

Groupe d'experts



J. Robin Conway, M.D.
Canadian Centre for Research on Diabetes
Smiths Falls, Ontario



Jacques Genest, M.D.
Université McGill
Montréal, Québec



Rafik Habib, M.D.
Centre cardiovasculaire de Laval
Laval, Québec



Lawrence A. Leiter, M.D.
St. Michael's Hospital
University of Toronto
Toronto, Ontario



Mise à jour des lignes directrices canadiennes sur la dyslipidémie

Du nouveau au sujet de la prise en charge de la dyslipidémie au Canada

Depuis la dernière publication des recommandations relatives à la prise en charge et au traitement de la dyslipidémie^{1,2}, de nouvelles données cliniques importantes appuyant une stratégie hypolipémiante plus dynamique chez certains groupes de patients sont maintenant disponibles. Des études récentes menées auprès de sujets présentant une coronaropathie stable ou un syndrome coronarien aigu (SCA) — par exemple, les études TNT (*Treatment to New Targets*)³, IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering*)⁴ et PROVE-IT (*Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy*)⁵ — ont démontré qu'une forte diminution du taux de cholestérol LDL, soit à moins de < 2,0 mmol/L, était associée à une réduction additionnelle du risque cardiovasculaire chez ces personnes très à risque. Ces résultats ont été corroborés par deux études ayant utilisé des critères de substitution, l'étude REVERSAL (*REVERSal of Atherosclerosis with Lipitor*)⁶ et l'étude ASTEROID (*A Study to Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden*)⁷, lesquelles ont toutes deux démontré, au moyen de l'échographie intravasculaire, un ralentissement ou une régression de l'athérosclérose. Le bienfait du traitement dans les groupes de patients présentant un risque vasculaire modéré ou élevé (de 5 à 10 % de la population de l'étude) a également été démontré dans le cadre de l'étude ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*)⁸, et ce, même chez ceux qui ne présentaient pas de dyslipidémie manifeste. À la lumière de ces données, les membres de l'Adult Treatment Panel III (ATP III) du National Cholesterol Education Program (NCEP) ont mis à jour leurs recommandations thérapeutiques en 2004 de manière à établir une valeur cible facultative à la baisse du taux de C-LDL pour les patients présentant un risque vasculaire très élevé⁹.

Mise à jour des recommandations canadiennes relatives à la prise en charge de la dyslipidémie

À la lumière de ces nouvelles données, les lignes directrices canadiennes relatives à la prise en charge de la dyslipidémie ont été mises à jour et récemment publiées par la Société canadienne de cardiologie (SCC)¹⁰ et l'Association canadienne du diabète (ACD)¹¹. La déclaration de la SCC a été rédigée à partir de l'examen de méta-analyses d'études portant sur l'efficacité et l'innocuité des hypolipémiants, ainsi que de la valeur prédictive des facteurs de risque établis et émergents. Les facteurs de risque émergents pourraient jouer un rôle dans le classement des patients présentant un risque modéré avec ceux des catégories de risque élevé ou faible. Parmi ces facteurs de risque, notons : les résultats des analyses de laboratoire du taux d'apo B, de hsCRP, de Lp(a) et d'A1C (chez les patients présentant une hyperglycémie); l'évaluation de la capacité à l'effort au moyen d'exercices au degré de difficulté progressif; un examen non effractif de l'athérosclérose, par exemple, à l'aide de l'indice de pression systolique cheville-bras (PCB) et de l'imagerie de la carotide. Chez les patients présentant un risque élevé, la pharmacothérapie est recommandée immédiatement, en concomitance avec une diète et de l'exercice. Chez ceux présentant le risque le plus élevé, le principal objectif du traitement consiste à atteindre un taux de C-LDL < 2,0 mmol/L. Une fois cette valeur atteinte, on doit cibler un rapport CT/C-HDL < 4,0 en effectuant d'autres modifications au mode de vie ou en ajoutant d'autres hypolipémiants à la pharmacothérapie. La perte pondérale (si nécessaire) et l'augmentation de l'activité physique peuvent accroître les taux de C-HDL d'environ 7 à 10 %. Si, malgré ces modifications au mode de vie, le taux de C-HDL ne s'accroît pas suffisamment, on peut l'élever de 15 à 20 % avec de la niacine, ou de 6 à 10 % avec des fibrates. Notons que les personnes considérées à risque faible ou modéré pourraient en fait être exposées à un risque à vie élevé en présence d'autres comorbidités telles que l'obésité. On sait que la réduction des épisodes de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral (AVC), de même que le rapport coût/efficacité global du traitement, sont proportionnels à la baisse du taux de C-LDL¹². On recommande donc d'envisager une pharmacothérapie chez les patients à risque modéré dont les taux de C-LDL > 3,5 mmol/L, ainsi que chez les patients à faible risque dont les taux > 5,0 mmol/L, tout en visant une réduction d'au moins 40 % du taux de C-LDL en général. Une telle baisse est habituellement possible grâce à l'atorvastatine à 20 mg, à la rosuvastatine à 10 mg, à la simvastatine à 40 mg ou à la lovastatine à 80 mg.

