'études contrôlées permet de prévenir la maladie ou d'en réduire l'incidence. Cette démonstration essentielle établit formellement la preuve de la causalité.

2. Risque absolu (RA)

Le risque absolu est la probabilité de présenter la maladie dans un laps de temps donné. Ce risque est exprimé en taux de complications ischémiques au cours d'une période généralement extrapolée à 10 ans.

Le gain en risque absolu (différence des risques absolus) permet de calculer le NPT : $(RA_x - RA_y)^{-1}$, où RA_x représente le RA d'un individu x et RA_y , d'un individu y . Autrement dit, le NPT donne le « nombre de personnes à traiter » pendant une durée déterminée pour espérer éviter un événement.

3. Risque relatif (RR)

Le risque relatif est le rapport du risque d'un individu exposé versus le risque d'un individu de référence non exposé au facteur de risque cardiovasculaire (FRCV).

Par exemple, $RR = 3$ indique que l'individu exposé au facteur de risque a une probabilité triplée de présenter la complication ischémique par rapport à un individu qui n'est pas exposé au facteur de risque.

Autre exemple, $RR = 0,5$ indique que l'individu exposé à un facteur protecteur a une probabilité réduite de moitié de présenter la complication ischémique par rapport à l'individu qui n'est pas exposé à ce facteur.

Lorsque l'on compare des interventions de prévention lors d'études différentes, ce sont les risques relatifs qui doivent être considérés.

Lorsque, à l'échelon individuel, on souhaite estimer le bénéfice potentiel d'une intervention pour un individu, c'est le gain en risque absolu qui doit être intégré.

I.2 1.2 - PRÉVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE

1. Prévention primaire

Elle consiste à éviter la survenue ultérieure d'un accident cardiovasculaire, en corrigeant les facteurs de risque identifiés chez des patients indemnes de tout événement cardiovasculaire.

2. Prévention secondaire

Elle consiste à éviter la survenue d'un accident cardiovasculaire chez des patients ayant déjà présenté un accident cardiovasculaire, en corrigeant les facteurs de risque identifiés et en agissant sur la maladie cardiovasculaire constituée.

3. Prévention primo-secondaire

La frontière entre ces deux situations (primaire et secondaire) est souvent artificielle, d'autant plus que le risque d'un malade en prévention primaire peut être équivalent à celui d'un malade en prévention secondaire.

On parle parfois de prévention primo-secondaire pour les situations où des lésions athéromateuses sévères ont été identifiées, et souvent traitées, sans qu'elles aient donné lieu à des complications ischémiques authentiques.

On parle de prévention tertiaire quand il s'agit de traiter des séquelles de l'accident (rééducation par l'activité physique, par exemple).

II FACTEURS DE RISQUE À PRENDRE EN COMPTE (RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS, 2005)

Les facteurs de risque cardiovasculaires modifiables et non modifiables sont représentés dans la figure 9.1.

Fig. 9.1. Présentation synthétique des principaux facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV)

FRCV non modifiables	FRCV modifiables
ATCD personnels familiaux	Tabagisme
Âge	LDLc ↑ HDLc ↓
Sexe masculin	HTA
	Syndrome métabolique Diabète
	Insuffisance rénale chronique

II.1 FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES

Ils doivent être pris en considération car ils déterminent puissamment le niveau de risque absolu et donc l'amplitude du bénéfice absolu après une intervention :

- homme âgé de 50 ans ou plus ;
- femme âgée de 60 ans ou plus ou ménopausée ;
- antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père/frère,
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère/sœur.

II.2 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

Leur identification participe à l'estimation du risque, et ce sont eux qui constituent la cible des actions de prévention :

- tabagisme en cours (dès 1 cigarette/jour ou sevré depuis moins de 3 ans) ;
- hypercholestérolémie avec LDL-cholestérol (LDLc) élevé ;
- HDL-cholestérol (HDLc) inférieur à 0,40 g/L (1 mmol/L), quel que soit le sexe ;
- hypertension artérielle (cf. chapitre 10 : « Hypertension artérielle de l'adulte ») ;
- diabète traité ou non (cf. chapitre 13 : « Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte ») et syndrome métabolique (cf. infra) ;
- insuffisance rénale chronique (cf. item spécifique).

À l'inverse, le HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mmol/L) constitue un facteur de protection : soustraire alors « un risque » à la somme des facteurs de risque cardiovasculaire.

II.3 AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Plus de 200 facteurs de risque ont été identifiés, mais tous ne répondent pas aux conditions évoquées plus haut, comme par exemple la sédentarité, l'hyper-homocystéinémie, le profil psychologique ou la calvitie précoce !

II.4 EXEMPLES D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Études transversales réalisées dans 7 pays : Monica, Interheart.

Études longitudinales : étude de Framingham, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), Procam (Prospective Cardiovascular Muenster), étude prospective de la Police parisienne.

II.5 MÉTHODES D'ESTIMATION DU RISQUE VASCULAIRE INDIVIDUEL

1. Concept

L'estimation du risque vasculaire du sujet consiste à recenser l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire (ils ont un caractère multiplicatif) et à déduire ainsi la probabilité de survenue d'une complication ischémique. Les facteurs de risque ont un effet synergique sur le niveau de risque. Une simple addition du nombre de facteurs de risque présents chez l'individu (tableau 9.I) apparaît suffisamment adaptée à la pratique quotidienne.

Tableau 9.I.Stratification des niveaux de risque cardiovasculaire (traitement de l'HTA)

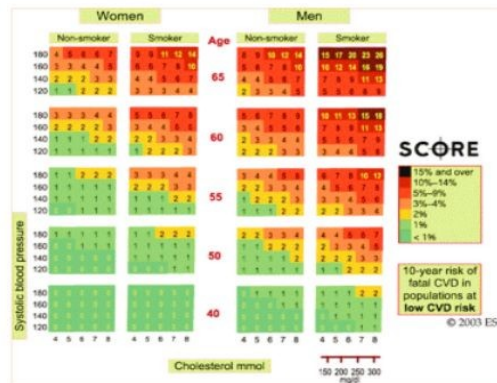
	PA 140-159 / 90-99	PA 160-179 / 100-109	PA ³ 180 / 110
0 FdR associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 ou 2 FdR associés	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
≥3 FdR associés et/ou AOC et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
Maladie cardiovasculaire/rénale	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

PA : pression artérielle ; FdR : facteur de risque ; AOC : atteinte des organes cibles.

L'estimation du risque peut être quantitative, exprimée en probabilité de présenter une complication en 10 ans, en employant des équations multifactorielles. Le principe de ces équations est d'éliminer les facteurs redondants. De nombreuses équations sont utilisables. L'équation la plus connue est celle tirée de l'étude de Framingham (États-Unis), pour laquelle des modèles récents ont été proposés. Cette équation a tendance à surestimer le risque dans les pays à bas risque.

L'équation européenne issue du projet SCORE concerne les pays à faible incidence de complications CV, mais elle n'estime que la mortalité CV (photo 21, cf. cahier couleur). La mortalité représente 30 % de la globalité des événements ischémiques. Il a été montré que peu de facteurs de risque permettent de reclassifier les patients à haut risque au-delà de ces équations. Par exemple, le fait de rajouter un marqueur d'épaisseur artérielle apporte peu de renseignement par rapport au calcul de Framingham.

Projet SCORE



2. Estimation du risque en pratique

a. Interrogatoire

L'interrogatoire consiste à :

- recueillir des antécédents familiaux cardiovasculaires ;
- rechercher des antécédents personnels ischémiques ou des signes fonctionnels évocateurs tels que angor, AOMI (artériopathie des membres inférieurs), AIT (accident ischémique transitoire) ;
- recueillir des FRCV.

b. Examen

L'examen consiste à :

- rechercher un athérome asymptomatique : pouls périphérique, souffles vasculaires ;
- rechercher un athérome infraclinique :
 - ECG basal : recherche de troubles de repolarisation, de séquelles de nécrose, d'HVG (hypertrophie ventriculaire gauche) électrique,
 - échographie de la carotide : la mesure de l'épaisseur carotide et la recherche systématique de plaques ne sont pas recommandées en pratique courante dans la stratification du risque.

