

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE

ARGUMENTAIRE

Ce document est une actualisation des Recommandations de Bonne Pratique "Prise en charge des dyslipidémies" publiées par l'Afssaps en septembre 2000 et "Modalités de dépistage et de diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire" publiées par l'Anaes en janvier 2000".

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	1
INTRODUCTION.....	3
1. HYPERCHOLESTEROLEMIE : FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	4
1.1. EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES	5
1.2. HYPERCHOLESTEROLEMIE : FACTEUR MAJEUR DU RISQUE CORONAIRE.....	5
1.3. HYPERCHOLESTEROLEMIE ET ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX	7
1.4. HYPERCHOLESTEROLEMIE ET ATHEROSCLEROSE PERIPHERIQUE	7
2. DEPISTAGE DES DYSLIPIDEMIES	7
3. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A UNE DYSLIPIDEMIE	8
4. BASES DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DYSLIPIDEMIQES.....	12
4.1. NOUVELLES DONNEES CLINIQUES SUR LES STATINES.....	12
4.1.1. Etudes menées en prévention primaire	14
4.1.2. Etudes menées essentiellement en prévention secondaire	14
4.1.3. Autres études : prévention primo-secondaire ou populations spécifiques	16
4.1.4. Comparaison des stratégies thérapeutiques	19
4.2. DONNEES CLINIQUES SUR LES FIBRATES	20
4.3. DONNEES CLINIQUES SUR LE TRAITEMENT DIETETIQUE	20
4.4. CONCLUSIONS	22
5. SCHEMA GENERAL DE PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES EN PREVENTION PRIMAIRE....	23
5.1. VERIFICATION DU CARACTERE PRIMAIRE DE LA DYSLIPIDEMIE	23
5.2. EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL.....	23
CREATINEMIE EN μ MOL/L	25
5.3. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DES VALEURS DU LDL-CHOLESTEROL	25
6. TRAITEMENT DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE	26
6.1. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE	26
6.1.1. Bases de la prise en charge nutritionnelle	26
6.1.2. Traitement diététique de l'hypercholestérolémie	28
6.1.3. Traitement diététique de l'hypertriglycéridémie et des hyperlipidémies	29
6.2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES DYSLIPIDEMIES	30
6.2.1. Les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	30
6.2.2. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol.....	31
6.2.3. Les fibrates.....	32
6.2.4. Les résines échangeuses d'ions.....	32
6.2.5. L'acide nicotinique.....	33
6.2.6. Les autres médicaments utilisés dans la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies	33
7. ADAPTATIONS NECESSAIRES AUX POPULATIONS SPECIFIQUES	34
7.1. HYPERLIPIDEMIE DE L'ENFANT	34
7.2. DYSLIPIDEMIES DU SUJET AGE.....	34
7.3. DYSLIPIDEMIE DE LA FEMME MENOPAUSEE	35
7.4. DYSLIPIDEMIES ET SYNDROME METABOLIQUE	35
7.5. DYSLIPIDEMIES DU PATIENT DIABETIQUE	36
7.6. DYSLIPIDEMIE DU PATIENT ATTEINT DU VIH.....	36
7.7. HYPERTRIGLYCERIDEMIES	37
7.8. HYPOHDLLEMIES	37
7.9. QUAND ADRESSER AU SPECIALISTE ?.....	38
8. PRINCIPES DU TRAITEMENT ET DE SA SURVEILLANCE	38
9. CONCLUSION	39
ANNEXE - INDICATIONS ET POSOLOGIES DES MEDICAMENTS HYPOLIPEMIANTS.....	41
BIBLIOGRAPHIE.....	56

GRUPE DE TRAVAIL

Pr BRUCKERT Eric, endocrinologue, Président du groupe, Paris
Dr CLAVEAU Annette, généraliste, Chargée de projet, Paris
Pr AMARENCO Pierre, neurologue vasculaire, Paris
Mme BACLET Nadine, diététicienne, Paris
Dr CORNET Philippe, généraliste, Paris
Dr DALLONGEVILLE Jean, épidémiologiste, Lille
Mme DOYON Françoise, méthodologiste, Villejuif
Dr FARNIER Michel, endocrinologue, Dijon
Dr GIRAL Philippe, endocrinologue, Paris
Dr GRENIER Olivier, cardiologue, Paris
Pr KOMAJDA Michel, cardiologue, Paris
Dr LAURENCE Michel, ANAES
Dr PFISTER Pascal, CNAM
Mme PICARD Ghislaine, diététicienne, Paris
Dr PUEL Jacques, cardiologue, Toulouse
Pr MOULIN Philippe, endocrinologue, Lyon
Dr VERNY Christiane, gérontologue, Le Kremlin Bicêtre
Dr VOIRIOT Pascal, cardiologue, Vandoeuvre
Dr BARNA Alexandre, Afssaps
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Mme JADEAU Christelle, Afssaps
Mr NOUYRIGAT Emmanuel, Afssaps

GRUPE DE LECTURE

Pr BASDEVANT Arnaud, endocrinologue, Paris
Dr BERNARD Sophie, endocrinologue, Lyon
Dr BERTIN Nicole, CNAMTS
Pr BOISSEL Jean-Pierre, pharmacologue, Lyon
Pr BONNET Jacques, cardiologue, Pessac
Dr CADART Michel, généraliste, Avignon
Pr CASTAIGNE Alain, cardiologue, Créteil
Pr CHAMONTIN Bernard, cardiologue, Toulouse
Pr DOUMENC Michel, ANAES
Pr DUCIMETIERE Pierre, épidémiologiste, Villejuif
Pr FERRIERES Jean, cardiologue Toulouse
Dr FREDENRICH Alexandre, endocrinologue, Nice
Pr GAMBERT Philippe, biochimiste, Dijon
Pr GERALD Luc, endocrinologue, Lille
Dr GOT Isabelle, endocrinologue, Dommartin-lès-Toul
Pr GRIMALDI André, endocrinologue, Paris
Pr KATLAMA Christine, infectiologue, Paris
Dr KOWNATOR Serge, cardiologue, Thionville
Dr LECROSNIER Corine, généraliste, Paris
Pr LEYS Didier, neurologue, Lille
Dr PAILLARD François, cardiologue, Rennes
Dr PARTOUCHE Henri, généraliste, Saint-Ouen
Dr ROSTOKER Guy, Afssaps
Pr STEG Philippe-Gabriel, cardiologue, Paris
Pr THOMAS Daniel, cardiologue, Paris
Pr VALENSI Paul, endocrinologue, Bondy
Dr VALLEE Jean-Pierre, généraliste, Colleville-Montgomery
Pr VERGES Bruno, endocrinologue, Dijon
Dr WEBER Jean-Luc, cardiologue, Luneville
Pr ZIEGLER Olivier, endocrinologue, Dommartin-lès-Toul

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeutique, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr AMBROSI Pierre, cardiologue, Marseille
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris
Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, Bordeaux
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris
Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon
Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon
Dr HANSLICK Thomas, interniste, Boulogne-Billancourt
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay-sous-Sénart
Dr LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Dr MEYER François, Afssaps
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr ROSTOKER Guy, Afssaps
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Mantes-la-Jolie
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (néphrologie, hématologie, gériatrie), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Nouvelle Société Française d'Athérosclérose, Société Française de Cardiologie, Fédération Française de Cardiologie, Société Française Neurovasculaire, ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques), Société Française d'Endocrinologie, Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Médecine Générale, Société Française de Nutrition, Société Européenne de Cardiologie, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

Cholesterol ; triglycerides ; triacylglycerol ; coronary disease ; cerebrovascular disease ; arteriosclerosis ; coronary artery disease ; risk factors ; iatrogenic disease ; cholesterol blood level ; cholesterol diet ; ischemic heart disease ; stroke ; coronary risk ; acute heart infarction ; heart infarction ; hyperlipidemia ; antilipemic agents ; anticholesterolic agents ; ascorbic acid ; selenium ; antioxidants ; dyslipidemia ; hypocholesterolemic agent ; diet ; diet therapy.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 158 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps et a été transmis pour avis à la Commission de Transparence.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau 1</u> : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2</u> : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
<u>Niveau 3</u> : - Etudes cas-témoin <u>Niveau 4</u> : - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

LEXIQUE

AOMI :	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC :	accident vasculaire cérébral
EIM :	épaisseur intima-média
IC :	intervalle de confiance
IDM :	infarctus du myocarde
RA :	risque attribuable, c'est-à-dire, estimation du risque attribuable à l'exposition considérée en fonction des OR extrêmes dans l'étude et de la fréquence du facteur de risque dans la population
RR :	risque relatif, c'est-à-dire, facteur qui multiplie le risque de base de survenue de l'événement

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès et d'invalidité dans les pays développés. Parmi les facteurs favorisants, l'athérosclérose est un phénomène inflammatoire artériel initié et entretenu par l'excès de LDL-cholestérol, dont les concentrations sériques dépassent largement les besoins de l'organisme dans les pays industrialisés.

Les complications de l'athérosclérose ont pour expression clinique la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, des pathologies qui posent de graves problèmes de santé, en particulier, les complications coronaires.

La maladie coronaire est multifactorielle, l'athérosclérose étant aggravée par des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe masculin et hérédité cardiovasculaire) et modifiables (tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, obésité et sédentarité). Les facteurs de risque modifiables progressent en France et dans le monde. Elle est responsable de la survenue chaque année en France d'environ 100 000 infarctus du myocarde et de 50 000 décès. Elle représente donc une cause importante de mortalité prématurée, de morbidité et de dépenses de santé. Les facteurs déterminants de la maladie coronaire sont multiples, les dyslipidémies, en particulier les formes avec hypercholestérolémie, sont une des causes majeures de la maladie.

Les patients dyslipidémiques sont généralement caractérisés par une augmentation des concentrations sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémies : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Aujourd'hui, de nombreux progrès ont été réalisés dans le domaine de l'athérosclérose et de ses complications :

- Sur le plan fondamental, la pathogénie de l'athérosclérose et de ses complications cliniques est mieux connue : la responsabilité de l'excès de LDL-cholestérol circulant, dans l'initiation et la pérennisation de l'inflammation au niveau des parois artérielles par réaction à l'agression, ainsi que le processus de formation et d'instabilité de la plaque athéromateuse sont bien démontrés [1, 2].
- Sur le plan clinique, les résultats des nombreuses études épidémiologiques et des grands essais d'intervention, menés depuis de nombreuses années, ont montré qu'il est possible de diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires, grâce à un traitement hypolipémiant diététique ou médicamenteux.

Ces études sont à distinguer des études ayant un critère de jugement intermédiaire (progression de l'athérosclérose, mesure de l'EIM (épaisseur média-intima)...) qui n'ont pas été utilisées pour les recommandations des stratégies thérapeutiques.

En mars 2002, l'Assurance Maladie a réalisé une enquête auprès d'un échantillon représentatif de 4 000 patients ayant débuté un traitement hypolipémiant médicamenteux [3]. L'âge moyen d'instauration du traitement hypolipémiant était de 58,8 ans.

- Le traitement a été débuté dans le cadre d'une prévention primaire, c'est-à-dire sans antécédent coronarien aigu, pour 89% des patients.
- Dans 88% des cas, il a été prescrit par un médecin généraliste et dans 7% des cas par un cardiologue
- 68% des prescriptions correspondaient à une statine, 31% à des fibrates et 0,4% à la colestyramine.
- Les autres facteurs de risque cardiovasculaire associés étaient l'hypertension artérielle (38% des cas), le tabagisme (22%) et le diabète (12%).
- Un tiers des patients n'avait pas eu de détermination du LDL-cholestérol avant l'instauration médicamenteuse.
- Un tiers avait eu une détermination du LDL-cholestérol, mais la valeur était inférieure à celle définie par les recommandations de l'Afssaps de 2000 pour le traitement par hypolipémiant.
- Pour 53% des patients ayant suivi un régime avant la prescription d'hypolipémiant, ce régime n'était pas conforme aux recommandations de l'Afssaps.
- 31% des fumeurs n'ont pas eu d'incitation à l'arrêt du tabac.

Ainsi, l'Assurance Maladie constate que la prescription des hypolipémiants s'est fortement banalisée en prévention primaire chez des patients nouvellement traités avec un niveau de risque cardiovasculaire faible, et dépasse largement les recommandations des experts. La lutte contre le tabagisme, le recours à une diététique et à un niveau d'activité physique correct, sont des moyens très efficaces, mais insuffisamment préconisés ou suivis par le patient.