Une étude publiée récemment, qui consistait à vérifier les dossiers de 2 473 patients canadiens atteints de diabète de type 2, a révélé que 55 % de ceux dont le diabète remontait à deux ans présentaient une dyslipidémie. Cette proportion passait à 66 % chez les patients diabétiques depuis ≥ 15 ans¹³. Malgré ces faits, moins de 50 % des patients diabétiques au Canada prennent un hypolipémiant. Ce lourd fardeau de la dyslipidémie chez les patients diabétiques, de même que les données probantes toujours plus nombreuses démontrant les bienfaits de la prise en charge intensive de la dyslipidémie chez les diabétiques, ont motivé la mise à jour des recommandations relatives à la prise en charge de la dyslipidémie publiées par l'Association canadienne du diabète en 2003 dans les Lignes directrices de pratique clinique pour la prévention et la prise en charge du diabète au Canada. Les membres du Comité d'experts sur la dyslipidémie de 2006 ont adopté les mêmes principes méthodologiques basés sur des données probantes que ceux utilisés pour les lignes directrices de 2003 afin de rédiger la mise à jour des recommandations concernant les adultes atteints de diabète. Celles-ci préconisent de nouveau qu'on évalue comme étant élevé le risque d'accident vasculaire chez la majorité des personnes diabétiques, et qu'on traite ces personnes en conséquence. Les valeurs cibles concernant les personnes diabétiques déjà considérées comme présentant un risque modéré d'accident vasculaire ont été éliminées de ces recommandations. Par contre, le taux cible de C-LDL a été revu à la baisse, passant de < 2,5 mmol/L à ≤ 2,0 mmol/L, et constitue à présent le principal objectif de traitement dans la prise en charge de la dyslipidémie. Le traitement de première intention devrait consister en l'administration de statines à des posologies optimales, c'est-à-dire que le choix de la statine et le réglage posologique doivent être appropriés au cas. Si le taux de C-LDL demeure à ≥ 2 mmol/L malgré l'administration de la dose maximale tolérée d'une statine efficace, l'ajout d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol tel que l'ézétimibe devrait être considéré, lequel entraîne habituellement une diminution de 20 % du taux de C-LDL. Une fois le taux cible de

C-LDL obtenu, les médecins peuvent envisager d'autres options thérapeutiques pharmacologiques et ciblant le mode de vie afin d'atteindre le deuxième objectif de traitement, soit un rapport cible CT/C-HDL < 4,0.