3. Estimation du risque absolu

Elle repose sur l'utilisation d'équations, ou de tables, ou la simple sommation des FRCV :

- un risque d'événement voisin de 10 % à un horizon de 10 ans est considéré comme modéré ;
- un risque > 20 % est considéré comme important (c'est le niveau de risque coronarien observé dans les suites d'un infarctus du myocarde) ;
- un risque > 30 % est un risque majeur.

Lors de l'estimation du risque, il faut prendre en compte le risque coronarien et le risque d'AVC (un tiers du risque coronaire), le poids relatif de ce dernier s'accroissant avec le vieillissement.

III TABAC

III.1 PRÉVALENCE DU TABAGISME EN FRANCE

Dans la population adulte, 30 % (et 50 % des jeunes de 18 à 24 ans) fument régulièrement.

L'âge moyen d'initiation au tabagisme se situe à 14 ans.

Chez les femmes enceintes, 25 % continuent à fumer pendant leur grossesse.

III.2 RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET TABAC

Parmi les fumeurs ayant débuté à l'adolescence et poursuivant leur intoxication, 50 % mourront du fait de complications directement liées au tabagisme. Le temps passé à fumer correspond à la réduction de l'espérance de vie liée au tabagisme. La relation dose/effet (complications ischémiques) est continue et se manifeste dès la première cigarette quotidienne dans les études épidémiologiques puissantes. Même le tabagisme passif accroît le risque de complication vasculaire ischémique.

La diminution du risque ischémique après sevrage est rapide : abaissement des 2/3 du surcroît de risque à l'issue de la première année et retour quasiment au risque de base après la troisième année de sevrage. Le tabagisme agit surtout par son mécanisme prothrombotique, ce qui explique l'effet nocif précoce et le bénéfice rapide lors du sevrage.

Le tabac prédispose plus particulièrement au risque de maladie coronarienne et d'artériopathie des membres inférieurs :

- RR = 3 de maladie coronarienne chez les fumeurs (> 20 cigarettes par jour) par rapport aux non-fumeurs ;
- RR = 5 d'infarctus du myocarde et de mort subite chez les grands fumeurs inhalant la fumée ;
- RR = 2 à 7 d'AOMI selon les études et l'intensité de la consommation ;
- RR = 1,5 à 2 d'AVC.

La poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie aggrave fortement le pronostic : dans le cas de la maladie coronarienne avérée, le risque de décès ou la nécessité d'une intervention itérative sont multipliés par un facteur 1,5 à 2,5 en cas de tabagisme persistant.

L'association tabagisme et contraception estroprogestative comporte une nocivité particulière par majoration du risque thromboembolique.

IV HYPERLIPIDÉMIES

IV.1 RELATIONS LIPIDES - ATHÉROSCLÉROSE

La morbi-mortalité cardiovasculaire est associée à :

- une augmentation du LDL-cholestérol ;
- une diminution du HDL-cholestérol ;
- une augmentation des triglycérides (TG).

Cette dernière relation, de moindre intensité, est surtout dépendante d'autres facteurs de risque qui accompagnent souvent une hypertriglycéridémie (HTG) dans le cadre d'un syndrome métabolique. Une hypertriglycéridémie isolée est rarement observée, elle constitue alors un FRCV moins puissant que l'augmentation du LDLc.

IV.2 DIAGNOSTIC POSITIF

IV.2.1 Symptômes évocateurs

a. Hypercholestérolémies

Parfois, des dépôts lipidiques banals sont observés :

- arc cornéen (valeur sémiologique avant 60 ans) ;
- xanthélasma (valeur sémiologique avant 60 ans) (photo 22).

Plus rarement, des xanthomes sont retrouvés :

- xanthomes tendineux :
 - extenseurs des doigts (photo 23),
 - tendons d'Achille (photo 24) ;
- xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux (uniquement les formes homozygotes) (photo 25).

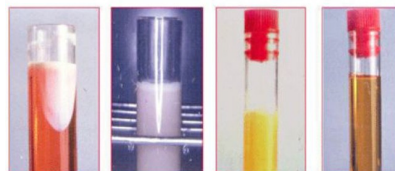
b. Hypertriglycéridémies

Exceptionnellement, un syndrome hyperchylomicronémique peut être observé : hépatomégalie stéatosique, douleurs abdominales, xanthomatose éruptive (photo 26), lipémie rétinienne (photo 27).

Symptômes évocateurs



Symptômes évocateurs



IV.2.2 Complications

a. Hypercholestérolémies

Souvent, une complication athéromateuse apparaît : insuffisance coronaire, artériopathie des membres inférieurs, AVC.

b. Hypertriglycéridémies

Rarement, une pancréatite aiguë peut être observée, surtout lors des hyperchylomicronémies. Le risque est majoré selon la triglycéridémie : on considère classiquement que le risque se manifeste pour des TG > 10 g/L et devient important pour des TG > 30 g/L. Il dépend en fait essentiellement des antécédents personnels et/ou familiaux de pancréatite aiguë.

IV.2.3 Bilan lipidique

Ce bilan est orienté dans le cadre :

- d'une enquête familiale devant une dyslipidémie chez un apparenté ;
- d'une pathologie associée ou d'une prescription induisant une dyslipidémie secondaire ;
- de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque coexistants (estimation du risque absolu).

Ses modalités de réalisation sont les suivantes :

- il doit être effectué après 12 heures de jeûne ;
- étant prescrit devant un FRCV ou une complication, il se doit d'être complet pour mieux stratifier le risque, et il doit être répété en cas d'anomalies pour confirmation. Si les anomalies lipidiques ne sont pas suffisamment importantes pour justifier un traitement, le bilan lipidique doit alors être contrôlé tous les trois ans, sauf pour les diabétiques de type 2 chez qui il doit être vérifié annuellement ;

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comporte :

- le dosage du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol ;
- le calcul du LDL-cholestérol, avec la formule de Friedewald (avec Ct correspondant au cholestérol total) ou par dosage direct :
 - $LDLc = Ct - HDLc - TG/5$ (en g/L) : formule utilisable si $TG < 4$ g/L),
 - $LDLc = Ct - HDLc - TG/2,19$ (en mmol/L) : formule utilisable si $TG < 5$ mmol/L).

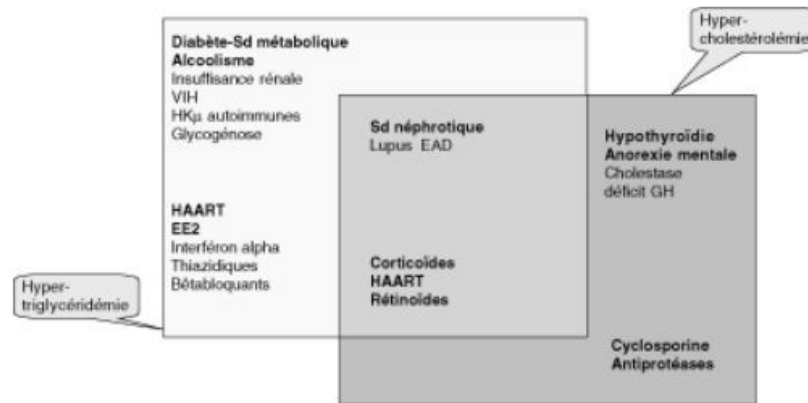
Le calcul du LDL-cholestérol est indispensable pour affirmer le caractère athérogène d'une hyperlipidémie ; il est impossible lorsque la triglycéridémie dépasse 4 g/L.

IV.3 DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

IV.3.1 Hyperlipidémies secondaires

Les hyperlipidémies secondaires, représentées dans la figure 9.2, s'améliorent avec le traitement à visée étiologique, sans employer d'hypolipémiants, parfois inutiles, voire dangereux dans certaines situations (l'hypothyroïdie, par exemple).