De 2002 à 2004, six grandes études d'intervention médicamenteuse [4-9], ont confirmé l'effet préventif des

statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, ainsi qu'une bonne tolérance et ont permis de faire évoluer les bases de la prévention cardiovasculaire sur 5 points :

1. La prévention secondaire s'adresse aux patients qui présentent non seulement des antécédents coronaires, mais aussi d'autres maladies vasculaires athéromateuses avérées : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante symptomatique des membres inférieurs.
2. Le bénéfice de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants n'est pas exclusivement coronaire. Chez les patients à haut risque, une diminution du risque de premier accident vasculaire cérébral est démontrée. Ce bénéfice s'étend à l'ensemble des événements cardiovasculaires [4, 8].
3. La prévention cardiovasculaire a désormais des effets démontrés chez des sujets n'ayant pas été spécifiquement étudiés avant 2002 dans les études de prévention cardiovasculaire :
 - le sujet de 70 à 80 ans [4, 5] ;
 - la femme ménopausée [4] ;
 - le patient ayant des antécédents vasculaires (AVC, AOMI) [4] ;
 - le patient diabétique de type 1 ou de type 2, avec ou sans antécédent cardiovasculaire [4, 6, 8] ;
 - le patient hypertendu [9] ;
 - le patient ayant subi une angioplastie coronaire [6, 7].
4. Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier du traitement préventif au décours de l'accident aigu [6].
5. La réduction du risque cardiovasculaire est directement corrélée à l'abaissement de la concentration de LDL-cholestérol [4, 7], et est observée chez les sujets ayant des concentrations de LDL-cholestérol dans les valeurs usuelles d'une population indemne de pathologie cardiovasculaire [7]. Cette corrélation n'a pas été observée dans l'étude HPS [3].

Par ailleurs, il faut noter l'arrivée de deux nouvelles classes d'hypolipémiants dans l'arsenal thérapeutique : les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, dont le premier représentant est l'ézétimibe, et l'acide nicotinique.

L'ANAES et l'Afssaps ont tenu compte de ces résultats ainsi que des recommandations américaines [10], européennes [11] et internationales [12] sur la prévention du risque cardiovasculaire, pour actualiser les recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

L'argumentaire développe les points suivants :

- l'hypercholestérolémie : facteur majeur de risque cardiovasculaire
- le dépistage des dyslipidémies
- les facteurs de risque associés à une dyslipidémie
- les nouvelles bases de la prise en charge des patients dyslipidémiques
- le schéma général de la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies
- les nouvelles règles de prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques
- le traitement du patient dyslipidémique
- les adaptations nécessaires aux populations spécifiques
- les principes du traitement et de sa surveillance.

1. HYPERCHOLESTEROLEMIE : FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires recouvrent de nombreuses affections liées à l'atteinte de l'appareil cardiovasculaire et aux conséquences de ses dysfonctionnements sur l'ensemble des tissus de l'organisme. Parmi les plus fréquentes, les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque sont responsables de 75% des décès d'origine cardio-vasculaire. Ces derniers représentent la première cause de mortalité en France (32% des décès). Les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et les insuffisances cardiaques sont responsables, respectivement, de 27%, 25% et 23% de ces décès. La moitié des événements cardiovasculaires majeurs relève d'une atteinte des artères coronaires. Les mêmes mécanismes et déterminants touchent également les vaisseaux des autres territoires. Les atteintes vasculaires des tissus cérébraux constituent ainsi la première cause de handicap en France.

1.1. EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

- *Les cardiopathies ischémiques*

En France, l'incidence des événements coronaires sévères (infarctus du myocarde et décès coronaires selon la définition de l'OMS) varie selon l'âge et le sexe, de 88,6 pour 100 000 (35-44 ans) à 462,1 pour 100 000 (55-64 ans) pour les hommes, et de 16,0 pour 100 000 à 107 pour 100 000 pour les femmes. La prévalence dans la population est plus difficile à estimer. On peut considérer par une approximation rapide tenant compte de l'incidence et de la durée de survie des patients après un infarctus selon l'âge, que cette prévalence varie globalement de 2,5 à 6% [13]. La létalité hospitalière porte sur les cas suivis par les cardiologues et qui ont pu accéder jusqu'à leurs services. Elle varie de 8,5% (45-54 ans) à 29,8% (65-74 ans) pour les hommes, et de 14,9% à 31,8% pour les femmes. L'évolution de cette létalité reflète l'effet de la prise en charge et de la prévention secondaire. La létalité globale, incluant les décès survenus avant l'hospitalisation (mort subite, décès au domicile, décès au SAMU...), est beaucoup plus élevée : plus de 40% chez les hommes et plus de 55% chez les femmes. Entre le 1^{er} janvier 1985 et le 1^{er} janvier 1995, la mortalité coronaire a diminué dans le monde, en moyenne de -2,7% [-8% à 4%] par an chez les hommes, et de -2,1% [-8,5% à 4,1%] par an chez les femmes. Les analyses du registre **MONICA-OMS** ont clairement mis en évidence un gradient décroissant de la morbidité et de la mortalité coronaire du nord vers le sud de l'Europe. Les taux de survenue des événements coronaires décroissent progressivement de manière quasi proportionnelle à la latitude, dans un rapport de 7 pour la Finlande à 1 pour l'Espagne chez les hommes. Dans ce gradient, la France occupe une place correspondant à sa latitude géographique, entre les pays méditerranéens et ceux de l'Europe du Nord, la plaçant dans le tiers inférieur du classement des pays européens. Les raisons de l'existence de ce gradient sont multiples, liées directement à la nature multifactorielle de la maladie coronaire. La prévalence des facteurs de risque en France est analogue à celle de nos voisins immédiats (Espagne, Bénélux, Allemagne, Italie). La comparaison des données relevées dans le cadre du registre MONICA-France et des statistiques nationales de mortalité coronaire issues de l'analyse des certificats de décès, montre par ailleurs, une sous-estimation des décès coronaires dans les statistiques nationales de décès. Cette sous-estimation est à l'origine de la notion erronée de "paradoxe français", née dans les années 80 de l'analyse de ces statistiques nationales, mais qui n'a, en fait, pas de base épidémiologique réelle [14, 15].

- *Les accidents vasculaires cérébraux*

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) se répartissent en 2 types : 80% sont ischémiques, 20% hémorragiques. Les données épidémiologiques françaises sur les AVC proviennent du seul registre existant dans notre pays (Dijon) [16]. L'incidence globale est estimée à 100,4 pour 100 000, dans le registre de Dijon. Les taux d'incidence augmentent avec l'âge : 9 pour 100 000 chez les sujets âgés de moins de 45 ans, 45 pour 100 000 entre 45 et 54 ans, puis 170, 440, 790 et 1430 pour 100 000 chez les sujets âgés, respectivement, de 55 à 64 ans, 65 à 74 ans, 75 à 84 ans et plus de 84 ans. L'AVC est ainsi d'abord une affection du sujet âgé : 75% des patients ont plus de 65 ans [16]. En France, les AVC représentent la première cause de handicap fonctionnel et la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer). Selon des estimations standardisées sur l'âge, le sexe et l'étiologie, un peu plus de 12% des patients décèdent au cours du mois suivant la survenue de l'AVC, 5% supplémentaires avant la fin du 3^{ème} mois, et 8% supplémentaires au cours de l'année. Selon les données de l'OMS, la mortalité liée aux AVC a diminué en France à un taux annuel de -8,8% (hommes) et -8,1% (femmes) entre 1985 et 1990 et de -6,5% et -8,1% entre 1991 et 1994. Les données recueillies dans le registre de Dijon montrent que l'incidence des infarctus ischémiques a diminué de près de 13% entre 1985 et 1994 chez les hommes de moins de 75 ans mais qu'elle est restée stable chez les femmes. L'incidence des accidents ischémiques transitoires est stable chez les hommes et les femmes. En Angleterre, les analyses fondées sur les statistiques nationales de décès montrent que l'incidence des AVC hémorragiques a atteint un pic dans les années 70 puis a diminué considérablement, et que celle des AVC ischémiques a diminué progressivement depuis les années 30.

1.2. HYPERCHOLESTEROLEMIE : FACTEUR MAJEUR DU RISQUE CORONAIRE

- *Cholestérol total et maladie coronaire*

- Données épidémiologiques générales

De nombreuses études épidémiologiques, dont certaines réalisées en France, ont montré qu'une concentration élevée de cholestérol total et/ou de LDL-cholestérol, augmente considérablement le risque coronaire [17, 18]. Les études réalisées dans des cohortes de population comme l'étude de **Framingham**

aux États-Unis [19] ou l'étude **PROCAM** (Münster Heart Study) [20] en Europe, ont établi cette relation de façon irréfutable. Ces études ont concerné le plus souvent des hommes d'âge moyen et ont montré que la cholestérolémie totale était corrélée positivement et de façon exponentielle avec le risque coronaire, cela de manière continue et depuis les valeurs les plus basses (1,50 g/l). Le risque lié à la cholestérolémie varie suivant les populations, l'âge, le sexe et les pathologies associées [19-30].

L'enquête de **Framingham** (5 209 sujets des deux sexes âgés de 31 à 65 ans à l'entrée dans l'étude et suivis 30 ans), a montré que les sujets d'âge moyen qui développaient une maladie coronaire avaient des concentrations de cholestérol total de 2,44 g/l (6,3 mmol/l) contre 2,19 g/l pour la population indemne et que la cholestérolémie totale est également un facteur de risque chez la femme et chez les sujets de plus de 65 ans [19]. Toutefois, chez l'homme et plus encore chez la femme, la valeur prédictive du cholestérol total diminue avec l'âge.

Dans l'étude **Prospective Parisienne**, réalisée chez des sujets appartenant à un groupe professionnel et, de ce fait, non représentatifs de la population générale, le risque coronaire était multiplié par 1,5, 2,1 et 3,4 lorsque la cholestérolémie était respectivement de 2,2 g/l (5,7 mmol/L), 2,4 g/l (6,2 mmol/l) et 2,8 g/l (7,2 mmol/l), par rapport aux sujets dont la cholestérolémie était inférieure à 2 g/l (5 mmol/l) [31].

La démonstration la plus convaincante a été apportée par l'étude prospective américaine **MRFIT** (Multiple Risk Factor Intervention Trial) portant sur 356 222 hommes âgés de 35 à 57 ans [29] : pour une cholestérolémie de 1,80 à 2,50 g/l (4,6 à 6,4 mmol/l), chaque élévation de 1 mg augmente le risque de 1,4%. Entre 2,50 et 3 g/l (6,4 et 7,7 mmol/l) chaque élévation de 1 mg augmente le risque de 2,25%.

De plus, les études de migrants comme la **Honolulu Heart Study** [28], ont montré que chez les populations migrantes, le niveau du cholestérol sérique et l'incidence des cardiopathies ischémiques, augmentent de façon parallèle pour atteindre le niveau observé dans le pays d'accueil, suggérant que d'autres facteurs, tels que le régime, interviennent [32].

- *LDL-cholestérol et maladie coronaire*

Les études épidémiologiques qui ont pris en compte la concentration de LDL-cholestérol ont montré que ce paramètre était un meilleur indicateur du risque coronaire que le cholestérol total.

Le LDL-cholestérol représente la fraction la plus athérogène du cholestérol. Le cholestérol et les autres lipides circulants sont transportés dans des particules lipoprotéiques dénommées lipoprotéines, se répartissant en 3 classes principales : les VLDL (lipoprotéines de très basse densité), LDL (lipoprotéines de basse densité), et HDL (lipoprotéines de haute densité). Les deux tiers du cholestérol circulent au sein des LDL. La concentration de cholestérol des LDL (LDL-cholestérol ou LDL-C) est dans l'ensemble étroitement corrélée à la concentration de cholestérol total.

Le LDL-cholestérol en excès joue un rôle primordial dans le déclenchement et le développement de l'athérosclérose [1]. Le LDL-cholestérol s'accumule, se fixe dans la paroi artérielle et s'oxyde, ce qui participe à une réaction immunitaire inadaptée à l'origine d'un phénomène inflammatoire lié à la sécrétion de chimiokines, la transformation des macrophages en «éboueurs» et l'arrivée des lymphocytes T qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IL-6...). L'inflammation se pérennise et donne naissance à la plaque d'athérosclérose. Les plaques minces et inflammées contenant beaucoup de lipides et de macrophages sont les plus susceptibles de se rompre.