Obstacles à l'atteinte de taux cibles inférieurs de C-LDL

Actuellement, l'atteinte du taux de C-LDL recommandé se heurte à un obstacle de taille. Une analyse ayant porté sur 8 182 patients provenant de deux registres prospectifs canadiens (le *Vascular Protection* [VP] et le *Guideline Orientated Approach to Lipid Lowering* [GOALL]¹⁴) a révélé que 78 % des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé (c.-à-d. atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou de diabète établi) prenaient un hypolipémiant. Cependant, seuls 51,2 % d'entre eux avaient atteint le taux cible recommandé de C-LDL < 2,5 mmol/L. Seulement 44,7 % des patients souffrant uniquement de diabète ont atteint le taux cible. Bien que les personnes atteintes à la fois d'une maladie vasculaire et du diabète soient exposées au risque cardiovasculaire le plus élevé, seulement 59 % d'entre elles avaient atteint un taux de C-LDL ≤ 2,5 mmol/L. De même, l'étude CALIPSO (*Canadian Lipid Study-Observational*)¹⁵ ayant porté sur 3 721 patients traités aux statines, a démontré que 68 % des sujets présentaient un risque élevé de coronaropathie. Parmi ces derniers, 36 % n'avaient pas atteint le taux cible de C-LDL qui était alors de < 2,5 mmol/L. Lorsqu'on a appliqué le nouveau taux cible de < 2,0 mmol/L aux résultats, le pourcentage de patients qui n'atteignaient pas le taux cible a grimpé à 70 %.

L'étude ACTFAST¹⁶, ouverte et d'une durée de 12 semaines, a été menée auprès de 2 113 patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et nécessitant un traitement par une statine, dont la dose avait été déterminée d'après un algorithme prédéfini visant à atteindre rapidement les taux cibles de C-LDL. La plupart des patients qui n'avaient jamais pris de statine, soit 81 % d'entre eux, ont atteint les taux cibles de C-LDL grâce à une posologie initiale variable d'atorvastatine, suivie d'un ajustement posologique selon le besoin, tandis que seulement 61 % des patients ayant déjà pris une statine ont atteint leur taux cible. Les patients qui n'avaient pas atteint leur objectif semblaient plus réfractaires à l'atorvastatine en monothérapie ou présentaient davantage d'effets secondaires que les autres sujets, ce qui limitait l'ajustement posologique à la hausse.

Le fait que les taux cibles de C-LDL n'aient pas été atteints par tous les patients s'explique en partie par le peu d'ajustements posologiques. La réticence du patient ou celle du médecin à régler les doses de statine à la hausse pourrait découler de la crainte de l'aggravation de leurs effets indésirables, et ce, bien que le profil d'innocuité de ces médicaments ait fait l'objet d'évaluations rigoureuses dans le cadre d'essais cliniques à répartition aléatoire et de méta-analyses, ayant toutes confirmé les profils d'innocuité absolument sûrs des statines actuellement vendues sur le marché. Le choix de la statine constitue l'autre facteur pouvant contribuer à la maîtrise insuffisante du taux de C-LDL des patients. Le choix judicieux d'une statine dont le réglage posologique est approprié doit permettre d'obtenir la réduction du taux de C-LDL à laquelle on s'attend chez un patient donné. Des études cliniques ont démontré que l'atorvastatine, la rosuvastatine, la simvastatine ou la lovastatine étaient les agents les plus efficaces à ce chapitre (voir Tableau 1).

Tableau 1. Efficacité de certaines statines dans la baisse du C-LDL

Statine	Dose appropriée	Réduction (%) du taux de C-LDL obtenue
Atorvastatine ¹⁷	10, 20, 40, 80 mg	37-51 %
Lovastatine ¹⁸	20, 40, 80 mg	29-54 %
Rosuvastatine ¹⁷	10, 20, 40 mg	46-55 %
Simvastatine ¹⁷	10, 20, 40, 80 mg	28-46 %