Fig. 9.2. Dyslipidémies secondaires



HAART (*highly active anti-retroviral therapy*) : *thérapie antirétrovirale*. Hkm: *hyperchylomicronémies* ; Sd : *syndrome* ; EE2 : *éthinyll-estradiol* ; EAD : *érythémateux disséminé*.

a. Bilan minimaliste d'identification d'une dyslipidémie secondaire

Les examens sont guidés par le contexte et la clinique : TSH, glycémie, créatininémie, protéinurie, bandelette urinaire.

b. Hyperlipidémies secondaires à une comorbidité

Hypercholestérolémies

L'hypothyroïdie, situation fréquente, entraîne une hypercholestérolémie pure, proportionnelle à l'intensité de l'hypothyroïdie (HTG associée si obésité franche).

Une cholestase, rare, peut donner des hypercholestérolémies intenses.

Hyperlipidémies mixtes

- Le syndrome néphrotique est une situation rare, mais qui entraîne une dyslipidémie mixte sévère).

Hypertriglycéridémies

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être en cause, essentiellement en cas d'IRC évoluée avec clairance de la créatinine < 45 mL/min.

L'alcoolisme entraîne des HTG fréquentes, avec conservation paradoxale du HDLc ; les anomalies hépatiques ne doivent pas être confondues avec une stéatose métabolique.

Le syndrome métabolique est une situation fréquente qui affecte 10 à 20 % de la population adulte. Il comporte une hypertriglycéridémie avec une baisse du HDLc, observées chez des sujets associant une obésité androïde avec une intolérance au glucose et une hypertension artérielle (tableau 9.II). Il est présent lors des diabètes de type 2 dans les formes typiquement insulino-résistantes. Le potentiel athérogène du syndrome est lié à la

constellation de nombreux facteurs de risque majeur et la coexistence d'autres d'anomalies non évaluées en pratique clinique (petite taille des LDL, hypofibrinolyse, défaut de vasodilatation artérielle par dysfonction endothéliale). Ces anomalies sont aggravées par les erreurs diététiques et la sédentarité. Le syndrome métabolique majore le risque d'autres dyslipidémies indépendantes, telles qu'une hypercholestérolémie associée, ou accentue le phénotype d'une dyslipidémie primitive.

Tableau 9.II. Définition du syndrome métabolique

Facteur de risque	Niveau seuil
Obésité abdominale* - Homme - Femme	Tour de taille +++ > 102 cm > 88 cm
Triglycérides	>= 1,5 g/L
HDL-cholestérol - Homme - Femme	< 0,4 g/L < 0,5 g/L
Pression artérielle	>= 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	>= 1,10 g/L

Le surpoids et l'obésité sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Cependant, l'obésité androïde est mieux corrélée au syndrome que l'indice de masse corporelle (IMC). La mesure du tour de taille est recommandée pour identifier le syndrome métabolique.

c. Hyperlipidémies iatrogènes

Les principaux médicaments impliqués sont :

- la ciclosporine ++ (hypercholestérolémie prépondérante avec interaction médicamenteuse prévisible sous statine) ;
- les glitazones (hypercholestérolémie modérée plus particulièrement avec la rosiglitazone) ;
- les corticoïdes ++ (hyperlipidémie mixte avec HDLc conservé) ;
- les estrogènes par voie orale (éthinyloestradiol à dose contraceptive ; hypertriglycéridémie avec HDLc conservé) ;
- les rétinoïdes ++ (essentiellement sur un terrain prédisposé à une HCF [hypercholestérolémie familiale]) ;
- l'interféron alpha ++ ;

- les traitements antirétroviraux +++, qui peuvent générer des hypertriglycéridémies majeures ;
- les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants non sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque (hypertriglycéridémie discrète).
- Op'DDD (Mitotane), utilisé pour le corticosurréalome ou syndrome de Cushing.

IV.3.2 Hyperlipoprotéinémies primaires

a. Classification phénotypique des hyperlipoprotéinémies primitives

Pour de nombreuses dyslipidémies, un même génotype peut, selon le contexte environnemental, correspondre à plusieurs phénotypes lipidiques (photo 28, cf. cahier couleur). Le phénotype lipidique correspond donc à une situation instantanée qui ne permet pas nécessairement de préjuger du mécanisme physiopathologique sous-jacent (figure 9.3).

Les complications athéromateuses ont elles-mêmes une incidence variable selon les génotypes et, pour un même génotype, selon les cofacteurs de risque propres à chaque malade. D'où la nécessité d'une étape ultérieure de diagnostic évolutif pour mieux évaluer le pronostic cardiovasculaire.

Fig. 9.3. Présentation synthétique des hyperlipoprotéinémies.

b. Classification génotypique et caractéristiques des principales hyperlipidémies athérogènes

Elles sont répertoriées dans la figure 9.4.

- *Hypercholestérolémies familiales monogéniques (type IIa)*

Mutations du gène du récepteur des LDL

Il existe de nombreuses mutations ponctuelles du récepteur des LDL à transmission autosomique dominante.

Forme hétérozygote

Sous cette forme, 50 % des récepteurs sont fonctionnels ; leur fréquence est de 0,2 % dans la population générale, et de 5 % parmi les individus ayant un infarctus du myocarde. Voici quelques caractéristiques liées à la forme hétérozygote du gène du récepteur des LDL :

- LDLc compris entre 2 et 4,5 g/L (phénotype IIa) ;
- xanthomes présents dans 30 % des cas seulement ;
- complications cardiovasculaires précoces en l'absence d'hypocholestérolémiant efficace :

- chez l'homme : vers 40-50 ans,
- chez la femme : vers 50-60 ans.

Forme homozygote

Cette forme est rare et sa fréquence est de 1/1 000 000 (doubles hétérozygotes, homozygotes lorsque consanguinité). Voici quelques caractéristiques inhérentes à cette forme :

- LDLc > 5 g/L (6 à 10 g/L) ;
- dépôt lipidique dès l'enfance (xanthomatose cutanéotendineuse) ;
- complications cardiovasculaires dès la première décennie ;
- fréquence +++ des RA (rétrécissements aortiques) athéromateux supra-avalvulaires.

Mutation du gène de l'apolipoprotéine B

L'apolipoprotéine B (apoB) déficiente est plus rare (10 % des hypercholestérolémies primitives). La forme classique est une mutation en position B 3 500 qui perturbe l'interaction au récepteur LDL. Il existe de fortes similitudes cliniques avec la forme hétérozygote par mutation du récepteur aux LDL présentant un phénotype modéré.

Hypercholestérolémies autosomiques dominantes liées à des mutations rares

On peut citer pour exemple la mutation PCSK9, qui peut être activatrice ou inhibitrice et donc entraîner une hyper ou une hypocholestérolémie.

- ***Hypercholestérolémies polygéniques***

Voici quelques caractéristiques de ces hypercholestérolémies :

- absence d'hérédité familiale mendélienne ;
- physiopathologie inconnue (confusion fréquente avec l'HCF) ;
- fréquence élevée : majorité des hypercholestérolémies modérées ;
- facteurs favorisants ou aggravants tels que les erreurs de régime (riche en cholestérol et en graisses saturées) ;
- complications cardiovasculaires, mais plus tardives.

- ***Hyperlipidémies combinées familiales***

Ce sont les dyslipidémies les plus fréquentes : 1 à 2 % de la population générale et 11 % des sujets faisant un infarctus avant 60 ans. Voici quelques caractéristiques de ces hyperlipidémies :

- transmission héréditaire non mendélienne oligogénique ;
- pas de xanthomes ;
- intrication avec un syndrome métabolique ;
- révélation à l'âge adulte ;

- phénotypes lipidiques variables dans la même famille et fluctuant chez un même individu au fil du temps, type IIb, type IIa ou type IV ;
- hyperlipidémie mixte modérée de phénotype IIb (40 %) ;
- hypercholestérolémie isolée de phénotype IIa (30 %) ;
- hypertriglycéridémie isolée de phénotype IV (30 %) ;
- potentialisées par la présence du syndrome métabolique ;
- complications cardiovasculaires fonction du niveau lipidique.

