

- Lab:
- Pour déterminer le risque cardiovasculaire, les échantillons peuvent être prélevés sur des personnes à jeun ou non à jeun (pronostiquement égales) [Circulation 2014;130:546]. Mais chez les diabétiques et en cas d'hypertriglycéridémie, lorsque les patients ne sont pas à jeun, on mesure des taux de LDL faussement bas. [Schweiz Med Forum 2018;18:973]:
 - Bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides)
 - Lp(a) et ApoB → cf. commentaire sous «Att.» p. 82 point 1.
 - Glycémie à jeun et/ou HbA1c, ASAT, ALAT, GGT, CK, créatinine, TSH
 - Status urinaire (si protéinurie, penser à un syndrome néphrotique)
 - Avis d'un spécialiste des lipides: chercher des mutations génétiques (gène du récepteur LDL, gène ApoB, gène PCSK9)
 - Contrôles de laboratoire après avoir initié un traitement hypolipémiant (profil lipidique, CK, ALAT).

Étio: A. Dyslipidémie polygénique et environnementale (forme la plus fréquente)

B. Dyslipidémie secondaire:

- Élévation des LDL:
 - Hypothyroïdie
 - Hépatopathies cholestatiques
 - Anorexie nerveuse
 - Syndrome néphrotique
 - Grossesse
- Hypertriglycéridémie:
 - Alcool
 - Diabète mellitus de type 2 (DMT2)
 - Obésité
 - Insuffisance rénale chronique
 - Médicaments: immunosuppresseurs (ex: corticoïdes, Tacrolimus, Sirolimus, Évérolimus, Ciclosporine), oestrogènes, diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, Clozapine, Olanzapine, rétinoïdes, antiprotéases (ex: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir)

- Diminution des HDL: diabète mellitus de type 2, obésité, tabagisme

C. Dyslipidémies familiales [Eur Heart J 2020;41:149]

- Hyperlipidémie familiale combinée
- Hypercholestérolémie familiale (HF):
 - HF hétérozygote (0.5 % de la population):
 - www.agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-hf-du-ssla-score-dlcn

| Dutch Lipid Clinic Network Score | Points |
|---|-----------------------------|
| Anamnèse familiale (max. 2 points) | |
| • Parent du 1° avec maladie coronarienne précoce (♂ < 55 ans; ♀ < 60 ans) ou: | 1 |
| • Parent du 1° avec LDL > 5 mmol/L (> 95. percentile) | |
| • Parent du 1° avec xanthomes tendineux ou arc lipoïde (gérontoxon) ou: | 2 |
| • Enfants < 18 ans avec des LDL > 95. percentile selon l'âge, le sexe et l'ethnie | |
| Anamnèse personnelle (max. 2 points) | |
| • Patient avec maladie coronarienne précoce (♂ < 55 ans; ♀ < 60 ans) | 2 |
| • et/ou maladie vasculaire périphérique ou cérébrale précoce (♂ < 55 ans; ♀ < 60 ans) | 1 |
| Status et examen paracliniques (max. 8 points) | |
| • Arc lipoïde (gérontoxon) < 45 ans | 4 |
| • Xanthomes tendineux | 6 |
| • Taux sérique de LDL (avant un traitement hypolipémiant): | |
| ◦ ≥ 8.5 mmol/L | 8 |
| ◦ 6.5-8.4 mmol/L | 5 |
| ◦ 5.0-6.4 mmol/L | 3 |
| ◦ 4.0-4.9 mmol/L | 1 |
| • Analyse génétique moléculaire (gènes: R-LDLR, ApoB, PCSK9) | 8 |
| Interprétation: | |
| > 8 points: HF certaine | 3-5 points: HF possible |
| 6-8 points: HF probable | < 3 points: HF peu probable |

Tableau 1: Dutch Lipid Clinic Network Score. [Adapté selon: OMS 1998]

ApoB Apolipoprotéine B; HF Hypercholestérolémie familiale; PCSK9 Proprotéine convertase subtilisine kexin 9; R-LDL Récepteur Low Density Lipoprotein

- HF homozygote (prévalence: 1/1'000'000, donc env. 1000x plus rare que la forme hétérozygote, mais nettement plus grave)
- Dysbétalipoprotéïnémie familiale
- Manque familial en lipoprotéïnase (syndrome d'hyperchylomicronémie familial)