Les bienfaits de la double inhibition

La plupart des patients, y compris ceux atteints du syndrome métabolique, de diabète sucré et d'une dyslipidémie mixte, parviennent à atteindre les taux cibles de C-LDL avec une statine en monothérapie. Lorsque la posologie de la statine est réglée à la hausse, on peut généralement prévoir une réduction additionnelle de 6 % du taux de C-LDL chaque fois qu'on double la dose. Cependant, tous les patients ne sont pas forcément en mesure de tolérer des doses accrues de statine, car le risque d'effets indésirables (en particulier la myosite), bien qu'ils soient peu fréquents, tend à augmenter en fonction des doses. Ces patients pourraient donc être candidats au traitement d'association par un agent inhibant l'absorption du cholestérol (p. ex., l'ézétimibe) ou la réabsorption de l'acide biliaire (p. ex., des résines : la cholestyramine ou le colestipol). L'ajout d'une résine, aux doses maximales, peut abaisser les taux de C-LDL d'environ 20 à 25 %, mais ces médicaments sont souvent mal tolérés, et ce, particulièrement à doses plus élevées. Par conséquent, lorsqu'il est nécessaire d'abaisser davantage le taux de C-LDL, l'association de l'ézétimibe avec des statines s'impose puisqu'il a été prouvé qu'elle permettrait d'obtenir, en moyenne, une réduction additionnelle de 20 % du taux de C-LDL.

Le traitement d'association peut également être nécessaire chez de nombreux patients afin d'obtenir un rapport CT/C-HDL < 4,0. Chez ceux présentant une dyslipidémie et de faibles taux de C-HDL, l'association d'une statine à la niacine se révèle très efficace et, selon des études à petite échelle, diminuerait même de façon significative les épisodes de coronaropathie. L'association d'une statine et d'un fibrate peut également convenir aux patients qui ne tolèrent pas la niacine ou qui ne sont pas de bons candidats à ce traitement, ou encore à ceux qui

présentent une hypertriglycéridémie importante malgré la prise d'une statine en monothérapie. Les fibrates recommandés pour le traitement d'association comprennent le fénofibrate et le bésafibrate. Le gemfibrozil ne doit pas être utilisé en association avec des statines à cause du risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse. Les fibrates sont par ailleurs recommandés comme traitement de première intention des patients atteints de diabète et dont le taux de TG à jeun est > 10 mmol/L, et qui n'obtiennent pas de résultat avec d'autres mesures thérapeutiques telles qu'une meilleure maîtrise glycémique, la perte pondérale ou la consommation limitée de glucides raffinés et d'alcool.

Conclusion

En l'absence de nouvelles stratégies thérapeutiques, de nouvelles valeurs cibles du taux de C-LDL et du rapport CT/C-HDL feront vraisemblablement grimper le nombre de Canadiens qui ne réussissent pas à atteindre leurs valeurs lipidiques cibles. Actuellement, près de 50 % des diabétiques ne suivent pas de traitement hypolipidémiant bien que des études tel l'essai CARDS aient démontré que la prise de statines était associée à une réduction de 37 % des principales manifestations cardio-

vasculaires. Il est donc important d'établir un protocole pharmacologique simple et efficace pour le traitement des patients qui présentent une dyslipidémie; ce protocole pourrait consister :

- à commencer ledit traitement par une dose de statines efficace calculée de manière à atteindre un taux de C-LDL en fonction du taux initial et du taux cible de C-LDL (p. ex., atorvastatine à 10 mg, lovastatine à 80 mg, rosuvastatine à 10 mg ou simvastatine à 40 mg); et
- à augmenter la dose de statines jusqu'à la dose thérapeutique maximale ou la dose maximale tolérée par le patient si celui-ci n'atteint pas les taux cibles;
- à ajouter un inhibiteur de l'absorption du cholestérol (ex. : l'ézétimibe à 10 mg) si le taux de C-LDL n'a toujours pas atteint la valeur cible.

En suivant ces mesures simples visant à atteindre les taux lipidiques cibles, nous devrions être en mesure de combler les lacunes actuelles dans le domaine médical en matière de soins des patients présentant une dyslipidémie au Canada. ■

Déclaration de la faculté

Jacques Genest, M.D.

Le Dr Genest a reçu des honoraires à titre de conférencier ou pour sa présence au conseil consultatif ou pour de la recherche de sanofi-aventis, d'AstraZeneca, de Bayer, de Fujisawa, de Merck Frosst/Schering, de Pfizer, de Servier, de Novartis ainsi que de sociétés de biotechnologie telles que Liponex, ResverLogix et Bruin/Centocor.