Les différents phénotypes lipidiques peuvent être rencontrés chez un même sujet au fil du temps et, simultanément, chez au moins un apparenté au premier degré.

- ***Dysbétalipoprotéïnémie***

Les caractéristiques de ce type d'hyperlipidémie sont les suivantes :

- récessive pour la forme classique (phénotype E2/E2 de l'apoE [apolipoprotéine E]) ;
- accumulation d'IDL (*intermediate density lipoprotein*) (remanants de VLDL et de chylomicrons) de type III ;
- fréquence rare (1/10 000) ;
- hyperlipidémie mixte sévère, étroitement dépendante des mesures diététiques ;
- élévation harmonieuse de la cholestérolémie et de la triglycéridémie ;
- cholestérolémie totale comprise entre 3 et 5 g/L ;
- triglycéridémie comprise entre 4 et 8 g/L ;
- invalidité de la formule de Friedwald dans cette situation +++ ;
- xanthomes inconstants mais pathognomoniques, tels que les xanthomes des plis palmaires (photo 29,) et les xanthomes tubéreux (photo 25) ;
- décompensation possible en type V, qui peut se présenter en hyper-chylomicronémie transitoire ;
- complications cardiovasculaires dès l'âge de 50 ans avec une fréquence relative accrue des AOMI.

- ***Hypertriglycéridémie familiale***

Les caractéristiques de ce type d'hyperlipidémie sont les suivantes :

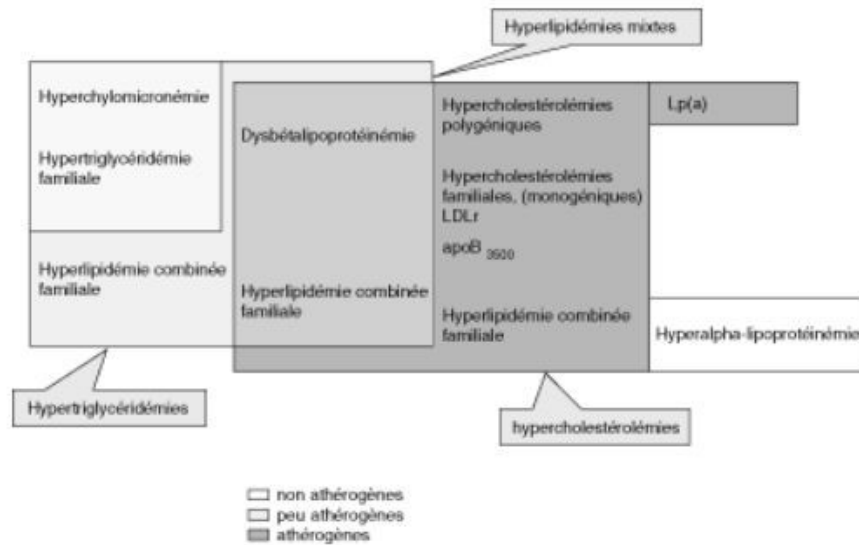
- fréquence rare ;
- transmission autosomique dominante ;
- accumulation de VLDL endogène (type IV) ;
- dépendance du surpoids ;
- pas de xanthomes ;
- risque de décompensation avec syndrome hyperchylomicronémique (type V) ;
- caractère athérogène débattu.

- **Hyperchylomicronémies primitives**

Les formes avec hyperchylomicronémie exclusive (type 1) sont rares ; le poids de la génétique est alors majeur et les facteurs environnementaux au second plan. Plus le déclenchement est précoce, plus la probabilité de mutation sous-jacente est importante.

Elles résultent le plus souvent de la décompensation transitoire d'une prédisposition génétique partielle compensée. Elles ont un caractère athérogène débattu.

Fig. 9.4. Hyperlipoprotéinémies primitives



V HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

V.1 DÉFINITION

Pression artérielle ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg, confirmée au minimum par deux mesures lors de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois. Ces deux mesures sont d'une part l'automesure tensionnelle et, d'autre part, la MAPA (mesure automatisée de la pression artérielle, Dinamap). Sa valeur pronostique apparaît supérieure à celle de la mesure effectuée au cabinet médical. Elle permet de s'affranchir de l'HTA « blouse blanche ».

Les seuils sont décalés :

- de 5 mmHg en automesures isolées : 135/85 mmHg ;
- de 10 mmHg en MAPA moyennée sur 24 heures : 130/80 mmHg.

V.2 PRÉVALENCE ET RISQUE CV

L'HTA affecte 40 % de la population adulte. Sa probabilité de survenue est d'autant plus élevée qu'il existe un syndrome métabolique sous-jacent (cf. tableau 9.II).

Le lien entre niveau tensionnel et risque cardiovasculaire est continu : il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul. La relation pression artérielle/risque cérébral est beaucoup plus étroite que la relation pression artérielle/risque coronarien.

À niveau tensionnel égal, l'HTA est grevée d'un pronostic d'autant plus péjoratif qu'elle s'associe à :

- une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG électrique, échographique) ;
- une glomérulopathie, attestée par une élévation de la microalbuminurie avant le stade de l'IRC.

V.3 BILAN DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ET ÉVOLUTIF FACE À UNE HTA

(Cf. « HTA endocriniennes », p. 190.)

VI DIABÈTE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Complications coronariennes ischémiques : RR = 3 chez la femme, RR = 2 chez l'homme.

Le risque relatif d'AOMI (avec des formes généralement infrapoplitées) est particulièrement élevé.

L'augmentation du risque relatif d'AVC correspond en grande partie à une fréquence accrue de lacunes (atteintes des petites artères perforantes), en lien étroit avec l'HTA.

Dans le diabète de type 1, le risque apparaît surtout après 15-20 ans d'évolution et essentiellement lorsqu'il existe une atteinte rénale concomitante avec protéinurie.

Dans le diabète de type 2, la maladie coronarienne peut précéder fréquemment l'émergence du diabète proprement dit, du fait du long passé de syndrome métabolique.

L'ancienneté du diabète favorise la survenue de manifestations coronariennes ischémiques, cliniquement silencieuses. Puisque l'insuffisance coronarienne est souvent silencieuse, les sujets diabétiques à très haut risque cardiovasculaire doivent être soumis à des tests de dépistage de façon systématique +++.

L'intensité du risque demeure fonction du nombre de facteurs de risque surajoutés, ainsi le niveau de risque est donc moins prononcé s'il n'y a pas de syndrome métabolique associé.

Contrairement à la microangiopathie, il n'existe pas de valeur seuil de la glycémie

conditionnant le risque de complications macrovasculaires. L'hyperglycémie en elle-même est un FRCV de complication macrovasculaire, moins puissant que pour le risque de complication microvasculaire. En revanche, l'HTA majore puissamment le risque ischémique, en particulier par son effet sur l'incidence des AVC.

VII PRISE EN CHARGE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

VII.1 7.1 - PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Concepts

On ne traite pas un bilan lipidique ou des mesures manométriques, mais une personne ayant un risque de complication ischémique.

La rentabilité du traitement est fonction du niveau de risque absolu de chaque individu : une maladie métabolique chronique équivaut à un traitement chronique, d'autant plus que le risque CV s'accroît en vieillissant.

Un bénéfice peut être obtenu même chez un malade normo-cholestérolémique ou normotendu, dès lors que son niveau de risque est élevé.

La découverte d'une pathologie métabolique majorant le risque cardiovasculaire, telle que le diabète ou une dyslipidémie, justifie un dépistage familial +++.

La mise en route d'un traitement de prévention cardiovasculaire au long cours doit comporter un temps d'information permettant une prise de conscience des enjeux, de la rentabilité du traitement et des risques éventuels.

Certains médicaments sont pourvoyeurs d'effets secondaires dont certains potentiellement dangereux (par exemple, un risque hémorragique) ; c'est le ratio bénéfice/risque et le coût qui doivent être pris en compte et pas seulement le bénéfice potentiel.

2. Stratégie

Les mesures diététiques sont systématiques en prévention secondaire et recommandées dès lors que le LDLc > 1,6 g/L en prévention primaire.

L'obtention d'un arrêt du tabac est une mesure majeure.