- *HDL-cholestérol et maladie coronaire*

Le dosage du HDL-cholestérol (fraction dite non athérogène) apporte une information prédictive supplémentaire [33]. Dans l'étude **PROCAM** menée chez 4 559 hommes âgés de 40 à 64 ans suivis durant 6 ans, la valeur prédictive du HDL-cholestérol apparaît considérable [29] :

- à niveau de cholestérol total égal, une concentration de HDL-cholestérol inférieure à 0,35 g/l multiplie le risque vasculaire par 4 comparativement aux sujets ayant un cholestérol HDL supérieur ou égal à cette valeur ;
- à l'inverse, une concentration de HDL-cholestérol supérieure à 0,55 g/l divise le risque par 2.

Une concentration de HDL-cholestérol inférieure à 0,40 g/l est considérée comme un facteur majeur de risque qui s'ajoute aux autres facteurs de risque dénombrés lors de l'évaluation du risque global.

A l'inverse, une concentration de HDL-cholestérol supérieure à 0,60 g/l, est considérée comme un facteur protecteur, permettant de soustraire un risque.

- *Triglycéridémie et maladie coronaire*

Les résultats d'une méta-analyse [34] et deux études prospectives [35, 36], suggèrent que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant.

Une étude parisienne a été l'une des premières enquêtes prospectives à mettre en évidence la possibilité d'une relation indépendante entre triglycérides et risque artériel, puisqu'un gradient de risque indépendant de la concentration de cholestérol apparaissait lorsque le niveau des triglycérides dépassait 2,20 g/l (2,58 mmol/l). Le risque est ainsi 8 fois plus élevé chez les patients ayant un cholestérol supérieur à 2,80 g/l (7,16 mmol/l) et des triglycérides supérieurs à 2,20 g/l (2,58 mmol/l), que chez les patients ayant un cholestérol inférieur à 2 g/l (5,12 mmol/l) et des triglycérides inférieurs à 2,20 g/l (2,58 mmol/l) [18].

Ainsi, l'augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, la baisse du HDL-cholestérol et l'hypertriglycéridémie, sont des facteurs de risque de maladie coronaire et de mortalité d'origine cardiovasculaire en France, comme dans les autres pays développés.

1.3. HYPERCHOLESTEROLEMIE ET ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

La méta-analyse des études épidémiologiques montre qu'il n'existe pas de relation entre cholestérol et fréquence des accidents vasculaires cérébraux [37]. Cependant, une relation entre cholestérol bas et risque d'hémorragie cérébrale ayant été rapportée dans plusieurs études, il est possible que cette absence de relation résulte d'une influence directe du cholestérol sur la fréquence des infarctus cérébraux et d'une relation inverse sur les hémorragies cérébrales. De plus, la distinction entre un accident ischémique lacunaire, thrombo-embolique et athéromateux, n'a pas été faite dans ces études.

1.4. HYPERCHOLESTEROLEMIE ET ATHEROSCLEROSE PERIPHERIQUE

Les dyslipidémies aggravent la maladie athéromateuse, des études cliniques avec explorations ultrasonographiques, et des études autopsiques, ont mis en évidence une forte association entre certains paramètres lipidiques et l'athérosclérose périphérique [38].

2. DEPISTAGE DES DYSLIPIDEMIES

L'hypercholestérolémie est associée au risque de maladie coronaire. Le risque de maladie coronaire prématurée est accru en présence d'une concentration élevée de cholestérol même en l'absence d'autres facteurs de risque.

Ceci a bien été établi dans l'hypercholestérolémie monogénique familiale, la plus fréquente des maladies génétiques, dont la fréquence est d'environ 1 cas pour 500 naissances.

Dans la forme homozygote, exceptionnelle (1/1 000 000 dans le monde), la concentration de cholestérol dépasse 6 g/l (15,3 mmol/l) dès la naissance. Il existe une xanthomatose cutanéotendineuse et une infiltration xanthomateuse de la partie initiale de l'aorte, caractéristiques de cette forme. Les complications coronaires peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des patients décèdent avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement.

Dans la forme hétérozygote, l'hypercholestérolémie présente dès la naissance est comprise entre 3 et 6 g/l (7,65 et 15,3 mmol/l). Le pronostic, directement lié à la concentration du cholestérol, est extrêmement sévère. Aux Etats-Unis, la moitié des patients de sexe masculin sont victimes d'un infarctus avant l'âge de 50 ans (avant 60 ans chez la femme) et des complications cardiovasculaires (toutes localisations confondues) sont présentes chez 85% des hommes avant 60 ans et des femmes avant 70 ans.

Dans de nombreuses espèces animales, l'hypercholestérolémie génétiquement déterminée ou induite par des régimes appropriés est responsable d'une athérosclérose accélérée. Ces lésions régressent lorsque le cholestérol sérique est abaissé par le régime ou par des médicaments, suggérant que l'athérosclérose peut régresser dans certaines conditions.

Le dépistage de la dyslipidémie fait appel aux dosages des lipides sériques. Le bilan lipidique doit toujours être réalisé après 12 heures de jeûne. Les méthodes de dosage utilisées doivent être standardisées, évaluées et régulièrement contrôlées.

Le bilan en première intention doit consister en une EAL (Exploration d'une Anomalie Lipidique) comportant la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/l (4,6 mmol/l) :

$$\text{LDL-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - \frac{\text{Triglycérides (g/l)}}{5}$$

$$\text{LDL-cholestérol (mmol/l)} = \text{cholestérol total (mmol/l)} - \text{HDL-cholestérol (mmol/l)} - \frac{\text{Triglycérides (mmol/l)}}{2,2}$$

Si les triglycérides sont ≥ 4 g/l (4,6 mmol/l), quel que soit le niveau du cholestérol total, le LDL-cholestérol ne peut être calculé (un dosage direct du LDL-cholestérol est cependant possible) : on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte) devant faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Si le sujet n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire et si le LDL-cholestérol est $< 1,60$ g/l (4,1 mmol/l), les triglycérides $< 1,50$ g/l (1,7 mmol/l) et le HDL-cholestérol $> 0,40$ g/l (1,0 mmol/l) : le bilan lipidique est normal. Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un nouveau facteur de risque cardiovasculaire (cf. 5.2.)

En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement cardiovasculaire, ou d'une augmentation du poids, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les 5 ans, n'est pas justifiée. En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique au-delà de 80 ans, n'est pas justifiée.

3. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A UNE DYSLIPIDEMIE

Le risque cardiovasculaire est déterminé chez les patients dyslipidémiques, non seulement par le niveau des lipides sériques, mais plus encore par l'existence d'une atteinte cardiovasculaire et/ou la présence de facteurs de risque associés : l'âge, le sexe masculin, l'hérédité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, sont des facteurs de risque reconnus comme majeurs et indépendants dans la plupart des études épidémiologiques prospectives. Dans toutes ces études, l'obésité de type androïde n'est pas un facteur de risque indépendant, mais est fréquemment associée à une dyslipidémie.

- *Les facteurs de risques non modifiables : l'âge, le sexe et l'hérédité*

- L'âge et le sexe masculin sont des facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence de la maladie coronaire augmente de façon régulière avec l'âge dans les deux sexes [39].

La mortalité par cardiopathie ischémique en France en 1999, était chez l'homme de 44/100 000 entre 45 et 54 ans, 99/100 000 entre 55 et 64 ans, 272/100 000 entre 65 et 74 ans et chez la femme de 6/100 000 entre 45 et 54 ans, de 19/100 000 entre 55 et 64 ans et de 83/100 000 entre 65 et 74 ans.

Ainsi, chez la femme, on retrouve un décalage d'environ 10 ans par rapport à l'homme. A tous les âges, les femmes ont moins de maladie coronaire que les hommes. Ceci est vrai pour tous les facteurs de risque, sauf pour le diabète. Chez les diabétiques, le risque coronaire est voisin chez les hommes et les femmes [40]. La ménopause naturelle ou chirurgicale s'accompagne d'une augmentation des concentrations du cholestérol total et du LDL-cholestérol, et d'une baisse modérée du HDL-cholestérol. Les données de l'étude de **Framingham** montrent en outre que, quelle que soit la tranche d'âge considérée, l'incidence des coronaropathies est nettement plus élevée chez les femmes ménopausées que chez celles qui ne sont pas ménopausées, en particulier en cas de ménopause précoce [41].

- L'hérédité cardiovasculaire est un facteur de risque majeur. Un antécédent d'infarctus du myocarde chez les parents de premier degré, augmente le risque de maladie coronaire [42, 43].

- **Les facteurs de risque modifiables : tabagisme, hypertension artérielle permanente, diabète de type 2, obésité et sédentarité**
 - **Le tabagisme**

Son interruption est, à côté du traitement de l'hypercholestérolémie, l'un des éléments majeur de la prise en charge du risque cardiovasculaire. Les études épidémiologiques ont montré que le tabagisme était l'un des quatre principaux facteurs de risque cardiovasculaire contrôlable avec l'hypertension, le diabète et l'hypercholestérolémie. Tabagisme et hypercholestérolémie apparaissent ainsi comme des facteurs de risque synergiques du développement de l'athérosclérose.

Le tabac est en France la cause de 66 000 décès annuels, soit un décès sur neuf [44]. La conférence de consensus réunie à Paris les 8 et 9 octobre 1998, conformément aux recommandations de l'ANAES, a rappelé que l'impact du tabagisme sur la santé est considérable [45]. Un fumeur régulier sur deux ayant commencé à fumer à l'adolescence, mourra victime du tabac avant 69 ans. En ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, environ 14% chez les hommes et 2% chez les femmes, sont attribuables au tabac. Étant donné l'évolution de la consommation du tabac au cours des décennies précédentes, notamment chez les femmes (les pourcentages de fumeurs réguliers chez les jeunes de 18 à 25 ans sont de 30% chez les filles et de 35% chez les garçons [46], l'épidémie des maladies liées au tabac est à venir : des projections à 2025 prévoient 165 000 décès prématurés annuels directement imputables au tabac, avec une multiplication par deux des décès masculins et par dix des décès féminins par rapport à la situation actuelle [45].

Un tiers des infarctus du myocarde est lié au tabac (75% avant l'âge de 40 ans). Dans plusieurs études prospectives comme l'étude de **Framingham** et l'**étude de Paris**, le risque cardiovasculaire n'est pas majoré chez les ex-fumeurs comparativement aux non-fumeurs. L'étude **MRFIT** a montré que le risque de mortalité coronaire chez les ex-fumeurs après 1 an de sevrage était diminué de 37% par rapport aux fumeurs [RR : 0,63 (IC 95% : 0,44-0,90)] [47]. Ce risque demeure significativement différent de 1, même après ajustement sur différents autres facteurs de risque (âge, cholestérol, pression artérielle, statut socio-économique) et consommation tabagique journalière [RR = 0,58 (IC 95% : 0,40-0,84)]. Les patients dyslipidémiques doivent être informés et encouragés à cesser de fumer. Le diagnostic d'une maladie liée à la consommation du tabac ou la survenue d'une complication aiguë, sont des occasions privilégiées de motivation pour l'arrêt du tabac.

En France, après un accident coronaire, 25% des malades continuent de fumer à 6 mois et 50% à 1 an. Une substitution nicotinique doit leur être proposée le plus précocement possible ainsi qu'une incitation à l'arrêt du tabac. Les substituts nicotiques ne sont pas contre-indiqués chez les coronariens, ils n'augmentent ni le risque de rechute, ni celui d'apparition d'infarctus du myocarde. Dans tous les cas, la substitution nicotinique est moins dangereuse que le maintien du tabagisme. Le maintien prolongé de la motivation est nécessaire à moyen et long terme. Un suivi régulier en consultation fait partie de ces mesures de soutien. La crainte d'une prise de poids chez la femme constitue un frein au sevrage tabagique. Ce facteur doit être pris en compte. La survenue d'une dépression à l'arrêt du tabac, chez les patients ayant des antécédents dépressifs, est possible. Un état anxio-dépressif sous-jacent doit impérativement être recherché et traité avant le sevrage tabagique.

Le bénéfice du sevrage tabagique sur le risque cardiovasculaire est rapide. Deux études montrent que le risque d'événements coronaires après 3 ans de sevrage tabagique, n'est pas significativement différent de celui des non-fumeurs [48, 49].

Des recommandations d'aide à l'arrêt du tabac ont été publiées par l'Afssaps en 2003 [50].

- **L'hypertension artérielle permanente**

Il existe des liens manifestes entre dyslipidémie et hypertension artérielle. Ces deux pathologies nécessitent des modifications du mode de vie pratiquement identiques : correction du surpoids, réduction de la consommation des graisses saturées et d'alcool et augmentation de l'activité physique.