Lawrence A. Leiter, M.D.

Le Dr Leiter a reçu du financement de recherche d'AstraZeneca, Bayer, Bivail, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Fournier, GlaxoSmithKline, Merck Frosst, Merck Frosst/Schering, Novartis, Pfizer, sanofi-aventis et Servier. Il a aussi donné de la formation médicale continue au nom de ces sociétés et agi à titre de consultant pour ces dernières.

Rafik Habib, M.D.

Le Dr Habib a reçu du financement de recherche et des honoraires à titre de conférencier ainsi que pour sa présence au conseil consultatif et aux réunions d'experts-conseils d'AstraZeneca, de sanofi-aventis, de Servier, de GlaxoSmithKline, de Merck Frosst/Schering, de Pfizer et d'Eli Lilly.

J. Robin Conway, M.D.

Le Dr Conway a reçu, au cours de la dernière année, des honoraires à titre de conférencier ainsi que des subventions de recherche de GlaxoSmithKline, de Pfizer, de NovoNordisk, de Merck Frosst, de sanofi-aventis, d'AstraZeneca et de Servier.

Recommandations de 2006 de l'Association canadienne du diabète relatives à la prise en charge de la dyslipidémie

Taux de lipides cibles pour des adultes diabétiques présentant un risque élevé de MCV

Indice	Valeur cible
Valeur cible primaire	
C-LDL	≤ 2,0 mmol/L *
Valeur cible secondaire	
rapport CT/C-HDL	< 4,0

*Il convient de faire appel au jugement clinique pour décider s'il faut abaisser davantage le taux de C-LDL chez les patients dont les valeurs sont comprises entre 2,0 et 2,5 mmol/L pendant le traitement.

C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité

C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de basse densité

CT = cholestérol total

Recommandations de 2006 relatives au traitement de la dyslipidémie

Remarque : Les lecteurs sont invités à consulter la version originale des lignes directrices pour connaître les références à l'appui et le classement par grade basé sur des données.

◆ = Nouvelle recommandation

Prévention

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 doivent être encouragées à adopter un mode de vie sain afin de diminuer leur risque de MCV. Elles doivent pour cela avoir de saines habitudes alimentaires, atteindre et maintenir un poids santé, faire régulièrement de l'activité physique et cesser de fumer.

Évaluation du risque

◆ La plupart des personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 devraient être considérées comme présentant un risque élevé de maladie vasculaire. Les exceptions concernent les jeunes atteints de diabète de type 1 ou de type 2, dont la maladie s'est déclarée récemment et qui ne présentent pas de complications diabétiques (y compris une MCV établie) ou d'autres facteurs de risque de MCV. Il est possible d'utiliser un moteur informatisé de calcul du risque (ex. : moteur de calcul du risque de l'UKPDS, *Cardiovascular Life Expectancy Model* ou modèle cardiovasculaire de l'espérance de vie) pour estimer le risque vasculaire.

Dépistage

La lipémie à jeun (CT, C-HDL, TG et C-LDL calculé) devrait être mesurée au moment du diagnostic du diabète, puis une fois par an à une fois tous les trois ans, selon les indications cliniques. Des tests plus fréquents seraient indiqués si le traitement de la dyslipidémie était entamé.

Objectifs

◆ Le principal objectif du traitement concerne le taux de C-LDL; le deuxième concerne le rapport CT/C-HDL.
 ◆ Si le rapport CT/C-HDL est ≥ 4,0, il faut envisager des stratégies permettant d'obtenir un rapport CT/C-HDL < 4,0, par exemple, en améliorant la

maîtrise glycémique, en radicalisant les modifications du mode de vie (perte pondérale, activité physique, arrêt de la consommation de tabac) et en ayant recours au besoin à des pharmacothérapies.

Le médecin peut décider de mesurer le taux plasmatique d'apo B ainsi que le taux de C-LDL et le rapport CT/C-HDL afin de vérifier l'effet du traitement hypolipidémiant chez les patients présentant un risque élevé. Le taux cible d'apo B devrait être < 0,9 g/L.