La mise en œuvre des mesures non médicamenteuses ne doit pas retarder l'initiation d'un traitement pharmacologique chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé.

L'efficacité et la tolérance des traitements doivent être surveillées.

VII.2 7.2 - SEVRAGE DU TABAC

En dehors d'épisodes de dépression caractérisée, lors desquels le sevrage du tabac ne doit être envisagé qu'après stabilisation de l'état neuropsychique, le conseil minimal d'aide à l'arrêt du tabac s'adresse à tous les patients. Il devrait être donné par tous les médecins, quels que soient leur statut professionnel, leur spécialité et leur condition d'exercice. La dépendance à la nicotine doit être évaluée lors d'un projet de sevrage par le questionnaire de dépendance de Fagerström, grille DSM IV. En cas de score de dépendance élevé, une aide au sevrage par substituts nicotiques est recommandée.

1. Sevrage et poids

La prise de poids, lors du sevrage du tabac, correspond au retour au poids qu'aurait eu le malade s'il n'avait jamais fumé. La prise de poids moyenne est inférieure à 5 kg ; seulement 10 % des sujets prennent plus de 10 kg. Un encouragement psychologique valorisant l'image corporelle par l'arrêt du tabac est important. Les substituts nicotiques sont utiles pour freiner la prise de poids.

2. Sevrage et substituts nicotiques

La durée d'administration des substituts nicotiques varie de 6 semaines à 6 mois.

Les substituts nicotiques sont bien tolérés chez les patients coronariens et ne provoquent pas d'aggravation de la maladie coronarienne ou de troubles du rythme. Les substituts nicotiques sont recommandés chez les patients coronariens fumeurs. Le bupropion (Zyban[®]) constitue une aide pharmacologique au sevrage. La durée habituelle de traitement est de 8 semaines. Son efficacité est établie seulement chez des fumeurs adultes, en bon état de santé, fumant plus de 15 cigarettes par jour et motivés à l'arrêt du tabac. Le bupropion n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables.

Sa prescription doit tenir compte des contre-indications, en particulier du risque convulsif, des troubles bipolaires et des troubles du comportement alimentaire.

L'association bupropion – substituts nicotiques n'a pas démontré d'efficacité supérieure par rapport à chacun des traitements utilisés seuls.

VII.3 7.3 - ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'activité physique exerce des effets métaboliques sur :

- le développement de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse, induisant :
 - une réduction de l'insulinorésistance,
 - une diminution particulière de la triglycéridémie et une augmentation du HDLc ;

- le système cardiovasculaire avec :
 - une diminution de la tension artérielle au repos,
 - un allongement du périmètre de marche pour les AOMI,
 - un meilleur pronostic des complications coronariennes ischémiques, probablement via le préconditionnement.

Sa préconisation est systématiquement associée aux mesures diététiques car elle potentialise l'efficacité de ces dernières.

La prescription doit être adaptée à chaque individu et à ses capacités : en cas de très haut risque, il est prudent de vérifier auparavant l'épreuve d'effort.

Il faut préconiser, dans la mesure du possible, une activité régulière sous forme de trois séances hebdomadaires de 30-45 minutes, à 75 % de la VO_2 maximale (consommation d'oxygène). Si cet optimum ne peut être obtenu, une activité physique moindre est néanmoins justifiée.

L'adhérence sur le long terme à ce type de recommandations est soumise à de nombreux aléas, comme pour les mesures diététiques.

VII.4 7.4 - DIÉTÉTIQUE

1. Mesures lipidiques globales

La liste des mesures préconisées est la suivante :

- avoir un apport quotidien en graisses alimentaires < 35 % de l'apport calorique total ;
- réduire les acides gras saturés (? 10 %) ;
- privilégier l'apport des graisses mono-insaturées ;
- encourager la consommation d'acides gras n - 3 à longues chaînes (poissons gras, soja, noix, aliments enrichis en oméga-3) ;
- limiter la dose quotidienne de cholestérol (< 300 mg/j) ;
- consommer des apports de phytostérols à raison de 2 g/j (margarine, yaourt, etc.) ; au-delà de cette dose, il n'y a pas d'efficacité supplémentaire.

2. Mesures non lipidiques

Ces mesures, qui portent également sur l'HTA, sont les suivantes :

- favoriser l'apport de fruits et légumes (riches en antioxydants et en fibres) ;
- modérer l'apport sodé (< 6 à 8 g/j) ; éviter les excès de charcuterie, conserves, plats préparés, poissons fumés, fruits de mer ; ne pas resaler les plats ;
- limiter la consommation d'alcool à moins de 3 équivalents verres de vin par jour ;
- encourager une réduction pondérale même limitée en réduisant l'apport calorique de 20 % en cas de surpoids ou de syndrome métabolique.

3. Mesures diététiques propres aux hypertriglycéridémies

a. Hypertriglycéridémies modérées

Insister sur la réduction du surpoids, avec apports caloriques équilibrés modérément hypocaloriques (- 20 %) +++, et la majoration concomitante de l'activité physique.

Procéder à un test d'éviction de l'alcool et des sucres simples, selon la règle suivante :

- réduction de la consommation d'alcool à un équivalent verre de vin quotidien ;
- réduction des apports glucidiques :
 - < 45 % du total calorique,
 - en particulier des sucres simples (fructose et monosaccharide particulièrement hypertriglycéridémiant).

b. Hyperchylomicronémies

Suspendre l'intoxication alcoolique s'il y a lieu.

En cas d'obésité, préconiser un régime hypocalorique avec moins de 30 g de lipides/jour. Si le poids est normal, préconiser un régime isocalorique hypolipidique avec moins de 15 g de lipides/jour. Ces régimes restrictifs entraînent des contraintes majeures justifiant le recours à des diététiciennes spécialisées.

Chez les enfants, pour compléter l'apport calorique, proposer des triglycérides à chaînes moyennes (huile Liprocil®).

VII.5 7.5 - MÉDICAMENTS HYPOLIPIDÉMIANTS

Les différentes classes de ces médicaments et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 9.III, ainsi que leurs mécanismes d'action, leur efficacité, leurs indications, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les contre-indications.

Tableau 9.III. Liste des médicaments hypolipidémiantes et leurs caractéristiques

	Résines	Fibrates	Statines (+++)	Ézetimibe	Acide nicotinique	Acides gras (AG) oméga-3
DCI (nom commercial)	Colestyramine (Questran®)	- Fenofibrate (Lipanthyl®) - Gemfibrozil (Lipur®) - Bezafibrate	- Simvastatine (Zocor®, Lodalés®) - Pravastatine (Elisor®, Vasten®)	Ézetimibe (Ezetrol®)	Niacine LP (Niasp®)	AG n - 3 polyinsaturés (Maxepa®, Omacor®)

		(Befizal®) - Ciprofibrate (Liponor®) + Génériques	- Fluvastatine (Lescol®, Fractal®) - Atorvastatine (Tahor®) - Rosuvastatine (Crestor®)			
Mode d'action	diminution réabsorption des sels biliaires augmentation expression des récepteurs LDL	Activateurs des PPAR alpha : diminution production des VLDL augmentation clairance plasmatique des TG augmentation production des HDL	diminution synthèse de cholestérol hépatocytaire augmentation récepteurs LDL	diminution absorption du cholestérol par entérocyte augmentation récepteurs LDL	diminution production des AGL diminution production des VLDL augmentation production des HDL diminution clairance des HDL	? production des VLDL ? clairance plasmatique des TG
Effets lipidiques	diminution LDLc (20 %) augmentation TG	diminution TG (20 à 40 %) diminution LDLc (0 à 15 %) augmentation HDLc (5 à 25 %)	diminution LDLc (25 à 45 %) diminution TG (5 à 20 %) augmentation HDLc (0 à 5 %)	diminution LDLc (20 %)	diminution TG (30 %) augmentation HDLc (25 %) diminution Lp(a) (30 %)	? TG (10 à 30 %)
Principaux effets secondaires	Digestifs : constipation, météorisme, nausées, gastralgies	Myalgies augmentation CPK (rhaddomyolyse rare)	Myalgies, augmentation CPK (rhaddomyolyse	Myalgies Troubles digestifs dyspeptiques	Flush Prurit Myalgies	Digestifs : nausées, éructations

	Doses progressives pour limiter les effets digestifs Diminue l'absorption des vitamines liposolubles	augmentation transaminases (cas rares d'hépatite) Pancréatites augmentation créatininémie augmentation homocystéinémie Lithiases biliaires si traitement prolongé	(rare) augmentation transaminases (cas rares d'hépatite) Changer de molécule Titrer la posologie		Titration des doses Prise le soir	
--	---	---	---	--	--	--

Suite du Tableau 9.III.