Le risque cardiovasculaire en relation avec l'hypertension artérielle n'est qu'en partie réversible. Les méta-analyses des essais thérapeutiques randomisés chez l'hypertendu ont montré que le bénéfice du traitement était beaucoup plus important pour le risque cérébrovasculaire que pour le risque coronaire [51]. Cependant, il est à noter que le nombre absolu d'événements coronaires évités est plus important, ces événements étant plus fréquents.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire et reste un facteur de risque après traitement. L'association dyslipidémie-hypertension artérielle augmente le risque cardiovasculaire. Les hypertendus doivent bénéficier d'une surveillance régulière du bilan lipidique comportant une mesure du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol, et le calcul du LDL-cholestérol. En cas d'anomalie, ce bilan sera répété annuellement.

- Le diabète de type 2

Considéré comme l'épidémie du XXI^{ème} siècle (les prévisions récentes de l'OMS pour la France sont de 2,6 millions en 2030 contre 1,7 million en 2000), en parallèle avec l'augmentation de l'obésité, le diabète de type 2 élève considérablement le risque cardiovasculaire.

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardiovasculaire majeur [52]. Les études épidémiologiques mondiales démontrent que le diabète augmente le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (insuffisance coronaire, ischémie myocardique silencieuse, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux) : par rapport aux non diabétiques, le risque relatif est de 2 à 3 pour les hommes diabétiques et de 3 à 5 pour les femmes diabétiques [53-56]. Le diabète multiplie le risque de claudication intermittente par 4 chez les hommes et 6 chez les femmes, et multiplie le risque d'amputation par 10 à 15 [54].

L'hyperglycémie est un facteur causal d'athérosclérose [52]. Son effet athérogène est plus important pour les artères des membres inférieurs que pour les artères coronaires et les troncs supra-aortiques. Selon les résultats des études prospectives et observationnelles du **Wisconsin** [57] et du **Sténo** [58] et l'étude observationnelle **UKPDS** [59], une augmentation de 1% de l'HbA1c s'accompagne d'une augmentation de 10% de la mortalité cardiovasculaire sur 10 ans.

Un lien important entre l'hyperglycémie et la dyslipidémie, avec augmentation de la concentration de triglycérides, diminution du HDL-cholestérol et augmentation des VLDL, est démontré dans trois populations à sur-risque : femmes diabétiques [60], migrants asiatiques [61] et population finlandaise [62]. Ainsi, l'hyperglycémie serait athérogène par 4 mécanismes : dyslipidémie avec production accrue de VLDL et glyco-oxydation des lipoprotéines [63], athérosclérose accélérée liée à la glyco-oxydation de la matrice extra-cellulaire [64], dysfonction endothéliale avec diminution du NO [65] et thrombose [66].

L'hypertriglycéridémie est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez le diabétique de type 2. Comme pour le non-diabétique, il n'est pas aisé de différencier dans nombre d'études de cohorte, le rôle prédictif de l'hypertriglycéridémie de celui de la baisse du HDL-cholestérol. Dans l'**étude prospective parisienne**, la triglycéridémie est en analyse multivariée le seul facteur positivement associé à la mortalité coronaire chez les patients diabétiques ou ayant une anomalie de la tolérance au glucose [67]. Une faible concentration de HDL-cholestérol a été identifiée comme étant le facteur prépondérant de prédiction de survenue des événements coronaires dans une cohorte de 313 patients diabétiques de type 2 suivis 7 ans [68]. Cependant, la corrélation entre la concentration des triglycérides et le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 dans des études de cohorte, n'a pas valeur de preuve formelle de causalité. Par conséquent, cette observation ne permet pas de dire que la baisse de la triglycéridémie permettra de réduire le risque cardiovasculaire chez les diabétiques. En prévention secondaire, l'analyse *post-hoc* du sous-groupe diabétique (627 patients), de l'étude **VA-HIT**, a montré que le gemfibrozil réduit significativement de 32% le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport au groupe placebo (OR : 0,68 (IC 95% : 0,53-0,88) [69].

- L'obésité

Un indice de masse corporelle (IMC = poids/taille²) élevé est associé dans plusieurs études prospectives à la survenue d'une maladie coronaire. Mais cette relation disparaît dans la plupart des études lorsque sont pris en compte les autres facteurs de risque, en particulier la pression artérielle, la concentration de cholestérol et le diabète. Il existe une relation causale entre le poids et les autres facteurs de risque, puisque dans plusieurs études les valeurs moyennes de la cholestérolémie, ou de la pression artérielle, varient à quelques années d'intervalle comme le poids. À noter toutefois que dans les études de **Framingham** [70, 71] et de **Göteborg** [72], l'obésité et la prise de poids au cours de la vie sont des facteurs de risque indépendants de la maladie cardiovasculaire.

L'étude **INTERHEART** [73] a apporté des arguments supplémentaires pour affirmer que l'obésité était un facteur de risque cardiovasculaire, qui compte autant que le tabagisme, l'hypertension artérielle et le diabète, du moins dans les pays favorisés. L'étude INTERHEART est une large étude cas-témoins (protocole standard), internationale, menée dans 52 pays (Asie, Europe, Moyen-Orient, Afrique, Australie, Amérique du Nord, Amérique du Sud), auprès de 15152 patients hospitalisés pour un IDM aigu (moins de 24h), et de 14820 sujets témoins indemnes de pathologie coronaire ischémique. L'*odds ratio* (OR) et le

risque attribuable (RA) pour chaque pays, ont été calculés pour chaque facteur de risque. Ainsi, cette étude a permis de connaître, la relation entre l'IDM aigu et 9 facteurs de risque :

- rapport ApoB/ ApoA élevé [OR : 3,25 pour le rapport le plus élevé (IC 99% : 2,81-3,76)] ; [RA : 49,2% (IC 99% : 43,8-54,5)],
- tabagisme [OR : 2,87 (IC 99% : 2,58-3,19)] ; [RA : 35,7% (IC 99% : 32,5-39,1)],
- hypertension artérielle [OR : 1,91 (IC 99% : 1,74-2,10)] ; [RA : 17,9% (IC 99% : 15,7-20,4)],
- diabète [OR : 2,37 (IC 99% : 2,07-2,71)] ; [RA : 9,9% (IC 99% : 8,5-11,5)],
- obésité abdominale [OR : 1,62 pour le rapport taille /hanche lorsque l'on compare les tertiles extrêmes (le plus élevé vs le plus faible) (IC 99% : 1,45-1,80)] ; [RA 20,1% (IC 99% : 15,3-26,0) et 1,12 lorsque l'on compare le tertile moyen au tertile le plus faible (IC 99% : 1,01-1,25),
- régime alimentaire riche en fruits et légumes [OR : 0,70 (IC 99% : 0,62-0,79)] ; [RA : 13,7% (IC 99% : 9,9-18,6) pour la population qui n'en consomme pas quotidiennement],
- consommation régulière d'alcool [OR : 0,91 (IC 99% : 0,82-1,02)] ; [RA : 6,7% (IC 99% : 2,0-20,2)],
- activité physique régulière [OR : 0,86 (IC 99% : 0,76-0,97)] ; [RA : 49,7% (IC 99% : 43,8-54,5)],
- facteurs psycho-sociaux [OR : 2,867 (IC 99% : 2,21-3,22)] ; [RA : 32,5% (IC 99% : 25,1-40,8)].

Tous ces facteurs se sont révélés significativement corrélés au risque d'IDM aigu ($p=0,03$ pour la consommation d'alcool et $p<0,0001$ pour les 8 autres facteurs). Les auteurs de l'étude soulignent que le risque absolu de faire un IDM aigu, associé à l'obésité abdominale, est nettement plus élevé que celui qui est associé au tabagisme, dans les pays favorisés : Amérique du Nord (RA 59,5% vs 26,1 %), Europe de l'Ouest (RA 63,4% vs 29,3 %), l'Australie et la Nouvelle Zélande (RA 61,3% vs 44,8 %) ainsi qu'en Asie du Sud-Ouest et au Japon (RA 58,0% vs 36,2 %).

L'obésité, en particulier de type androïde, est un élément d'orientation en faveur de l'existence d'une hyperlipidémie [74-76]. Par ailleurs, ce type d'obésité est fortement corrélé à la survenue de maladies coronaires [77, 78]. Cette corrélation s'explique cependant en grande partie par son association avec des facteurs de risque d'athérosclérose et de thrombose, comme l'hypertension artérielle, l'intolérance au glucose et l'insulino-résistance.

L'obésité androïde associée à un HDL bas, à une glycémie ou une pression artérielle limite est un facteur de risque majeur des accidents coronaires.

- *Les autres facteurs de risque*

- L'uricémie

Trois études épidémiologiques récentes ont montré que l'acide urique est un facteur de risque indépendant de maladie coronaire et de mortalité totale. Dans l'étude **NHANES 1** cette association est retrouvée chez les femmes mais non chez les hommes [79]. Par ailleurs plusieurs études ont observé une association entre hypercholestérolémie et hyperuricémie. L'hyperuricémie est également fréquente dans le syndrome métabolique. Cependant, l'uricémie n'est peut-être qu'un marqueur des altérations métaboliques responsables de la dyslipidémie et de ses complications cardiovasculaires. Aucune étude n'a démontré que la baisse de l'uricémie modifiait le risque cardiovasculaire. L'uricémie n'est pas un paramètre permettant d'orienter vers une cause secondaire de dyslipidémie.

- L'hyperhomocystéinémie

Le rôle de l'homocystéine dans le développement de l'athérosclérose est actuellement suspecté. De nombreuses données épidémiologiques, y compris dans des études prospectives, montrent une augmentation du risque de coronaropathie ou de maladie cérébrovasculaire chez les patients ayant une concentration d'homocystéine élevée. Une relation indépendante entre le risque d'infarctus et la concentration d'homocystéine a été observée dans la **Physician's Health Study** [80] et la **Trombo Heart Study** [81]. Toutefois, le risque attribuable à l'hyperhomocystéinémie semble faible et il n'existe pas pour le moment d'étude d'intervention ayant démontré l'efficacité de la supplémentation en folates ou en vitamines B12 dans la prévention des maladies cardiovasculaires [82]. Deux études d'intervention en prévention secondaire post-angioplastie coronaire ont donné des résultats discordants : l'une positive [83], l'autre négative [84].

- Paramètres inflammatoires (fibrinogène, CRP...)

Le fibrinogène a été reconnu dans plusieurs études prospectives comme un facteur de risque de maladie coronaire et/ou cérébrovasculaire. Une méta-analyse de ces études montre que l'*odds ratio* varie de 1,8 (IC 95% : 1,2-2,5) dans l'étude de **Framingham**, à 4,1 (IC 95% : 2,3-6,9) dans l'étude **GRIPS** avec une

moyenne de 2,3 (IC 95% : 1,9-2,8) [85]. Il existe une association entre le fibrinogène et les autres facteurs de risque cardiovasculaire, mais après une analyse multivariée, seule l'association du fibrinogène avec les événements cardiovasculaires demeure. Toutefois, il n'existe aucun traitement sans risque permettant de diminuer le fibrinogène et aucune étude n'a montré que sa diminution permettait de modifier le risque cardiovasculaire.

Plusieurs études prospectives ont montré une relation entre les marqueurs inflammatoires et la survenue d'événements cardiovasculaires. Tous les marqueurs sont inter-reliés et au-dessus d'un certain seuil (10 mg pour la CRP) ils sont augmentés par une maladie inflammatoire aiguë (infection) ou chronique (rhumatisme inflammatoire). Aucune étude d'intervention n'a démontré que la baisse isolée de ces paramètres, en dehors d'une baisse induite associée du LDL-C, était reliée à une diminution des événements. Les statines abaissent la concentration de CRP [86-88].

D'autres paramètres inflammatoires font également l'objet d'évaluation (IL-6).

- La lipoprotéine (a) [Lp(a)]

La Lp(a) est une lipoprotéine caractérisée par la présence d'une apoprotéine (a) supplémentaire, dont la structure est proche du plasminogène. La Lp(a) est reconnue depuis quelques années comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [89]. Il semble qu'elle soit surtout un facteur de risque supplémentaire en cas d'hypercholestérolémie. L'intervention diététique n'a que peu d'effet sur les concentrations de Lp(a). Il n'existe actuellement en France aucune médication (en dehors du traitement hormonal estrogénique) susceptible d'en modifier la concentration. La découverte de ce « nouveau facteur de risque » ne doit pas conduire à inquiéter inutilement des sujets en bonne santé et encore moins à entreprendre des thérapeutiques dont le rapport bénéfice-risque est insuffisamment évalué. La détermination de la concentration de la Lp(a) est toutefois un élément intéressant pour situer le risque d'un patient dyslipidémique. Sa concentration étant génétiquement déterminée, la répétition de son dosage éventuel n'est pas nécessaire. Chez les patients ayant une concentration élevée de Lp(a), la correction des autres facteurs de risque lipidiques ou non, doit être encore plus rigoureuse.