Traitement

- ◆ Les patients présentant un risque élevé d'accident vasculaire devraient recevoir une statine pour obtenir un taux de C-LDL ≤ 2,0 mmol/L. Il convient de faire appel au jugement clinique pour savoir s'il faut faire baisser davantage le taux de C-LDL chez les patients dont ce taux est compris entre 2,0 et 2,5 mmol/L pendant le traitement.
- ◆ Chez les patients dont le taux sérique de TG est > 10,0 mmol/L malgré tous les efforts de maîtrise optimale de la glycémie et d'autres modifications du mode de vie, il faut prescrire un fibrate pour diminuer le risque de pancréatite. Quant à ceux atteints d'une hypertriglycéridémie modérée (4,5-10,0 mmol/L), on pourrait essayer une statine ou un fibrate comme traitement de premier recours, et ajouter un second hypolipidémiant d'une classe différente si les taux lipidiques cibles ne sont pas atteints après quatre à six mois de monothérapie.

On pourrait envisager un traitement d'association pour les patients n'atteignant pas les taux cibles malgré un traitement de premier recours à dose optimale tel que celui décrit ci-dessus. Bien qu'il n'existe pas encore d'études terminées démontrant les issues cliniques des patients recevant un traitement d'association, les options de traitements pharmacologiques comprennent (par ordre alphabétique) :

- une statine plus l'ézétimibe,
- une statine plus un fibrate,
- une statine plus la niacine.

D'après le Comité expert des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète¹¹

Références :

- Genest J et al. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003;169:921-4.
- Canadian Diabetes Association. 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2).
- LaRosa JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Pedersen TR et al. High dose atorvastatin vs. usual dose simvastatin for secondary prevention after acute myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- Cannon CP et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Nissen SE et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
- Nissen SE et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
- Sever PS et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Grundt SM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- McPherson R et al. Canadian Cardiovascular Society position statement – recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:913-27.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Dyslipidemia in adults with diabetes. *Can J Diabetes* 2006;30:230-40.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2004;366:1267-78.
- Harris SB et al. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:90-7.
- Yan A et al. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 2006;119:676-83.
- Bourgault CC et al. Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: The Canadian Lipid Study-Observational (CALIPSO). *Can J Cardiol* 2005;21:1187-93.
- Martineau P et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: The Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis* 2006 Apr 25;[Epub ahead of print].
- Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003;93:152-60.
- Jones P et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.



OPINION D'EXPERTS : IMPACT CLINIQUE (RR) est publié par E.O.C.I. Pharmacomm ltée, 1111, avenue Greene, Montréal (Québec) H4C 2C7, téléphone : 514 935-1840, télécopieur : 514 221-2151, info@eocipharma.com. Ce bulletin ne peut être reproduit en totalité ou en partie, sans l'autorisation écrite de la rédaction. Les points de vue exprimés dans le présent document sont ceux des participants et ne reflètent pas nécessairement ceux de l'éditeur ou du commanditaire. La diffusion du présent rapport a été possible grâce à une subvention sans restriction de Merck Frosst/Schering. Tout traitement médical cité dans le présent rapport doit être utilisé conformément aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. Nous n'affirmons ni ne sanctionnons quoi que ce soit relativement aux produits, aux utilisations ou aux posologies en cours d'études. Tous droits réservés. © 2007. Entente de Postes – publications numéro 40816046.

Le rédacteur en chef tient à souligner l'importante participation à la formation continue impartiale au sein de la collectivité cardiovasculaire démontrée par Merck Frosst/Schering, dont la contribution financière sous la forme de subventions sans restriction à l'éducation rend possible la publication d'Opinions D'Experts.