	Résines	Fibrates	Statines	Ézetimibe
Principales contre-indications	Obstacle biliaire Constipation Hypertriglycémies	Grossesse Allaitement Insuffisance rénale Insuffisance hépatique	Grossesse Allaitement	Grossesse Allaitement
Interactions	diminution absorption intestinale de nombreux médicaments si prise simultanée À prendre 1 h 30 avant ou 3 h après tout autre médicament +++	Antivitamines K : augmente leur action Nécessité de diminuer a posologie de 25 à 30 % Gemfibrozil : interférences +++ avec la pharmacocinétique de	Risque d'interactions médicamenteuses avec des molécules métabolisées par CYP 3A4 (sauf avec pravastatine et rosuvastatine) Perturbation de la	Ciclosporine

		nombreuses molécules	pharmaco-cinétique des immuno-suppresseurs (moindre avec pravastatine et rosuvastatine)	
Association possible	Synergique avec tous les hypocholestérolémiants	Non recommandée avec les statines	Non recommandées avec les fibrates Proposées avec : ézetimibe, colestyramine, niacine	Statines Colestyramine
Niveau de preuve (= études sur lesquelles l'efficacité repose)	+ : LRCPTT	+ Lipur®: HHS, VAHIT +/- fenofibrate : FIELD - bezafibrate : BIP, LEADER	+++ 4S, HPS, CARE, WOSCPS, PROPER, LIPS, TNT, SPARCL	en cours
Coût journalier de traitement Posologie standard AMM	1,12 euro	0,4 euro	1-1,5 euro	1,6 euro

PPAR : *peroxisome proliferator-activated receptor* ; AGL : acides gras libres ; Lp(a) : lipoprotéine (a) ; CPK : créatine phosphokinase

VII.6 PRINCIPES DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES

1. Introduction du traitement

À titre d'information, les niveaux de preuve sont résumés dans le tableau 9.III et la chronologie des essais cliniques majeurs est présentée dans le tableau 9.IV : prévention primaire, si le LDL-cholestérol reste élevé après 3 à 6 mois au minimum de diététique bien conduite, et prévention secondaire, avec prise médicamenteuse d'emblée, après une complication ischémique ou en cas de risque équivalent.

Tableau 9.IV. Résumé des caractéristiques des principaux essais cliniques par hypolipidémiant

Principaux essais d'intervention	Revue et année de publication	Molécule	Famille	Diminution du LDLc	Situation clinique	Principales enseignements
----------------------------------	-------------------------------	----------	---------	--------------------	--------------------	---------------------------

CDP	JAMA 1975	Niacine (immédiate)	Niacine			Diminu morbid cardiov
LRCPTT	JAMA 1984	Colestyramine 14 g	Colestyramine	10 %	Prévention primaire Hypercholestérolémies franches	Diminu morbi-r cardiov
HHS	NEJM 1987	Gemfibrozil 1,2 g	Fibrate	11 %	Prévention primaire Hyperlipidémie mixte	Diminu morbi-r cardiov
VA-HIT	NEJM 1999	Gemfibrozil 1,2 g	Fibrate	0 %	Prévention secondaire Diabète de type 2 Hypertriglycéridémies	Diminu morbi-r cardiov
BIP	Circulation 2000	Bezafibrate	Fibrate	6,5 %	Prévention secondaire Hyperlipidémie mixte	Pas de r significa morbi-r cardiov
FIELD	Lancet 2005	Fenofibrate 200 mg	Fibrate	6 %	Prévention primaire et secondaire Diabète de type 2 Absence de dyslipidémie	Pas de r significa morbi-r cardiov
4S	NEJM 1994	Simvastatine 40 mg	Statine	35 %	Prévention secondaire Hypercholestérolémies	Diminu significa morbi-r cardiov
WOSCOPS	NEJM 1995	Pravastatine 40 mg	Statine	26 %	Prévention primaire Hypercholestérolémies	Diminu significa morbi-r cardiov
CARE	NEJM 1996	Pravastatine 40 mg	Statine	28 %	Prévention secondaire Normo-cholestérolémie	Diminu significa morbi-r cardiov
LIPID	NEJM 1998	Pravastatine 40 mg	Statine	25 %	Prévention secondaire Normo-cholestérolémies	Diminu significa

						morbi-m cardiov
HPS	Lancet 2002	Simvastatine 40 mg	Statine	31 %	Prévention primaire et secondaire Population générale et 5 000 diabétiques	Diminu significa morbi-m cardiov
LIPS	JAMA 2002	Fluvastatine 80 mg	Statine	?	Prévention cardiovasculaire après angioplastie coronaire Sujets normo- cholestérolémiques	Diminu significa morbi-m cardiov

Suite du Tableau 9.IV.

Principaux essais d'intervention	Revue et année de publication	Molécule	Famille	Diminution du LDLc	Situation clinique	Principaux enseignements
PROSPER	Lancet 2002	Pravastatine 40 mg	Statine	34 %	Prévention primaire et secondaire chez le sujet âgé Sujets normo- cholestérolémiques	Diminution significative de l morbi-mortalité cardiovasculaire
ALLHAT	JAMA 2002	Pravastatine 40 mg	Statine	28 %	Prévention primaire chez l'hypertendu Sujets normo- cholestérolémiques Étude ouverte contaminée	Pas de diminutio significative de l morbi-mortalité cardiovasculaire
PROVE IT	NEJM 2004	Pravastatine 40 mg <i>vs</i> Atorvastatine 80 mg	Statine	30 %	Prévention secondaire Intensification Sujets normo- cholestérolémiques à l'inclusion	Diminution significative de l morbi-mortalité cardiovasculaire
ASCOT	Lancet 2003	Atorvastatine 10 mg	Statine	35 %	Prévention primaire chez l'hypertendu normo- cholestérolémique	Diminution significative de l morbi-mortalité cardiovasculaire
CARDS	Lancet 2004	Atorvastatine 10 mg <i>vs</i> placebo	Statine	35 %	Prévention secondaire chez le diabétique de type 2 normo-cholestérolémique	Diminution significative de l morbi-mortalité

						cardiovasculaire
TNT	NEJM 2005	Atorvastatine 10 mg <i>vs</i> Atorvastatine 80 mg	Statine	33 %	Prévention secondaire Pas de syndrome coronarien Intensification Sujets hypocholestérolémiques à l'inclusion	Diminution significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire
4D	NEJM 2005	Atorvastatine 80 mg <i>vs</i> placebo	Statine	42 %	Prévention primo-secondaire chez l'insuffisant rénal dialysé, diabétique de type 2, hypertriglycéridémique	Pas de diminution significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire
IDEAL	JAMA 2005	Simvastatine 20 mg <i>vs</i> Atorvastatine 80 mg	Statine	20 %	Prévention secondaire Sujets normo-cholestérolémiques	Diminution significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire
SPARCL	NEJM 2006	Atorvastatine 80 mg <i>vs</i> placebo	Statine	30 %	Prévention secondaire post- AVC Sujets normo- cholestérolémiques à l'inclusion	Diminution des récidives d'AVC fatals Diminution de la morbi- mortalité coronarienne

2. Objectifs lipidiques

Les cibles thérapeutiques, en termes de LDL-cholestérol, dépendent du nombre de facteurs de risque présents (figure 9.5, tableaux 9.V et 9.VI).