Clas: A. Classification des dyslipidémies selon Fredrickson:

| Phénotype | Lipoprotéine ↑ | Cholestérol plasmatique | Triglycérides plasmatiques | Athérogénicité | %-age de l'hyperlipidémie |
|----------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|---------------------------|
| I | Chylomicrons | normal/ ↑ | ↑↑↑↑ | rare | < 1 % |
| II: IIa | LDL | ↑↑ | normale | +++ | 10 % |
| IIb | LDL et VLDL | ↑↑ | ↑↑ | +++ | 40 % |
| III | IDL | ↑↑ | ↑↑↑ | +++ | < 1 % |
| IV | VLDL | normal/ ↑ | ↑↑ | + | 45 % |
| V | VLDL et chylomicrons | ↑-↑↑ | ↑↑↑↑↑ | + | 5 % |

Tableau 1: Classification des dyslipidémies selon Fredrickson. [Ann Intern Med 1971;75:471]
IDL Intermediate-density lipoprotein; LDL Low-density lipoprotein; VLDL Very low-density lipoprotein

B. Classification des dyslipidémies selon Fredrickson, version simplifiée:

- Hypercholestérolémie pure (LDL > 1.8 mmol/L)
- Hypertriglycéridémie pure (triglycérides > 5 mmol/L)
- Hyperlipidémie mixte (LDL > 1.8 mmol/L et triglycérides > 5 mmol/L)

Att: 1. Dépistage d'une dyslipidémie [Eur Heart J 2020;41:131]:

- Indication: hommes > 40 ans; femmes > 50 ans ou après la ménopause
- Les paramètres suivants sont proposés pour le dépistage:
 - Cholestérol total (permet de calculer le SCORE → p. xxx illustration 1)
 - HDL, LDL, triglycérides (TG)
 - Non-HDL (cholestérol total - HDL); représentant la totalité des lipoprotéines athérogènes
 - Au cas par cas → Apolipoprotéine B (ApoB):
 - ◇ Le dosage de l'ApoB est surtout indiqué dans les situations où on sous-estime l'athérogénicité des taux des LDL, par exemple en cas de:
 - Taux élevés des triglycérides
 - Taux très bas des LDL
 - Diabète mellitus
 - Obésité
 - Syndrome métabolique
 - ◇ On peut doser l'ApoB alternativement aux LDL dans les situations suivantes:
 - Comme dépistage primaire d'une dyslipidémie
 - Pour poser le diagnostic de dyslipidémie
 - Pour le suivi/contrôle d'un traitement hypolipémiant.
 - Au cas par cas → Lipoprotéine Lp(a):
 - ◇ Le taux de la Lp(a) est influencé génétiquement et devrait être déterminé au moins 1x chez tous les adultes présentant un risque cardiovasculaire élevé, parce que les taux élevés de Lp(a) (> 430 nmol/L) sont associés avec un haut risque athérosclérotique et cardiovasculaire à vie. L'attitude thérapeutique reste controversée. Mais l'AHA/ACC recommande d'utiliser une statine chez des personnes entre 40-75 ans qui ont un taux de Lp(a) ≥ 125 nmol/L. [Circulation 2019; 139:e1046]
 - ◇ Le dosage de la Lp(a) est recommandé chez les personnes suivantes:
 - Anamnèse familiale positive de maladie cardiovasculaire précoce
 - Personnes à risque «modéré» et «élevé» par rapport à la stratification de risque indiquée dans le tableau 3 p. xxx
 - ◇ Le taux de la Lp(a) n'est pas lié à l'hypercholestérolémie familiale.

2. Dépistage génétique → avis d'un spécialiste de lipides

3. Stratification de risque de mortalité cardiovasculaire selon les différents pays:

• Pays à bas risque:

Suisse, Belgique, Danemark, Allemagne, Angleterre, Finlande, France, Grèce, Groenland, Irlande, Israël, Italie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Autriche, Portugal, Suède, Slovaquie, Espagne, Chypre

• Pays à haut risque:

Albanie, Algérie, Arménie, Bosnie-Herzégovine, Estonie, Croatie, Lettonie, Liban, Lituanie, Libye, Maroc, Monténégro, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovaquie, République tchèque, Tunisie, Turquie, Hongrie

BOX 1: Stratification de risque de mortalité cardiovasculaire selon les différents pays. [Eur Heart J 2020; 11:124]