4. BASES DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DYSLIPIDÉMIQUES

De nombreux essais d'intervention ont été réalisés en prévention primaire et secondaire afin d'évaluer les bénéfices d'un traitement hypolipémiant dans la prévention de la maladie cardiovasculaire en termes de morbi-mortalité, les bénéfices étant exprimés en réduction du risque absolu (différence entre le risque absolu de la population non traitée et celui de la population traitée) ou en réduction de risque relatif. Les résultats des études d'intervention peuvent être également exprimés sous forme de nombre d'événements évités en traitant un certain nombre de patients pendant la durée de l'essai (qui a été généralement de 5 à 6 ans).

4.1. NOUVELLES DONNÉES CLINIQUES SUR LES STATINES

Aujourd'hui, les études **HPS** [4, 90, 91], **PROSPER** [5], **LIPS** [6], **PROVE-IT** [7], **CARDS** [8] et **ASCOT-LLA** [9], ont apporté les éléments-clés de l'actualisation de ces recommandations.

Tableau I : Tableau récapitulatif des études de prévention cardiovasculaire par les statines

Nom de l'étude	Type d'étude	Durée du suivi (ans)	Taux de base de LDL-C (g/l)	Nature des traitements	Réduction des événements cardio vasculaires et de la mortalité
4S (N = 4 464)	Prévention secondaire coronaire	5,4	1,88	Simvastatine 20/40 mg vs Placebo	-34% événements coronaires majeurs (19% vs 28% ; p<0,00001) -30% mortalité totale (8% vs 12%; p=0,0003)
WOSCOPS (N = 6 595)	Prévention primaire	5	1,92	Pravastatine 40 mg vs Placebo	-31% IDM non mortels et décès coronaires (p<0,001) -22% mortalité totale (p=0.051)
CARE (N = 4 159)	Prévention secondaire coronaire	4,9	1,39	Pravastatine 40 mg vs Placebo	-24% IDM non mortels et décès coronaires (12,3% vs 13,2%; p=0,003) -9% mortalité totale (NS)
LIPID (N = 9 014)	Prévention secondaire coronaire	6,1	1,50	Pravastatine 40 mg vs Placebo	-24% IDM non mortels et décès coronaires (12,3% vs 15,9%; p<0,001) -22% mortalité totale (11% vs 14,1%; p<0,001)
AFCAPS/ TexCAPS (N = 6 605)	Prévention primaire	5	1,50	Lovastatine 20/40 mg vs Placebo	-37% événements coronaires majeurs (10,2% vs 13,2%) p<0,001 Pas de réduction de la mortalité totale
HPS (N = 20 536)	Essentiellement prévention secondaire et diabète	5	1,32	Simvastatine 40 mg vs Placebo	-24% événements vasculaires majeurs (a) (19,8% vs 25,2%; p<0,0001) -13% mortalité totale (12,9% vs 14,7%; p=0,0003)
LIPS (N = 1 677)	Prévention secondaire coronaire (post-angioplastie)	3,9	1,31	Fluvastatine 80 mg vs Placebo	-22% événements cardiaques majeurs (b) (21,4% vs 26,7%; p=0,01) -31% mortalité totale (4,3% vs 5,9%; p=0,10)
PROSPER (N = 5 804)	Prévention chez sujets âgés de plus de 70 ans	3,2	1,47	Pravastatine 40 mg vs Placebo	-15% IDM non mortels, décès coronaires et AVC mortels ou non (14,1% vs 16,2%; p=0,014) Pas de réduction de la mortalité totale (10,3% vs 10,5%; NS)
ASCOT-LLA (N = 10 305)	Prévention chez sujets hypertendus	3,3	1,31	Atorvastatine 10 mg vs Placebo	-36% IDM non mortels et décès coronaires (1,9% vs 3,0%; p=0,0005) -13% mortalité totale (3,6% vs 4,1%; NS)
PROVE-IT (N = 4 161)	Syndromes coronaires aigus	2	1,06*	Atorvastatine 80 mg vs Pravastatine 40 mg	-16% critère principal (c) (atorvastatine 22,4,8% vs pravastatine 26,3% ; p=0,005 en faveur de l'atorvastatine) -28% mortalité totale (2,2% vs 3,2%; 0,07)
CARDS (N = 2 838)	Prévention primaire chez diabétiques de type 2	3,9	1,19	Atorvastatine 10 mg vs Placebo	-37% critère principal (d) (5,8% vs 9% ; p=0,001) -27% mortalité totale (4,3% vs 5,8%; p=0,059)
A to Z (N = 4497)	Syndromes coronaires aigus	2	1,22 [#]	Simvastatine 40/80 mg vs Placebo (4 mois) puis Simvastatine 20 mg	-11% critère principal (e) (14,4% vs 16,7%; p=0,14) -21% mortalité totale (5,5% vs 6,7%; p=0,08)

* 25% des patients traités à l'inclusion ; [#] taux de base du groupe placebo ; IDM = infarctus du myocarde ; AVC = accident vasculaire cérébral

- (a) événements vasculaires majeurs = événements coronaires, vasculaires cérébraux et procédures de revascularisation
 (b) événements cardiaques majeurs = décès cardiaques, IDM non mortels et procédures de revascularisation
 (c) critère principal = décès de toute cause, IDM, angor instable nécessitant une réhospitalisation, procédures de revascularisation et AVC
 (d) critère principal = décès coronaires, IDM, hospitalisation pour angor instable, arrêts cardiaques ressuscités, revascularisations coronaires et AVC
 (e) critère principal = décès cardiovasculaires, IDM, réhospitalisation pour syndrome coronaire aigu et AVC

4.1.1. Etudes menées en prévention primaire

◇ L'étude **WOSCOPS**

Il s'agit d'une étude écossaise menée chez 6595 hommes à risque cardiovasculaire particulièrement élevé (cholestérol total : 7 mmol/l) [92]. Dans cette étude 40 mg de pravastatine administré pendant 5 ans versus un placebo, a réduit le risque de :

- 31% pour la survenue d'événement coronaire ($p < 0,001$),
- 32% pour la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,033$).

L'étude WOSCOPS a montré le bénéfice de la pravastatine chez des patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire.

◇ L'étude **AFCAPS-TextCAPS**

L'étude **AFCAPS-TextCAPS** [93] est une étude menée en double-insu chez 5608 hommes et 997 femmes ayant un HDL-cholestérol inférieur à la normale. Cette étude a comparé 20-40 mg de lovastatine et un placebo. Après un suivi de 5 ans, la lovastatine a réduit le risque de :

- 37% des événements coronaires majeurs [RR : 0,63 (IC95% : 0,50-0,79)],
- 40% des IDM [RR : 0,60 (IC95% : 0,43-0,83)].

L'étude AFCAPS-TextCAPS a montré le bénéfice de la lovastatine chez les patients ayant un HDL-cholestérol inférieur à la normale.

4.1.2. Etudes menées essentiellement en prévention secondaire

◇ L'étude **4S** (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [94] est une étude scandinave, multicentrique randomisée en double-insu *versus* placebo : 4444 patients coronariens (angor stable ou antécédent d'infarctus du myocarde récent), des deux sexes, ayant une hypercholestérolémie (2,10 à 3,10 g/l, soit 5,5 à 8 mmol/l), ont reçu soit 20-40 mg/jour de simvastatine soit un placebo. Le suivi moyen a été de 5,4 ans. La simvastatine a permis, comparativement au groupe placebo, de réduire le risque de :

- 30% pour la mortalité totale (8% vs 12%) [RR : 0,70 (IC95% : 0,58-0,85)],
- 34% pour les événements coronaires majeurs (19% vs 28%) [RR : 0,66 (IC95% : 0,59-0,75)],
- 42% pour la mortalité d'origine coronaire (5% vs 8,5%) [RR : 0,58 (IC95% : 0,46-0,73)],
- 37% pour le recours à des gestes de revascularisation myocardique (11,3% vs 17,2%) [RR : 0,63 (IC 95% : 0,54 - 0,74)],
- 30% pour les accidents vasculaires cérébraux (2,7% vs 4,3%) [RR : 0,70 (IC95% : 0,52-0,96)] ; à noter qu'il s'agit d'une analyse *post-hoc*.

L'étude 4S a montré le bénéfice de la simvastatine chez les patients coronariens hypercholestérolémiques.

◇ L'étude **CARE** (Cholesterol and Recurrent Events) [95] est une étude multicentrique, randomisée, en double-insu *versus* placebo, qui a été menée aux Etats-Unis et au Canada : 4159 patients coronariens (avec antécédents d'infarctus du myocarde), des deux sexes, âgés de 21 à 74 ans, ayant un cholestérol total normal inférieur à 2,40 g/l soit 6,21 mmol/l, ont reçu soit 40 mg/jour de pravastatine soit un placebo. Le suivi moyen a été de 4,9 ans. La pravastatine a permis, comparativement au groupe placebo, de réduire le risque de :

- 24% pour les événements coronaires (10,2% vs 13,2%) [RR : 0,76 (IC95% : 0,64-0,91)]
- 27% pour le recours à des gestes de revascularisation myocardique (14,1% vs 18,8%) [RR : 0,73 (IC95% : 0,63-0,85)],
- 31% pour les accidents vasculaires cérébraux (2,6% vs 3,8%) [RR : 0,69 (IC95% : 0,48-0,97)].

L'étude CARE a montré le bénéfice de la pravastatine chez les patients coronariens hypercholestérolémiques.

◇ L'étude **LIPID** (Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischaemic Disease) [96] est une étude multicentrique, randomisée, en double-insu, *versus* placebo, menée en Australie et Nouvelle Zélande : 9014 patients coronariens (avec antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor stable), des deux sexes, âgés de 31 à 75 ans, ayant une concentration de cholestérol total entre 1,55 et 2,71 g/l, soit 3,99 et 6,99 mmol/l, ont reçu soit 40 mg/jour de pravastatine, soit un placebo. Le suivi moyen a été de 6,1

- ans. La pravastatine a permis, comparativement au groupe placebo, de réduire le risque de :
- 24% pour les décès d'origine coronaire (6,4% vs 8,3%) [RR : 0,76 (IC95% : 0,65-0,88)],
 - 24% pour les événements coronaires graves (12,3% vs 15,9%) [RR : 0,76 (IC95% : 0,68-0,85)],
 - 22% pour la mortalité totale (11% vs 14,1%) [RR : 0,78 (IC95% : 0,69-0,87)],
 - 20% pour le recours à des gestes de revascularisation myocardique (13% vs 15,7%) [RR : 0,80 (IC95% : 0,72-0,90)],
 - 19% pour les accidents vasculaires cérébraux (3,7% vs 4,5%) [RR : 0,81 (IC95% : 0,66-1)].

L'étude LIPID a montré le bénéfice de la pravastatine chez les patients coronariens hypercholestérolémiques.

◇ L'étude **HPS** (Heart Protection Study) [4, 90], menée en prévention primo-secondaire, a montré qu'un traitement par 40 mg/jour de simvastatine réduisait significativement le risque cardiovasculaire des patients à haut risque, c'est-à-dire risque coronaire et risque de premier AVC. Il est à noter qu'aucun effet de la simvastatine sur le risque de récurrence d'AVC n'a été mis en évidence.

Cette étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel (2x2) a comparé en double-insu, d'une part 40 mg/jour de simvastatine à un placebo, et d'autre part une association de vitamines antioxydantes (vitamine E 600 mg/jour, vitamine C 250 mg/jour, bêta-carotène 20 mg/jour) à un placebo.

Au total, 20 536 patients, dont 5082 femmes, âgés de 40 à 80 ans (5 806 patients étaient âgés de plus de 70 ans) ont été inclus quelque soit leur concentration en cholestérol. A l'inclusion le LDL-cholestérol était, <1,16 g/l pour 33% des patients, entre 1,16 g/l et 1,35 g/l pour 25% des patients et >1,35 g/l pour 42% des patients.