Ces objectifs thérapeutiques ne s'appliquent pas nécessairement à l'hypercholestérolémie familiale : en effet, le risque vasculaire élevé de cette pathologie et la précocité de l'hypercholestérolémie peuvent justifier un traitement plus précoce.

La cible ultime d'un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L correspond à des patients à très haut risque cardiovasculaire, en prévention secondaire ou à risque équivalent (tableau 9.VI).

Figure 9.5

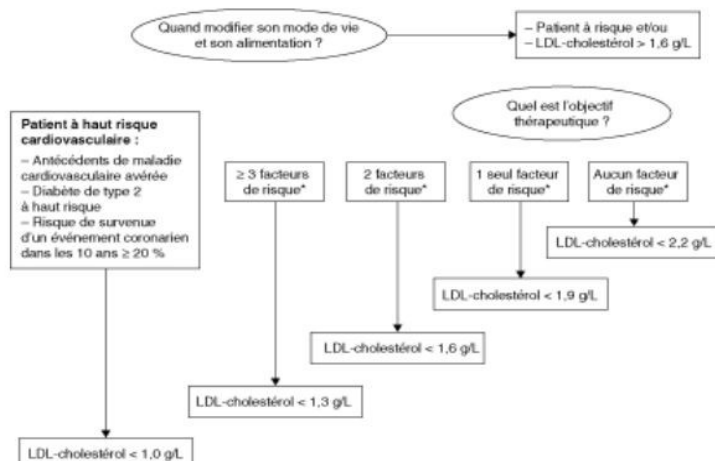


Tableau 9.V. Facteurs de risque à prendre en compte dans le choix thérapeutique selon les valeurs de LDLc

Facteurs de risque	
Âge	Homme de 50 ans ou plus Femme de 60 ans ou plus, ou ménopausée
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce	Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père, ou chez un parent du premier degré de sexe masculin Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère, ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme actuel*	
Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée	Se reporter aux recommandations spécifiques
Diabète sucré traité ou non traité	Se reporter aux recommandations spécifiques
HDLc inférieur à 0,40 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe	Exemple : une femme de 60 ans ayant un taux de HDLc égal à 0,70 g/L (1,80 mmol/L) est considérée comme sans facteur de risque
Facteur protecteur	
HDLc supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mmol/L)	Soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque
* ou tabagisme arrêté depuis moins de 3 ans.	

a. Choix des molécules

Hypercholestérolémie et hypercholestérolémie pure ou mixte

Les statines représentent le traitement de première ligne ; elles sont systématiquement privilégiées par rapport aux fibrates, y compris en cas d'hyperlipidémie mixte.

En seconde ligne, viennent :

- en cas d'intolérance, ezetimibe et/ou colestyramine et/ou fibrates et/ou acide nicotinique ;
- en cas d'hyperlipidémie mixte, les statines sont systématiquement privilégiées par rapport aux fibrates.

Hypertriglycéridémie pure

Les seuils d'intervention thérapeutique sont les suivants :

- si TG > 2 g/L, traitement diététique ;
- si TG < 4 g/L et risque cardiovasculaire cependant élevé, privilégier une statine (leur niveau de preuve est désormais supérieur à celui des fibrates lors des hypertriglycéridémies modérées) ;
- si TG > 4 g/L et risque CV élevé, traitement médicamenteux par fibrate ou à défaut acide nicotinique, complété éventuellement par AG oméga-3 ;
- l'indication des fibrates se restreint aux hypertriglycéridémies exclusives avec une HDLc abaissée et un risque cardiovasculaire élevé ; cependant, le seul fibrate ayant démontré un bénéfice en prévention cardiovasculaire de façon probante est le gemfibrozil (Lipur®), qui comporte des interactions pharmacocinétiques multiples.

Tableau 9.VI. Définition des patients à haut risque CV en prévention secondaire, ou à risque équivalent

Les patients ayant des antécédents
- de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté) - de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique)
Les patients ayant un diabète de type 2 (sans antécédent coronarien, ni cérébrovasculaire) avec un haut risque cardiovasculaire défini par
- une atteinte rénale (protéinurie supérieure à 300 mg/j ou clairance de la créatinine

estimée par la formule de Cockcroft < 60 mL/min) – ou au moins deux des facteurs de risque cardiovasculaires suivants :

1. âge supérieur ou égal à 65 ans
2. hérédité familiale cardiovasculaire précoce (< 50 ans)
3. tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 5 ans
4. hypertension artérielle non contrôlée (PAS > 140 mmHg ou PAD > 80 mmHg)
5. HDL $< 0,40$ g/L (1 mmol/L)
6. microalbuminurie (> 30 mg/j)

Les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans

IDM : infarctus du myocarde ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

La colestyramine majore les hypertriglycéridémies.

b. Principes d'adaptation du traitement

L'habitude est de commencer les hypolipémiants par une posologie faible et de l'augmenter ultérieurement en fonction de l'efficacité de la tolérance, jusqu'à l'obtention d'un taux de LDL inférieur à la valeur cible.

L'utilisation de fortes doses, voire d'associations d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas, après avis spécialisé, en veillant à la tolérance et à l'observance du traitement.

Pour certains patients en prévention secondaire coronaire, il peut se discuter de viser un objectif de LDL-cholestérol encore inférieur à 1 g/L. Le rapport bénéfice/risque de cette stratégie intensive reste débattu.

Surveillance de l'efficacité du traitement hypolipidémiant

Bilan lipidique 2 à 3 mois après la mise en route du traitement afin de vérifier que les objectifs lipidiques sont atteints.

Informez le patient de ces objectifs :

- si les objectifs thérapeutiques sont atteints, le bilan lipidique est réalisé 1 à 2 fois/an ;
- si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, modification de la thérapeutique et bilan lipidique de contrôle 2 mois plus tard, jusqu'à l'obtention des objectifs thérapeutiques.

Surveillance de la tolérance du traitement hypolipidémiant

Tolérance clinique : douleurs musculaires en particulier.

Tolérance biologique :

- dosage des transaminases dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement
- dosage des CPK, seulement en cas de myalgies et/ou de situation à risque majoré (associations médicamenteuses, comorbidités, antécédent d'intolérance).

VII.7 MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

1. Stratégie thérapeutique

Elle dépend de l'intensité de la pression artérielle, de son retentissement et du risque cardiovasculaire global.

2. Choix des classes d'antihypertenseurs

Les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré une efficacité en prévention cardiovasculaire peuvent être proposées en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non compliqué (figure 9.6).

Les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré une efficacité en prévention cardiovasculaire sont :

- les diurétiques ;
- les bêtabloquants ;
- les inhibiteurs calciques, notamment les dihydropyridines ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII).

Il est recommandé, lors de la mise en route d'un traitement par IEC ou ARAII, de contrôler la kaliémie et la créatininémie dans un délai de 7 à 15 jours après le début du traitement.

Une monoprise quotidienne doit être privilégiée pour favoriser l'observance.

Il est recommandé de débiter par une monothérapie mais une association fixe ayant l'AMM en première intention peut également être proposée (figure 9.7).

En deuxième intention, une bithérapie sera instaurée dans un délai d'au moins quatre semaines en cas de réponse tensionnelle insuffisante (figure 9.8a). Le traitement est mis en place d'emblée en situation de prévention secondaire (figure 9.8b).

Il n'existe pas de démonstration probante de l'efficacité en prévention cardiovasculaire pour les molécules suivantes :

- les alphabloquants, avec un moindre effet préventif que les diurétiques thiazidiques ;
- les antihypertenseurs centraux (absence d'essai d'intervention à grande échelle).