4. Déterminer le SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation):
 → https://www.kardiolab.ch/MONICA-PROCAM3_RA1.html

| SCORE Systematic Coronary Risk Estimation: Risque cardiovasculaire fatal/10 ans (valable pour la Suisse et autres pays à bas risque)* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|---|---|----------|----|----|-------------|----|--------|----|---------|----|-----|----|----|----|----|-----|----|-----|
| Femmes | | | | | | | Hommes | | | | | | | | | | | | | |
| Non fumeuses | | | | Fumeuses | | | Non fumeurs | | | | Fumeurs | | | | | | | | | |
| Cholestérol total [mmol/L] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TAS | 4 | 5 | 6 | 7 | 4 | 5 | 6 | 7 | 4 | 5 | 6 | 7 | TAS | | | | | | | |
| 180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 40 ans | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 180 | | |
| | 160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 160 |
| | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 140 |
| | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 120 |
| 180 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 50 ans | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 | 180 | | |
| | 160 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | | 4 | 160 |
| | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | | 3 | 140 |
| | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 120 |
| 180 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 55 ans | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 180 | | |
| | 160 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | | 3 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | | 6 | 160 |
| | 140 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | | 4 | 140 |
| | 120 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | | 3 | 120 |
| 180 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 | 60 ans | 5 | 6 | 7 | 8 | 8 | 10 | 11 | 13 | 180 | | |
| | 160 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 7 | 8 | | 9 | 160 |
| | 140 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | | 7 | 140 |
| | 120 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | | 5 | 120 |
| 180 | 4 | 4 | 5 | 5 | 7 | 7 | 8 | 9 | 65 ans | 8 | 9 | 10 | 12 | 12 | 14 | 16 | 18 | 180 | | |
| | 160 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 6 | | 7 | 6 | 7 | 8 | 9 | 9 | 11 | 12 | | 14 | 160 |
| | 140 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | | 5 | 5 | 5 | 6 | 7 | 7 | 8 | 9 | | 11 | 140 |
| | 120 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | | 4 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 7 | | 8 | 120 |
| 180 | 7 | 8 | 8 | 9 | 11 | 11 | 12 | 13 | 70 ans | 12 | 14 | 15 | 17 | 18 | 20 | 22 | 24 | 180 | | |
| | 160 | 6 | 6 | 7 | 7 | 9 | 9 | 10 | | 11 | 10 | 11 | 13 | 14 | 15 | 16 | 18 | | 20 | 160 |
| | 140 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | 8 | 8 | | 9 | 8 | 9 | 10 | 12 | 12 | 13 | 15 | | 17 | 140 |
| | 120 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | | 7 | 7 | 8 | 9 | 10 | 10 | 11 | 12 | | 14 | 120 |

Illustration 1: SCORE pour les pays à bas risque de mortalité cardiovasculaire [Adapté selon: Eur Heart J 2020;11:123]

TAS Pression artérielle systolique (en mmHg); SCORE Systematic Coronary Risk Estimation

* Liste des pays à bas risque → BOX 1 p. xxx

Interprétation du SCORE (risque de mortalité cardiovasculaire/10 ans):

- < 3 % (bas risque)
- 3-4 % (risque modéré)
- 5-9 % (haut risque)
- ≥ 10 % (très haut risque)

INFO: Alternativement au SCORE, on peut aussi déterminer le PROCAM-GSLA. Ce dernier calcul le risque d'événement coronarien aigu/10 ans. Le PROCAM-GSLA est illustré à la page xxx → <https://www.agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-de-risque-du-gsla>