Ces patients avaient un risque élevé de décès coronaire à 5 ans :

- 13386 patients avaient des antécédents de maladie coronaire (65%), dont 8510 (41%) des antécédents d'IDM associés à :
 - une AOMI (4 047),
 - un diabète (1 981),
 - une maladie cérébrovasculaire (1 460).
- 7150 patients n'avaient pas d'antécédents de maladie coronaire (35%). Parmi ceux-ci :
 - 3 982 avaient un diabète,
 - 2 701 une AOMI,
 - 1 820 une maladie cérébrovasculaire.
- Parmi les 8 457 patients (41%) ayant une hypertension artérielle traitée, seuls 1% (237) avaient une HTA isolée (sans diabète, ni antécédents cardiovasculaires associés).

Les critères principaux de jugement étaient la mortalité totale, la mortalité par décès d'origine coronaire et la mortalité d'autres causes.

Les critères secondaires étaient les suivants :

- causes spécifiques de décès d'origine non-coronaire,
- événements coronaires majeurs (IDM non fatal ou décès d'origine coronaire),
- événements vasculaires majeurs (combinant les événements coronaires majeurs, les AVC de tout type et la nécessité de recourir à une revascularisation coronaire ou non-coronaire),
- AVC mortels ou non mortels de tous types.

Après 5 ans de traitement, la simvastatine à 40 mg/jour a réduit le risque de :

- 13% pour la mortalité de toute cause (12,9% vs 14,7%) [RR : 0,87 (IC 95% : 0,81-0,94)];
- 17% pour la mortalité de cause vasculaire (7,6% vs 9,1%) [RR : 0,83 (IC 95% : 0,75-0,91)], dont une réduction significative de 18% des décès de cause coronaire (5,7% vs 6,9% ; p=0,0005).
- Aucune réduction significative de la mortalité non vasculaire n'a été observée (5,3% vs 5,6%) [RR : 0,95 (IC 95% : 0,85-1,07)].

Aucune corrélation entre la baisse initiale de LDL-cholestérol et l'abaissement du risque cardiovasculaire n'a été observée.

La simvastatine a également permis une réduction de :

- 38% de l'incidence du premier IDM non mortels (3,5% vs 5,6%) [RR : 0,62 (IC 95% : 0,54-0,70)];
- 30% des revascularisations coronaires (5,0% vs 7,1%) [RR : 0,70 (IC 95% : 0,62-0,78)] et de 16% pour une revascularisation non coronaire (4,4% vs 5,2%) [RR : 0,84 (IC 95% : 0,74-0,95)].
- 25% de l'incidence du premier AVC fatal ou non (4,3% vs 5,7%) [RR : 0,75 (IC95% : 0,66-0,85)], (dont une réduction de 30% de l'incidence du premier AVC ischémique (2,8% vs 4,0%) [RR :

0,70 (IC 95% : 0,60-0,81)]. Aucun effet sur les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (0,5% vs 0,5%) [RR : 0,95 (IC95% : 0,65-1,40)], n'a été observé.

Dans l'analyse pré-spécifiée du sous-groupe de patients (n = 3280) ayant des antécédents cérébrovasculaires [90], l'incidence des AVC n'a pas été significativement modifiée par 40 mg par jour de simvastatine (10,3% vs 10,4%) [RR : 0,98 (IC95% : 0,79-1,22)]. Il est à noter que dans ce sous-groupe de patients : 63% avaient eu un accident vasculaire cérébral ischémique, 46% un AIT, 10% une endartériectomie carotidienne ou une angioplastie, la moyenne d'âge était plus élevée que celle des patients sans antécédents cérébrovasculaires, un traitement antihypertenseur était plus fréquent et la pression artérielle était plus élevée.

En revanche, dans le sous-groupe de patients sans antécédents cérébrovasculaires (17 256 patients), la simvastatine a réduit de 34% l'incidence du premier AVC (3,2% vs 4,8%) [RR : 0,66 (IC95% : 0,57-0,76)].

Dans les autres sous-groupes de patients, la simvastatine a réduit l'incidence du premier AVC en moyenne de 25% chez les patients coronariens ou ayant un diabète, quel que soit l'âge, la pression artérielle ou les concentrations lipidiques.

Il faut souligner que cet effet préventif cérébrovasculaire n'a été observé qu'après 2 ans de traitement ($p=0,0004$).

La simvastatine (40 mg/jour) permet donc de réduire l'incidence du premier AVC chez des patients sans antécédents cérébrovasculaires. Chez les patients ayant des antécédents d'AVC, elle ne réduit pas les récives, un bénéfice qui reste mieux démontré par les antihypertenseurs.

L'étude HPS a montré le bénéfice de la simvastatine chez les patients à haut risque cardiovasculaire quel que soit leur concentration initiale de cholestérol.

◇ L'étude **LIPS** (Lescol Intervention Prevention Study) [6, 7] a pour la première fois évalué en double-insu, les effets d'une statine sur le risque cardiovasculaire de patients coronariens ayant récemment bénéficié d'une première angioplastie coronaire.

Dans cette étude, 1 677 patients coronariens (84% d'hommes) ayant récemment bénéficié avec succès d'une première angioplastie coronaire, âgés en moyenne de 60 ans et ayant une concentration moyenne de LDL-cholestérol de 1,31g/l (soit 3,4 mmol/l) et une concentration de triglycérides inférieure à 4 g/l (soit 4,5 mmol/l), ont été randomisés entre fluvastatine et placebo, dans un délai médian de 2 jours après l'angioplastie.

Après un suivi de 3,9 ans, la fluvastatine 80 mg/jour, a permis une réduction de :

- 22% de l'incidence du critère principal (infarctus du myocarde non fatals et décès coronaire, pontage aorto-coronaire, nouvelles procédures de revascularisation) (21,4% vs 26,7%) [RR : 0,78 (IC95% : 0,64-0,95)]. indépendamment de la concentration de cholestérol total.
- 34% du risque d'événements cardiaques majeurs chez les patients pluritronculaires (23% vs 33,9%) [RR : 0,66 (IC95% : 0,48-0,91)].
- 47% du risque d'événements cardiaques majeurs chez les diabétiques (21,7% vs 37,8%) [RR : 0,53 (IC95% : 0,29-0,97)].

L'étude LIPS a montré le bénéfice de la fluvastatine chez les patients non hypercholestérolémiques ayant récemment bénéficié d'une première angioplastie coronaire.

4.1.3. Autres études : prévention primo-secondaire ou populations spécifiques

Une méta-analyse récente portant sur 38 études en prévention primaire et secondaire, confirme également l'effet bénéfique des hypolipémiants dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux [97]. Cette méta-analyse rapporte une réduction du risque d'AVC de 17% ($p<0,001$) sous hypolipémiants, la plus forte réduction étant observée sous statines (-26% ; $p<0,001$). Cette réduction était similaire à celle observée dans l'étude HPS [4]. Par ailleurs, une corrélation significative entre la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral et le pourcentage de réduction du cholestérol total ($r = -0,46$; $p<0,001$), de la concentration initiale du cholestérol ($r = -0,47$; $p<0,001$) et de la concentration de cholestérol obtenue en fin d'étude ($r = -0,69$; $p<0,001$) a été retrouvée. La plus forte corrélation a été retrouvée entre la réduction du risque d'AVC et la concentration de cholestérol obtenue en fin d'étude ($r = 0,48$). Cependant, il est possible que l'hypoHDLémie soit un facteur de risque d'AVC plus puissant que l'hyperLDLémie, une analyse récente de l'étude VA-HIT ayant montré que le gemfibrozil est plus efficace sur les AVC lorsque les concentrations

de HDL-cholestérol et de LDL-cholestérol sont bas [98]. Quoi qu'il en soit, les hypolipémiants réduisent le risque d'AVC chez les patients coronariens, ce bénéfice étant probablement lié à la baisse des concentrations sériques du cholestérol, la baisse la plus importante étant obtenue avec les statines [97].

Des bénéfices significatifs sont confirmés chez des patients à haut risque : sujet âgé de 70 à 80 ans [4, 5], femme ménopausée [4], patient ayant des antécédents vasculaires (AVC ou AOMI) [4], diabétique [4, 6], hypertendu [9] et patient ayant subi une angioplastie coronaire [6].

- *Sujet âgé de 70 à 80 ans*

◇ Dans l'étude **HPS** [4], le traitement par 40 mg/jour de simvastatine pendant 5 ans, a réduit de 25% les événements vasculaires majeurs de façon similaire dans les trois tranches d'âge < 65 ans, 65-70 ans, > 70 ans. De plus, chez 1263 patients âgés de 75 à 80 ans à l'inclusion, le taux de ces événements a été de 23,1% sous simvastatine vs 32,3% sous placebo (p=0,0002).

◇ L'étude **PROSPER** (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [5] est une étude menée en prévention primo-secondaire, multicentrique, randomisée, en double insu, menée chez 5804 patients (52% de femmes), âgés de 70 à 82 ans à haut risque d'événements vasculaires (antécédents coronaires, cérébraux ou périphériques, fumeurs, diabétiques ou hypertendus), sans hyperlipidémie (concentration moyenne de cholestérolémie totale de 2,21 g/l, de LDL-cholestérol de 1,47 g/l et de HDL-cholestérol de 0,50 g/l et de triglycérides de 1,33 g/l), avec un suivi de 3,2 ans, 40 mg/jour de pravastatine vs placebo a permis une réduction de :

- 15% de l'incidence du critère principal (décès coronaires, IDM non mortels, AVC mortels ou non) (14,1% vs 16,2%) [RR : 0,85 (IC95% : 0,74-0,97)],
- 19% du risque d'infarctus du myocarde non fatal et de décès coronaire (10,1% vs 12,2%) [RR : 0,81 (IC95% : 0,69-0,94)].

Dans cette étude, aucune réduction de l'incidence des événements cérébrovasculaires n'a été observée (4,7% vs 4,5%) [RR : 1,03 (IC95% : 0,81-1,31)].

Le bénéfice clinique n'a été retrouvé que dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents vasculaires. Dans les analyses de sous-groupes en fonction des paramètres lipidiques, le bénéfice n'existe que pour les patients dans le tertile le plus bas de HDL-cholestérol (< 0,43 g/l).

Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée sur l'incidence des myalgies et des rhabdomyolyses. Cependant, contrairement aux autres études d'intervention menées avec la pravastatine, davantage de cancers ont été observés (RR : 1,25, 1,04-1,51, p=0,020). Selon les auteurs de l'étude, il est probable que ces cancers existaient avant l'inclusion des patients dans l'étude. Toutefois, ces résultats incitent à la prudence chez le sujet âgé : en prévention secondaire le traitement est justifié. En prévention primaire, le traitement doit être réservé aux patients à haut risque (LDL-cholestérol élevé et surtout HDL-cholestérol bas).

- *Femmes ménopausées*

Chez 5082 femmes à haut risque cardiovasculaire, 40 mg/jour de simvastatine a réduit de 25% le risque combiné d'événements coronaires et vasculaires majeurs (étude **HPS**) [4].

- *Patients ayant des antécédents vasculaires (AVC ou AOMI)*

◇ Si l'étude **MRFIT** [29] a démontré une relation inverse entre la concentration de cholestérol total et l'incidence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, elle a néanmoins révélé, une corrélation positive entre la concentration de cholestérol total et l'incidence des AVC ischémiques et des AIT.

◇ L'efficacité des hypolipémiants dans la prévention des AVC restait à démontrer sur une large population de patients à haut risque. Les études d'intervention **4S** [94], **CARE** [95] et **LIPID** [96], menées en prévention secondaire, ont montré l'efficacité des statines (simvastatine et pravastatine) dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, avec cependant pour principal défaut, d'avoir inclus un nombre insuffisant de patients, compte tenu de la faible incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patients d'âge moyen [38].

◇ Dans le sous-groupe de patients sans antécédent coronaire mais ayant des antécédents d'AVC (n = 3200), ou une AOMI (n = 6768) de l'étude **HPS** [4], le simvastatine a permis une réduction de 25% du risque de survenue d'événements vasculaires majeurs (accidents coronaires, AVC ischémiques,

angioplasties et amputations). Ces patients ont donc obtenu les mêmes bénéfices sous statine, que les patients coronariens.

- *Patients diabétiques de type 2*

Les études HPS et CARDS ont apporté les preuves du bénéfice d'un traitement par une statine chez le patient diabétique à haut risque, avec ou sans dyslipidémie [4, 8].

◇ Dans l'étude **HPS**, une analyse pré-spécifiée [91], en intention de traiter du sous-groupe de patients diabétiques (n = 5 963) âgés de 40 à 80 ans, ayant soit une HTA soit des antécédents cardiovasculaires, montre l'intérêt d'un traitement par la simvastatine 40 mg par jour chez les patients diabétiques même en l'absence d'antécédents cardiovasculaires.