Fig. 9.6. Stratégie du traitement des HTA en prévention primaire

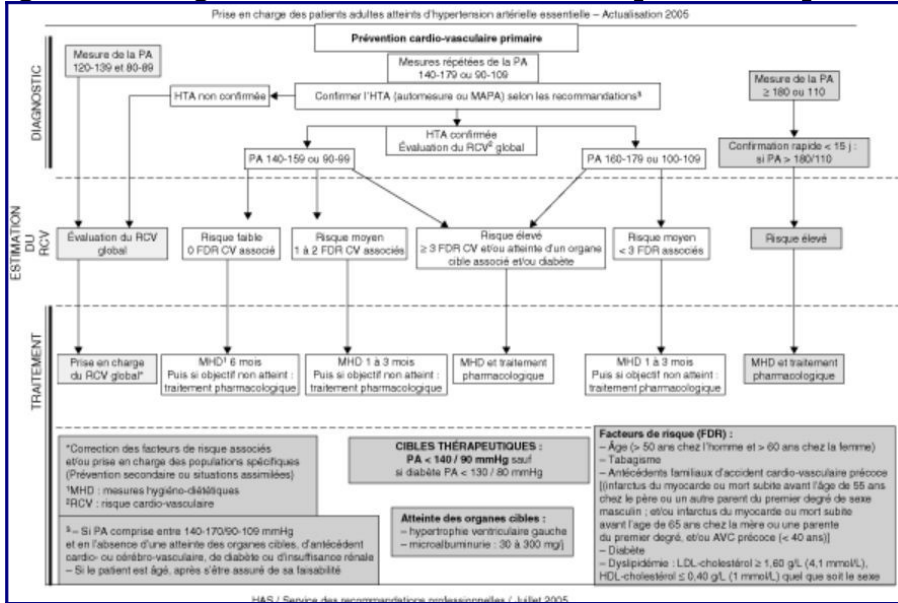


Fig. 9.7. Synergies additives lors du traitement de l'HTA

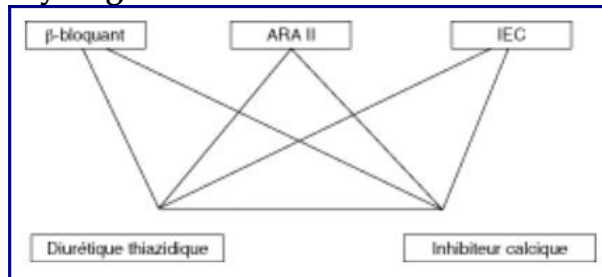
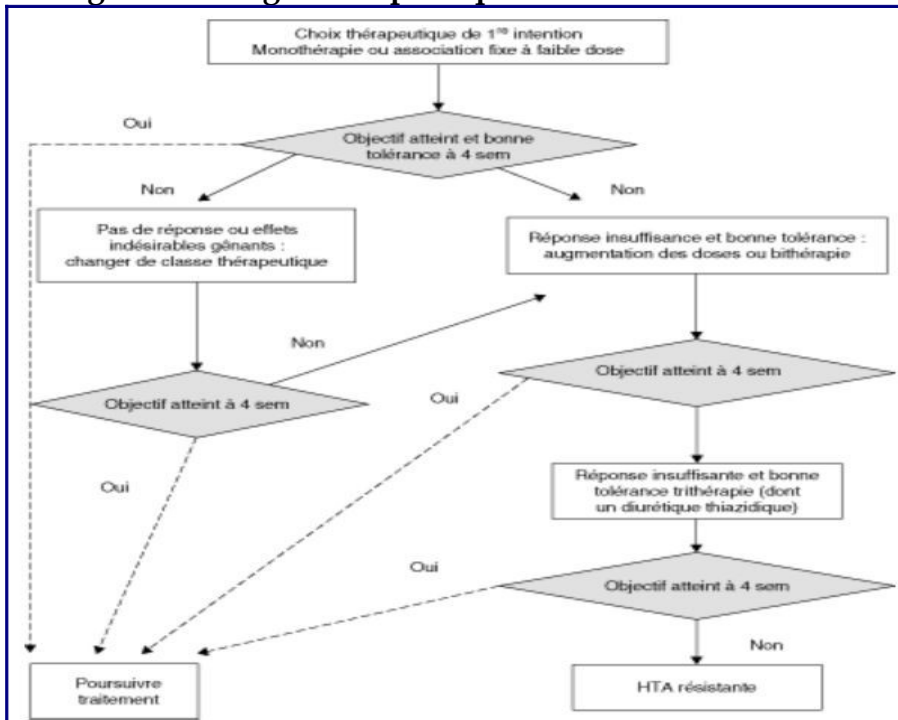
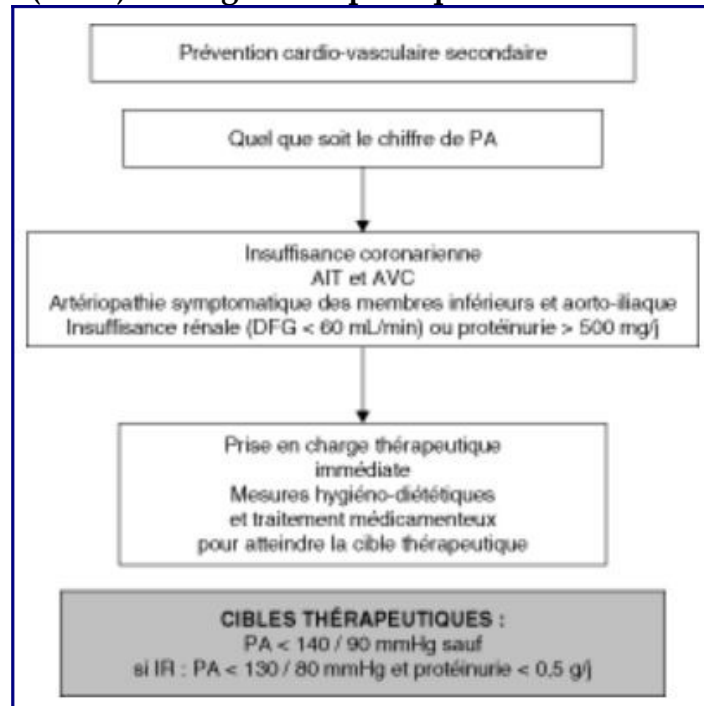


Fig. 9.8. Stratégie thérapeutique de deuxième intention



a – Stratégie thérapeutique

Fig. 9.8. (Suite) Stratégie thérapeutique de deuxième intention



b – Stratégie du traitement des HTA en prévention secondaire.

3. Objectifs tensionnels

a. Selon les recommandations de l'AFSSAPS-HAS

Pour tout hypertendu, TA < 140/90 mmHg.

Pour tout sujet âgé (PA systolique), TA < 150 mmHg.

En cas d'insuffisance rénale, protéinurie > 0,5 g/j, TA < 130/80, voire 125/75 mmHg en cas de diabète (faisabilité aléatoire).

b. Stratégie de prise en charge en fonction des comorbidités

Les facteurs pris en compte sont : le vieillissement, l'HVG, l'insuffisance coronaire, l'artériopathie des membres inférieurs (cf. les enseignements spécifiques correspondants).

VII.8 7.8 - ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

1. Prévention secondaire

Indication systématique, sauf contre-indications absolues.

L'association clopidogrel-aspirine doit être systématique pendant le mois suivant la mise en place d'un stent, et pendant l'année suivant l'implantation d'un stent actif.

Risque important d'accident thrombotique dans les 10 jours suivant la suspension de la double association.

Pas d'interruption de l'association aspirine-clopidogrel sans concertation multidisciplinaire préalable.

L'association aspirine-clopidogrel n'a pas montré de supériorité par rapport au clopidogrel seul en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux.

2. Prévention primaire

Chez le diabétique, ou chez l'hypertendu, l'utilisation systématique des antiagrégants en prévention primaire est l'objet de controverses. Le rapport risque/bénéfice de l'aspirine à faible dose n'a pas été formellement établi dans ces situations.

Le clopidogrel a montré une efficacité supérieure à l'aspirine à faible dose dans la prévention cardiovasculaire chez les malades présentant une AOMI avérée, et chez les diabétiques.

Par rapport à l'aspirine, le clopidogrel comporte une moindre toxicité gastrique et un risque hémorragique similaire.

L'association aspirine - clopidogrel n'a pas montré de supériorité versus l'aspirine en prévention primaire chez des malades asymptomatiques.

VII.9 PRISE EN CHARGE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE LORS DU DIABÈTE

Cf. chapitre 13