Lignes directrices de 2006 de la Société canadienne de cardiologie relatives à la prise en charge et au traitement de la dyslipidémie et à la prévention des maladies cardiovasculaires

ÉVALUATION DU RISQUE GLOBAL

Détermination du score des facteurs de risque Framingham

- Faire passer à tous les hommes de 40 ans et plus ainsi qu'à toutes les femmes ménopausées ou âgées de 50 ans et plus un bilan lipidique complet, une fois par an à une fois tous les trois ans.
- En outre, les adultes présentant les facteurs de risque suivants doivent passer des examens quel que soit leur âge :
 - diabète sucré;
 - tabagisme actuel ou récent (au cours de l'année dernière);
 - hypertension;
 - obésité abdominale (syndrome métabolique) – tour de taille supérieur à 102 cm pour les hommes et à 88 cm pour les femmes (l'utilisation des valeurs seuils inférieures dans le cas des patients provenant des pays d'Asie du Sud ou de l'Est est recommandée);
 - antécédents familiaux de coronaropathie précoce;
 - stigmates liés à l'hyperlipidémie (ex. : xanthome);
 - malaise thoracique pendant l'effort, dyspnée, dysfonction érectile, claudication, néphropathie chronique;
 - signes d'athérosclérose.
- Faire passer des tests aux enfants ayant des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou de chylomicronémie graves.
- Le médecin peut choisir de soumettre d'autres patients à ces tests, en particulier lorsque des modifications au mode de vie sont indiquées.

Catégories de risque

Niveau de risque	Risque de coronaropathie en 10 ans	Recommandations
Élevé	≥ 20 %	<i>Objectifs du traitement :</i> Objectif primaire : C-LDL < 2,0 mmol/L Objectif secondaire : Rapport CT/C-HDL < 4,0
Modéré	10 – 19 %	<i>Traiter lorsque :</i> C-LDL ≥ 3,5 mmol/L ou rapport CT/C-HDL ≥ 5,0
Faible	< 10 %	<i>Traiter lorsque :</i> C-LDL ≥ 5,0 mmol/L ou rapport CT/C-HDL ≥ 6,0

Le risque élevé est caractérisé par une coronaropathie, une artériopathie périphérique, une maladie vasculaire cérébrale et, chez la plupart des patients, par le diabète.

AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT LE RISQUE DE CORONAROPATHIE

Apolipoprotéine B

Le taux plasmatique d'apolipoprotéine B peut servir à déterminer le risque de coronaropathie, en particulier d'hypertriglycéridémie, et à faire un suivi du traitement. Les taux optimaux d'apolipoprotéine B sont inférieurs à 0,85 g/L chez les patients présentant un risque élevé, inférieurs à 1,05 g/L chez ceux présentant un risque modéré, et inférieurs à 1,2 g/L chez ceux présentant un faible risque.

Lipoprotéine (a)

Une concentration de lipoprotéine (a) supérieure à 0,3 g/L chez une personne dont le rapport cholestérol total/cholestérol à lipoprotéines de haute densité est supérieur à 5,5, ou d'autres facteurs de risque majeurs témoignent de la nécessité d'un traitement précoce et plus intensif ciblant le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL).

Protéine C réactive ultrasensible

La protéine C réactive ultrasensible permettrait cliniquement de mieux identifier les patients présentant un risque plus élevé de coronaropathie que l'évaluation du risque global, en particulier chez les patients présentant une obésité abdominale ou un risque à 10 ans calculé, compris entre 10 et 20 %. Un taux de protéine C réactive ultrasensible inférieur à 1,0 mg/L indique un faible risque de maladie cardiovasculaire; s'il est compris entre 1,0 mg/L et 3,0 mg/L, le risque est modéré, tandis que s'il est supérieur à 3,0 mg/L, il est considéré comme élevé.

Indices glycémiques

Il faut mesurer la glycémie à jeun une fois par an à une fois tous les trois ans chez les adultes âgés de 40 ans et plus, ainsi que chez les jeunes adultes présentant une obésité abdominale et/ou des antécédents familiaux de diabète de type 2. Il n'est pas recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine glyquée à moins que la glycémie à jeun ne soit élevée. Les hausses modérées du taux d'hémoglobine glyquée pourraient indiquer un risque accru de coronaropathie.