Le traitement par 40 mg par jour de simvastatine pendant 4.8 ans a permis de réduire chez l'ensemble des patients diabétiques de :

- 27% l'incidence des événements coronaires majeurs (9,4% vs 12,6%) [RR : 0,73 (IC95% : 0,67-0,79)] ;
- 20% la mortalité coronaire (6,5% vs 8,0%) ([RR : 0,80 (IC95% : 0,66-0,96)] ;
- 37% le risque d'IDM non fatal (3,5% vs 5,5%) [RR : 0,63 (IC95% : 0,50-0,80)] ;
- 24% l'incidence du premier AVC fatal ou non fatal (5,0% vs 6,5%) [RR : 0,76 (IC95% : 0,61-0,94)] ;
- 17% l'incidence des revascularisations (8,7% vs 10,4%) [RR : 0,83 (IC95% : 0,70-0,97)].

Le bénéfice a été observé indépendamment de la concentration en cholestérol.

L'étude HPS a montré le bénéfice de la simvastatine chez les patients diabétiques avec ou sans atteinte coronaire, quelle que soit la concentration initiale de LDL-cholestérol.

◇ Dans l'étude **CARDS** [8] réalisée spécifiquement chez le diabétique de type 2 en prévention primaire, 2 838 diabétiques d'âge moyen 62 ans avec une ancienneté moyenne du diabète d'environ 8 ans et ayant un autre facteur de risque associé ont été traités pendant en moyenne près de 4 ans par atorvastatine 10 mg ou placebo. Le traitement par l'atorvastatine 10 mg par jour a permis une réduction de :

- 37% de l'incidence du critère principal (décès coronaires, IDM non mortels incluant les IDM silencieux, angor instables nécessitant une hospitalisation, arrêts cardiaques réanimés, revascularisations coronaires et AVC) (5,8% vs 9%) [RR : 0,63 (IC95% : 0,48-0,83)] ;
- 36% des événements coronaires majeurs (3,6% vs 5,5%) [RR : 0,64 (IC95% : 0,45-0,91)] ;
- 31% des procédures de revascularisation coronaire (1,7% vs 2,4%) [RR : 0,69 (IC95% : 0,41-1,16)] ;
- 48% des AVC (1,5% vs 2,8%) [RR : 0,52 (IC95% : 0,31-0,89)] ;
- 32% des événements cardiovasculaires majeurs (9,4% vs 13,4%) [RR : 0,52 (IC95% : 0,31-0,89)] ;
- 27% de la mortalité totale (4,3% vs 5,8%) [RR : 0,73 (IC95% : 0,52-1,01)].

Le bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes et en particulier indépendamment des paramètres lipidiques de base.

L'étude CARDS a démontré le bénéfice de l'atorvastatine chez les patients diabétiques à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé, en prévention primaire

- *Patients hypertendus à haut risque*

◇ L'étude **ASCOT-LLA** [9] a montré que l'adjonction au traitement antihypertenseur d'une statine chez des patients hypertendus avec au moins 3 facteurs de risque associés, réduisait significativement le risque cardiovasculaire. Dans cette étude, 24% des patients étaient diabétiques, 10% présentaient un accident vasculaire cérébral, 5% présentaient une artérite des membres inférieurs et 4% présentaient une autre pathologie cardiovasculaire. Parmi les 19 342 patients âgés de 40 à 79 ans inclus dans l'étude, 10 305 avaient une concentration de cholestérol total inférieure ou égale à 2,50 g/l (6,5 mmol/l). Ils ont reçu 10 mg/jour d'atorvastatine vs placebo, pendant 3,3 ans (l'étude prévue pour 5 ans a été interrompue prématurément en raison du bénéfice observée dans le groupe atorvastatine).

L'adjonction au traitement antihypertenseur de l'atorvastatine 10 mg/jour, a permis de réduire de :

- 36% le critère principal (infarctus du myocarde non fatal et décès coronaires) (1,9% vs 3,0%) [RR : 0,64 (IC95% : 0,50-0,83)] ;
- 27% les AVC fatals et non fatals (1,7% vs 2,4%) [RR : 0,73 (IC95% : 0,56-0,96)] ;
- 21% l'ensemble des événements cardiovasculaires et des revascularisations (7,5% vs 9,5%) [RR : 0,79 (IC95% : 0,69-0,90)] ;
- 13% la mortalité totale (3,6% vs 4,1%) [RR : 0,87 (IC95% : 0,71-1,06)].

Malgré les progrès réalisés par les techniques de revascularisation, en particulier par l'angioplastie coronaire avec pose d'un stent « actif », après un accident cardiaque majeur, le risque de récurrences demeure très important : il est de 40% dans les 5 ans et de 60% dans les 10 ans. Pour améliorer la survie des coronariens, il convient donc de prendre toutes les mesures permettant de stabiliser l'athérosclérose, en particulier, d'instituer les traitements qui ont montré dans les vastes études d'intervention, leur efficacité dans la prévention cardiovasculaire : aspirine, anti-agrégants plaquettaires, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et statines.

4.1.4. Comparaison des stratégies thérapeutiques

Les études de prévention cardiovasculaire comparant un traitement par statine à un placebo ont montré que le bénéfice est d'autant plus important en terme de réduction du risque absolu que le traitement s'adresse à des patients à haut risque cardiovasculaire. Chez les patients à haut risque, l'objectif d'un taux de LDL-C inférieur à 1 g/l est communément admis, mais la définition d'un objectif thérapeutique précis reste difficile.

Pour les patients à haut risque, l'intérêt d'un traitement intensif par rapport à un traitement plus conventionnel fait toujours l'objet de débats. En effet, peu d'études comparant des stratégies thérapeutiques sont actuellement disponibles. Les premières études parues ont utilisé des critères intermédiaires d'évaluation comme l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne dans l'étude ASAP [99] ou l'étude ARBITER [100] et l'évolution du volume de l'athérome coronaire apprécié par ultrasons intravasculaires dans l'étude REVERSAL [101]. Ces études ont apporté des arguments en faveur d'une stratégie de traitement intensif, mais les seules études avec objectifs cliniques parues à ce jour sont des études réalisées dans les syndromes coronaires aigus : l'étude PROVE-IT a comparé un traitement intensif par atorvastatine 80 mg par jour par rapport à un traitement conventionnel par pravastatine 40 mg par jour [7], et l'étude A to Z a comparé un traitement par simvastatine 40 puis 80 mg par jour à un traitement par placebo durant 4 mois puis simvastatine 20 mg par jour [102].

◇ Dans l'étude **PROVE-IT** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) [7] menée auprès de 4162 patients âgés en moyenne de 58 ans, récemment hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu, le traitement a été institué dans les 10 jours qui ont suivi l'événement. L'abaissement du LDL-cholestérol de 51% à une concentration de 0,62 g/l (1,6 mmol/l) obtenu sous atorvastatine par rapport à l'abaissement de 22% à une concentration de 0,95 g/l obtenu sous pravastatine, s'est accompagné d'une réduction de 16% (22,4% sous atorvastatine contre 26,3% sous pravastatine) [OR : 0,84 (IC95% : 0,74- 0,95)] du critère principal. Le critère principal de jugement était le délai entre la randomisation et le premier événement qui pouvait être un décès de toute cause, un IDM, un angor instable documenté nécessitant une réhospitalisation, une revascularisation ou un AVC.

L'effet bénéfique de l'atorvastatine est apparu dès le premier mois de traitement et s'est maintenu pendant la durée de l'étude. Il a toutefois été plus marqué chez les patients qui n'étaient pas traités par statine avant leur entrée dans l'étude et chez les patients qui avaient une concentration initiale de LDL-cholestérol supérieure ou égale à 1,25 g/l. Il faut également noter une augmentation des enzymes hépatiques significativement plus fréquente sous atorvastatine 80 mg que sous pravastatine 40 mg (3,3% contre 1,1%, $p < 0,001$).

◇ Dans l'étude **A to Z** [102], 4497 patients avec syndrome coronaire aigu, non traités par statine antérieurement et ayant un cholestérol total inférieur ou égal à 2,50 g/l ont été randomisés dans un délai moyen de 3,7 jours après le syndrome coronaire aigu soit sous placebo pendant 4 mois puis simvastatine 20 mg, soit sous simvastatine 40 mg pendant 1 mois puis simvastatine 80 mg et suivi deux ans. Le critère principal regroupant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les réadmissions pour syndrome coronaire aigu et les AVC n'a pas atteint la significativité ($p = 0,14$), avec toutefois une tendance à une réduction des événements dans le groupe traitement intensif par rapport à la stratégie de traitement retardé. La réduction du risque est de 11% à 2 ans (14,4% vs 16,7%) [OR : 0,89 (IC 95% : 0,76- 1,04)] et les courbes ne divergent pas avant au moins 8 mois de traitement. A noter également l'apparition de 9 cas de myopathie (taux de CPK supérieur à 10 fois la limite supérieure de la norme associé avec des symptômes musculaires) dans le groupe simvastatine 80 mg.

D'autres études cliniques sont nécessaires pour préciser l'intérêt ou non d'une stratégie de traitement dite intensive par rapport à une stratégie de traitement dite conventionnelle. Des études sont en cours dans ce domaine comme les études TNT, IDEAL et SEARCH. Même si des arguments sont en faveur d'une stratégie thérapeutique plus intensive pour certains groupes de patients, il paraît prématuré de proposer un objectif thérapeutique sur le LDL-cholestérol plus bas que celui indiqué actuellement pour les patients à haut risque cardiovasculaire.

4.2. DONNEES CLINIQUES SUR LES FIBRATES

Il est admis que les fibrates ont peu d'action sur le LDL-cholestérol, mais qu'ils augmentent le HDL-cholestérol et diminuent les triglycérides.

L'effet bénéfique des fibrates sur la morbi-mortalité coronaire, en prévention secondaire, dépend de la concentration initiale du HDL-cholestérol et de la présence ou non d'une hypertriglycéridémie.

- ◇ L'étude **Helsinki Heart Study (HHS)** [103] est une étude randomisée, en double-insu, d'une durée de cinq ans, qui avait pour objectif d'évaluer les effets du gemfibrozil sur l'incidence des coronaropathies chez des hommes d'âge moyen sans antécédent personnel de coronaropathie, mais ayant un haut risque cardiovasculaire, en raison d'altérations du bilan lipidique. Dans cette étude, le gemfibrozil a montré une réduction de 34% des événements cardiovasculaires [RR : 0,66 (IC 95% : 0,65-0,93)]; ce bénéfice étant plus marqué pour les infarctus non fatals. Toutefois, le gemfibrozil n'a pas diminué la mortalité totale et même a eu tendance à l'augmenter lors d'un suivi à distance.
- ◇ L'étude **VA-HIT** [104] est une étude randomisée, en double-insu comparant 1200 mg/jour de gemfibrozil à un placebo. Elle a été menée chez 2531 hommes âgés en moyenne de 64 ans et ayant des antécédents de maladie coronaire documentée. A l'inclusion, ces patients avaient une concentration moyenne basse de HDL-cholestérol (0,32 g/l), de LDL-cholestérol (1,11 g/l), de cholestérol total (1,75 g/l) et de triglycérides (1,6 g/l). Au terme d'un suivi médian de 5,1 ans, il a été observé :
 - une réduction de 22% du risque de survenue d'un infarctus non fatal ou d'un décès d'origine coronaire (17,3% vs 21,7%) [RR : 0,78 (IC 95% : 0,47-0,92)];
 - ceci sans modification significative de la concentration de LDL-cholestérol, mais avec une réduction significative de 31% de la concentration des triglycérides et une augmentation significative de 6% de la concentration de HDL-cholestérol (p<0,001).Dans cette étude, aucune réduction de la mortalité totale n'a été mise en évidence.
- ◇ Dans l'étude BIP [105], l'efficacité du bézafibrate 400 mg/jour a été comparée à celle d'un placebo chez 3090 coronariens ayant une concentration basse de HDL-cholestérol ($\leq 0,45$ g/l) et/ou une hypertriglycéridémie, pendant 6,2 ans. Dans cette population, le bézafibrate n'a significativement réduit l'incidence de survenue, ni d'un infarctus, ni d'une mort subite.

Dans la classe des fibrates, seul le gemfibrozil a montré un bénéfice chez les patients diabétiques à risque cardiovasculaire en prévention primaire ou secondaire.