5. Stratification de risque cardiovasculaire:

| Risque CV | Critères | LDL-cible [†] |
|-------------------------|--|------------------------------------|
| Très haut risque | Présence de ≥ 1 critère: 1. Évidence claire (clinique ou par imagerie) de la présence d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique: - Syndrome coronarien aigu anamnestique - Syndrome coronarien chronique (angor stable) - St. post revascularisation coronarienne (ICP, PC, autres interventions de revascularisation artérielle) - AVC/AIT - Maladie vasculaire artérielle périphérique - Imagerie formelle (explicite): ◦ Coronarographie ou angio-CT: plaques significatives des coronaires (2 coronaires avec > 50 % de sténose) ou: ◦ US carotidien montrant des plaques significatives 2. Diabète mellitus avec: - Atteinte d'organe cible* ou ≥ 3 facteurs de risque majeurs [§] ou - Début précoce d'un DMT1 avec durée du DM > 20 ans 3. Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1.73 m ²) 4. SCORE ≥ 10 %** 5. Hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou un autre facteur de risque majeur [§] | < 1.4 mmol/L et ≥ 50 % LDL ↓ |
| Haut risque | • Facteur de risque isolé fortement exprimé, notamment: - Cholestérol total > 8 mmol/L; LDL > 4.9 mmol/L - Pression artérielle ≥ 180/110 mmHg • Hypercholestérolémie familiale sans autre facteur de risque majeur [§] • Diabète mellitus sans atteinte d'organe cible* avec: - Durée du diabète ≥ 10 ans ou - Autre facteur de risque supplémentaire • Insuffisance rénale modérée (DFG 30-59 mL/min/1.73 m ²) • SCORE ≥ 5 % et < 10 %** | < 1.8 mmol/L et ≥ 50 % LDL ↓ |
| Risque modéré | • Patient diabétique jeune (DMT1 < 35 ans; DMT2 < 50 ans) avec une durée du diabète < 10 ans sans autre facteur de risque. • SCORE ≥ 1 % et < 5 %** | < 2.6 mmol/L |
| Bas risque | • SCORE < 1 %** | < 3.0 mmol/L [‡] |

Tableau 3: Stratification de risque cardiovasculaire [Adapté selon: Eur Heart J 2020;41:125 et 133]

AIT Accident ischémique transitoire; AVC Accident vasculaire cérébral; CV Cardiovasculaire; DFG Débit de filtration glomérulaire; DMT1 Diabète mellitus type 1; DMT2 Diabète mellitus type 2; ICP Intervention coronarienne percutanée; PAC Pontage aorto-coronarien; SCORE Systematic coronary risk estimation; TG Triglycérides

* Atteinte d'organe cible signifie: microalbuminurie, rétinopathie ou neuropathie

** SCORE (risque de mortalité cardiovasculaire/10 ans) → illustration 1 p. xxx

† Voir détails du LDL-cible → tableau 4 ci-dessous

§ Tabac, surpoids/obésité, hypertension artérielle, diabète mellitus, hyperlipidémie.

‡ Cette valeur cible ne concerne que les patients avec une hypercholestérolémie familiale (HF). Afin d'éviter un surtraitement, il faut être certain du diagnostic d'HF (incl. anamnèse familiale et examen clinique détaillés, notamment à la recherche d'un arc lipoïde (gérontoxon) et des xanthomes tendineux très spécifiques pour une HF) [Schweiz Med Forum 2018;18:973].

6. LDL-cible en rapport avec la stratification de risque cardiovasculaire:

| Groupe à risque cardiovasculaire | R/E | LDL-cible** |
|-------------------------------------|---------|---|
| Très haut risque** | | |
| • Prévention secondaire | IA | < 1.4 mmol/L et ≥ 50 % LDL ↓ [†] |
| • Prévention primaire: sans/avec HF | IC/IIaC | |
| Haut risque** | IA | < 1.8 mmol/L et ≥ 50 % LDL ↓ [†] |
| Risque modéré** | IIaA | < 2.6 mmol/L |
| Bas risque** | IIbA | < 3.0 mmol/L [‡] |

Tableau 4: LDL-cible [Adapté selon: Eur Heart J 2020;41:132]

HF Hypercholestérolémie familiale; R/E Classe de recommandation (I-III) et niveau d'évidence (A-C)

** Stratification de risque cardiovasculaire → illustration 1 p. xxx

† Il s'agit de la valeur initiale (sans traitement au préalable). Chez des patients sous hypolipémiant, il faut estimer la valeur de base (sans traitement) en rajoutant la moyenne de la réduction du taux des LDL grâce à l'hypolipémiant en question.