Homocystéine

Il n'est pas recommandé de suivre un traitement vitaminique pour diminuer le taux d'homocystéine, bien que ce soit un marqueur du risque de coronaropathie.

EXAMENS NON EFFRACTIFS

Après un examen minutieux des antécédents du patient et un examen physique, des examens non effractifs tels que l'indice de pression systolique cheville/bras, l'échographie carotidienne et les épreuves d'effort graduel peuvent servir à dépister l'athérosclérose infraclinique ou à mieux définir le risque ultérieur de coronaropathie chez les patients présentant un risque modéré.

TRAITEMENT

Mode de vie

Il est important de réduire la consommation calorique en diminuant la teneur alimentaire en gras saturés et en gras trans, en sucres et en glucides raffinés, ainsi qu'en faisant plus d'exercice (plus de 200 minutes par semaine) de manière à obtenir et à maintenir un indice de masse corporelle de moins de 27 kg/m² (idéalement de moins de 25 kg/m²).

Médicament

- Chez les patients présentant un risque élevé, le traitement doit être amorcé immédiatement, en concomitance avec une diète et de l'exercice. L'objectif du traitement pour la plupart des patients présentant un risque élevé consiste avant tout à obtenir un taux de C-LDL inférieur à 2,0 mmol/L; pour la plupart des patients atteints de coronaropathie, la réduction de ce taux doit idéalement être d'au moins 50 %. Une fois le taux cible de C-LDL atteint, il faut tenter d'obtenir un rapport cholestérol total/cholestérol à lipoprotéines de haute densité de moins de 4,0 en modifiant davantage le mode de vie. Il faudrait également envisager un traitement hypolipidémiant adjuvant.
- Les patients appartenant aux catégories de risque faible ou modéré, pouvant être exposés à un risque cardiovasculaire important à long terme sont, en grand nombre, atteints d'obésité abdominale. La réduction des épisodes de coronaropathie et d'AVC, tout comme le rapport global coût/efficacité du traitement, sont proportionnels à la baisse du taux de C-LDL.
- Chez les patients présentant un risque faible ou modéré et qui sont candidats au traitement par une statine, la diminution du taux de C-LDL d'au moins 40 % est généralement appropriée.

Dénomination commune	Nom commercial	Intervalle posologique recommandé
Statines		
Atorvastatine	Lipitor (Pfizer Canada inc.)	10 mg – 80 mg
Fluvastatine	Lescol (Novartis Pharmaceuticals Canada inc.)	20 mg – 80 mg
Lovastatine	Mevacor (Merck Frosst Canada)	20 mg – 80 mg
Pravastatine	Pravachol (Bristol-Myers Squibb, Canada)	10 mg – 40 mg
Rosuvastatine	Crestor (AstraZeneca Canada)	5 mg – 40 mg
Simvastatine	Zocor (Merck Frosst Canada)	10 mg – 80 mg
Acide biliaire et/ou inhibiteurs de l'absorption du cholestérol		
Cholestyramine	Générique	2 g – 24 g
Colestipol	Colestid (Pfizer Canada inc.)	5 g – 30 g
Ézétimibe	Ezetrol (Merck Frosst/Schering Pharma Canada)	10 mg
Fibrates*		
Bézafigibrate	Bezalip (Hoffman-La Roche limitée, Canada)	400 mg
Fénofibrate	Lipidil Micro/Lipidil Supra/Lipidil EZ (Fournier Pharma inc., Canada)	200 mg / 160 mg / 145 mg
Gemfibrozil	Lopid (Pfizer Canada inc.)	600 mg – 1 200 mg
Niacines		
Acide nicotinique	Niacine cristallisée générique	1 g – 3 g
	Niaspan (Oryx Pharma inc., Canada)	0,5 g – 2 g

*Il faut généralement réserver les fibrates pour les cas où les taux de triglycérides sont supérieurs à 10 mmol/L malgré les modifications du mode de vie; surveiller les taux de créatinine.

D'après McPherson et al.¹⁰