‡ Commentaire concernant la valeur LDL-cible, voir note de bas de page «‡» du tableau 3 ci-dessus

7. Valeurs de laboratoires cibles secondaires (la stratification de risque concerne le tableau 3 p. 84):
- Non-HDL pour: ● Patients à très haut risque: < 2.2 mmol/L; ● Patients à haut risque: < 2.6 mmol/L; ● Patients à risque modéré < 3.4 mmol/L
 - ApoB pour: ● Patients à très haut risque: < 65 mg/dL; ● Patients à haut risque: < 80 mg/dL; ● Patients à risque modéré: < 100 mg/dL
 - Triglycérides: il n'y a pas réellement de valeur cible. Des valeurs < 1.7 mmol/L s'accompagnent d'un faible risque.
 - HbA1c < 7 %
8. Contrôles de laboratoire sous traitement hypolipémiant: [Adapté selon: Eur Heart J 2020;41:163]
- a) Contrôle du profil lipidique:
- Avant de commencer le traitement avec un agent hypolipémiant, le profil lipidique (cholestérol total, HDL, LDL, TG) doit être déterminé 2x dans un délai de 1-12 sem.
 - Après le début du traitement, le premier suivi doit être effectué après 8 sem (l'effet hypolipémiant survient dans les 6-8 sem). Ensuite, aux 8 sem jusqu'à ce que la valeur cible des LDL soit atteinte. Puis 1x/an (sauf si intolérance médicamenteuse).
- b) Contrôle des enzymes hépatiques → ALAT:
- Doser l'ALAT avant de commencer le traitement hypolipémiant.
 - Monitoring:
 - Patients sous statine: 1x après 8-12 sem (ou, si suspect, après ↑ de la posologie). Puis uniquement en présence de signes cliniques d'atteinte hépatique.
 - Patients sous fibrates: pendant toute la durée du traitement, un contrôle ALAT est recommandé (la 1^{ère} fois après 8-12 sem, puis par exemple 1x/an et plus fréquemment en cas de signes cliniques d'atteinte hépatique).
 - Que faut-il faire lorsque l'ALAT augmente?
 - Si ALAT ↑ < 3x N: continuer la même posologie de l'hypolipémiant et reconstrôler après 4-6 sem.
 - Si ALAT ↑ ≥ 3x N: Arrêtez ou diminuez la dose de l'hypolipémiant et reconstrôler l'ALAT après 4-6 sem. Si l'hypolipémiant est arrêté, il peut être soigneusement réintroduit après la normalisation des ALAT (sous contrôle régulier de l'ALAT). Si l'ALAT reste élevé, chercher la cause.
- c) Contrôle des enzymes musculaires → CK:
- Les CK doivent être dosées avant de commencer le traitement hypolipémiant. Si la valeur basale est > 4x N, l'hypolipémiant ne doit pas être administré (contrôler l'évolution des CK).
 - Le monitoring des CK n'est indiqué que chez les personnes qui ont des myalgies et celles qui présentent un risque accru de myopathie, tels que:
 - Âge avancé avec des comorbidités
 - Personnes ayant des antécédents de symptômes musculaires
 - Patients traités par d'autres médicaments pouvant interagir avec l'hypolipémiant (inhibiteurs du CYP3A4)
 - Insuffisance rénale, insuffisance hépatique
 - Athlètes
 - Comment procéder lorsque les CK augmentent?
 - Si CK ↑ < 4x N sans symptômes musculaires: continuer la statine (+ contrôle CK après 4-6 sem). Alternativement: réduction de la dose (ex: ● un jour sur deux ou ● 1-2x/sem ou ● traitement combiné, mais pas «statine + Gemfibrozil» en raison d'un risque accru de myopathie).
 - Si CK ↑ < 4x N avec symptômes musculaires: stopper la statine pour 2-4 sem. En cas d'amélioration, réintroduire la statine à faible dose (+ contrôle des CK). S'il n'y a pas d'amélioration → avis d'un spécialiste des lipides.
 - Si CK ↑ > 10x N: stopper l'hypolipémiant + doser la créatinine sérique, contrôler les CK aux 2 sem.
 - Si CK ↑ 4-10x N:
 - ◊ Asymptomatique: continuer l'hypolipémiant + contrôle des CK aux 2-6 sem.
 - ◊ Symptomatique: arrêter l'hypolipémiant + contrôle des CK aux 2 sem et quand les CK se normalisent, réintroduire l'hypolipémiant (mais avec une dose initiale réduite).
- d) Contrôle de la glycémie → HbA1c:
- Avec le traitement par statines, l'incidence du diabète mellitus augmente. Le contrôle de l'HbA1c est recommandé pour les groupes de personnes suivants:
 - Personnes ayant de hautes doses de statine
 - Personnes présentant un risque accru de diabète mellitus: âge avancé, obésité, syndrome métabolique, signe de résistance à l'insuline (ex: fatigue accrue, performance réduite, troubles de la concentration, vertiges)