4.3. DONNEES CLINIQUES SUR LE TRAITEMENT DIETETIQUE

Les études d'intervention nutritionnelle posent des problèmes méthodologiques importants :

- difficulté de réaliser l'étude en double insu ;
- modifications de la diète dans le groupe témoins ;
- nombre de «perdus de vue» souvent plus important que dans les études médicamenteuses ;
- adhésion au traitement difficile à contrôler ;
- modification concomitante des autres facteurs de risque ;
- interactions nombreuses entre les divers nutriments ;
- effets généralement modestes imposant des études sur des grands effectifs.

Cependant, dans leur grande majorité, les études d'intervention nutritionnelle réalisées en prévention primaire ou secondaire, ont montré l'effet bénéfique d'une alimentation contrôlée sur l'incidence des coronaropathies ischémiques.

L'efficacité de la diététique peut être évaluée de deux façons : la diminution du LDL-cholestérol et le bénéfice cardiovasculaire. L'impact d'une recommandation diététique isolée sur le risque cardiovasculaire est toujours difficile à établir. Les huiles de poissons sont l'exemple type d'une approche diminuant le risque cardiovasculaire sans diminution du LDL-cholestérol et les stérols végétaux d'une approche diminuant le LDL-cholestérol mais qui n'a pas été évaluée en termes de bénéfice cardiovasculaire.

Compte tenu de la difficulté de l'approche hygiéno-diététique, le médecin doit y revenir régulièrement au cours du suivi du patient dyslipidémique.

Dans un rapport publié en juin 2003 [106], l'Afssa précise les produits revendiquant l'allégation fonctionnelle « les acides gras oméga 3 participent /contribuent au bon fonctionnement (du système) cardiovasculaire » doivent remplir les conditions suivantes :

- teneur en acides gras oméga 3 suffisante (> 15% de l'ANC),
- composition lipidique globale en accord avec les recommandations de prévention cardiovasculaire.

Les allégations relatives à des propriétés hypocholestérolémiantes des acides gras oméga 3 sont injustifiées.

- *Etudes menées en prévention secondaire chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde*

- ◇ Un régime indo-méditerranéen (**Indo-Mediterranean Diet Heart Study**, [107]) a réduit significativement le risque cardiovasculaire chez 406 patients coronariens, avec un suivi de 36 mois. Ce régime a réduit de 34,5% le risque relatif de survenue d'infarctus du myocarde mortels et non mortels et de mort subite (14,2% vs 21,7% ; $p < 0,01$).
- ◇ Un régime méditerranéen (**Lyon Diet Heart Study**) vs régime habituel, a également réduit significativement le risque cardiovasculaire chez 605 patients, avec un suivi de 46 mois [108, 109]. Ce régime a réduit de 72% le risque de survenue d'infarctus du myocarde non mortel et de décès d'origine cardiaque (1,24 % vs 4,07%) [RR : 0,28 (IC 95% : 0,15-0,53)], et de 56% le risque de décès de toutes causes (0,95 % vs 1,74%) [RR : 0,44 (IC 95% : 0,21-0,94)]
- ◇ Un régime enrichi en acides gras polyinsaturés de la série oméga-3, réduit significativement la mortalité cardiovasculaire : études **DART**, **GISSI-Prevenzione**, **Lyon Diet Heart Study** [109-113]. L'étude **DART** [113] a montré une diminution de la mortalité globale chez des hommes qui consommaient du poisson gras 2 fois par semaine, sans toutefois constater une baisse dans l'incidence de l'infarctus du myocarde. En revanche, les résultats récents de l'étude **GISSI Prevenzione**, menée en prévention secondaire et consistant en une supplémentation en acides gras poly-insaturés oméga 3, montrent un effet clinique favorable tant sur la réduction du taux de mortalité totale que sur celle de la mortalité par infarctus du myocarde [110]. De plus, ce régime a ralenti la progression de l'athérosclérose coronaire [114].
- ◇ Dans la méta-analyse de Bucher regroupant 15 808 patients coronariens, avec un suivi moyen de 6 ans, les acides gras oméga-3 ont significativement réduit le risque d'infarctus du myocarde fatal ($p < 0,001$) la mort subite ($p < 0,001$) et la mortalité totale ($p < 0,001$), sans modifier le risque d'infarctus non fatal [115].

- *En prévention primaire*

- Des études prospectives en population montrent un moindre risque d'événements cardiovasculaires fatals chez les consommateurs habituels de poisson [116].
- Un régime diversifié riche en acides gras polyinsaturés, en fibres et en amandes, a été évalué en comparaison à un traitement par une statine associée à un régime standard, versus groupe contrôle, au cours d'une étude clinique d'une durée de 2 mois, menée auprès de 46 patients dyslipidémiques [117]. Le régime diversifié a significativement réduit les concentrations de LDL-cholestérol, par rapport au groupe contrôle (-28,6% vs -8% ; $p < 0,001$), cette réduction a été comparable à celle obtenue avec la statine associée au régime standard (- 30,9%, $p < 0,001$). Le régime diversifié a été aussi efficace que la statine sur les concentrations de la CRP qu'ils ont réduit de façon similaire (effet significatif par rapport au groupe contrôle).
- Par ailleurs, l'étude DASH montre que la consommation régulière d'une diète riche en fruits et légumes et réduite en produits laitiers, diminue les niveaux de pression artérielle systolique et diastolique [118].
- Dans la méta-analyse de Hooper [119] portant sur 27 études regroupant 30 902 sujets, pendant une durée moyenne de 2 ans, le traitement diététique administré seul a réduit les événements cardiovasculaires de 16% [(RR : 0,84 (IC95% : 0,72 -0,99)] et la mortalité cardiovasculaire de 9% [(RR = 0,91 (IC95% : 0,77-1,07) NS]. Mais, il a eu peu d'effet sur la mortalité totale [(RR = 0,98 (IC95% : 0,86-1,12)].

Le traitement diététique administré seul réduit les événements cardiovasculaires et doit être proposé en première intention chez les patients à risque cardiovasculaire.

Sur le plan biologique, les vitamines, notamment les vitamines antioxydantes, ont des effets favorables sur certains facteurs de risque d'athérosclérose. *In vitro*, la vitamine E inhibe l'oxydation des LDL. La plupart des études épidémiologiques d'observation ont mis en évidence des associations négatives entre la consommations de vitamine E, ou de caroténoïdes [120] et la morbi-mortalité cardiovasculaires. De même, les folates alimentaires diminuent les niveaux d'homocystéine, un facteur de risque cardiovasculaire.

Toutefois, les résultats des essais thérapeutiques de supplémentation vitaminique ont été très décevants, ils ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire :

- Vitamine E :

Chez les patients coronariens, la vitamine E n'a pas démontré d'effet significatif sur les événements cardiovasculaires, étude ancillaire [121] de l'étude ATBC, étude GISSI-Prevenzione [110], Hope-vitamine E [122] et méta-analyse de Vivekananthan [123]).

- Vitamines E+C :

- ◇ Dans l'étude **ASAP-Copenhague** [99], avec un suivi de 6 ans [124], une supplémentation en vitamine E (136 UI x 2/j) et vitamine C (250 mg x 2/j) a ralenti la progression de l'athérosclérose chez des patients hypercholestérolémiques : une réduction de 25% ($p = 0,034$) du taux annuel de progression de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide commune (0,010 mm vs 0,014 mm) a été observée. Chez les patients de sexe masculin, l'effet de cette supplémentation a été plus marqué (réduction de 37% ; $p=0,028$). A l'inverse, dans l'étude WAVE [125], une supplémentation en vitamine E (400 UI x2/j) et vitamine C (500 mg x 2/jour) vs placebo, a eu tendance à aggraver l'athérosclérose coronaire ($0,044 \pm 0,15$ mm vs $0,028 \pm 0,15$ mm) chez des femmes ménopausées ayant une sténose carotidienne initiale comprise entre 15 et 75% et recevant un traitement par œstrogènes conjugués équinus éventuellement associé à un progestatif.

- Association d'antioxydants à dose nutritionnelle (vitamine E + vitamine C + bêta-carotène + sélénium) :

- ◇ Dans l'étude **HPS** [126], menée pendant 5 ans, chez 20356 patients à haut risque cardiovasculaire, des deux sexes, âgés de 40 à 80 ans et ayant une concentration de cholestérol total > 1,35 g/l (3,5 mmol/l, un traitement antioxydant (vitamine E 300 mg/jour, vitamine C 125 mg/jour, bêta-carotène 25 mg/jour, sélénium 100 µg/jour) vs placebo, a été administré isolément ou en association à une statine (simvastatine, 40 mg/jour). Ce traitement n'a pas eu d'effet significatif favorable, ni sur la mortalité totale (14,1% vs 13,5%), ni sur la mortalité vasculaire (8,7% vs 8,2%) et non vasculaire (5,3 vs 5,3%), ni sur la morbidité cardiovasculaire (accident coronaire, AVC, revascularisation).
- ◇ Dans l'étude HATS [127], le traitement antioxydant associant vitamine E (800 UI), vitamine C (1g), bêta-carotène (25 mg) et sélénium (100µg /jour) vs placebo, chez des patient ayant un LDL-C normal (1,5 g/l) et un HDL-C bas (0,31 g/l), n'a modifié ni les concentrations de LDL-C et HDL-C, ni l'incidence du premier accident cardiovasculaire (21% vs 24%), ni freiné la progression des sténoses carotidiennes (1,8% vs 2,3%).
- ◇ Dans l'étude SUVIMAX [128] en France auprès de 13017 patients présumés sains (femmes âgées de 35 à 60 et hommes âgés de 45 à 60 ans), avec un suivi de 7,5 ans, aucun bénéfice cardiovasculaire n'a été observé avec une association d'antioxydants à dose nutritionnelle, par rapport au placebo.

L'analyse de l'ensemble des essais permet d'exclure formellement l'existence d'un bénéfice cardiovasculaire, lorsqu'on supplémente les patients en vitamines E, C, bêta-carotène et sélénium.

4.4. CONCLUSIONS

Les recommandations concernant l'instauration d'un traitement médicamenteux chez un patient donné doivent résulter d'une mise en perspective du bénéfice qu'il peut attendre et des contraintes et effets indésirables entraînés par un traitement au long cours.

Les résultats des études d'intervention sur la prévention cardiovasculaire permettent les conclusions suivantes :

⊖ La prévention cardiovasculaire par une statine prend tout son sens : elle porte à la fois sur le risque

coronaire et cérébrovasculaire. Toutefois, elle ne porte pas sur le risque de récurrences des AVC.

- La prévention cardiovasculaire par une statine est confirmée chez les patients ayant des antécédents vasculaires (AVC et AOMI) et les diabétiques à haut risque.
- Le bénéfice d'une intervention hypolipémiante chez un patient donné est indépendante du sexe, de l'âge, des antécédents cardiovasculaires (coronaires ou vasculaires), des facteurs de risque associés (diabète ou hypertension artérielle) et des concentrations lipidiques initiaux.
- Plus on abaisse la concentration de LDL-cholestérolémie, plus on réduit l'incidence de survenue d'accident coronaire et d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les patients à haut risque.
- Le délai pour que la réduction d'une hypercholestérolémie s'accompagne d'une réduction du risque de survenue d'un accident coronaire peut être précisé. Le bénéfice thérapeutique apparaît plus ou moins précocement selon les études. Ainsi, dans les études HPS et ASCOT-LLA, il apparaît après un an de traitement. Il est à noter que cette information sur le délai d'apparition d'un bénéfice est sujette à caution car elle repose sur une méthodologie faible.
- Les patients ayant fait un accident cardiovasculaire, doivent bénéficier du traitement préventif, le plus précocement possible, au décours immédiat de l'accident aigu.
- Chez le patient à haut risque hypertendu ou diabétique, l'adjonction au traitement spécifique, d'un traitement hypolipémiant, améliore le pronostic cardiovasculaire.
- Malgré des difficultés méthodologiques, les études de prévention secondaire et deux méta-analyses des études d'intervention diététique, montrent une baisse de la fréquence des coronaropathies. Par contre, les vitamines anti-oxydantes n'ont pas apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire.

5. SCHEMA GENERAL DE PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES EN PREVENTION PRIMAIRE

La prise en charge thérapeutique d'un patient dyslipidémique en prévention primaire, comprend trois étapes :

- vérification du caractère primaire de la dyslipidémie,
- évaluation du risque cardiovasculaire,
- objectifs thérapeutiques.

5.1. VERIFICATION DU CARACTERE PRIMAIRE DE LA DYSLIPIDEMIE

Il convient d'éliminer les causes de dyslipidémies secondaires : hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, cholestase, alcoolisme ou prise de médicaments tels que les corticoïdes, estroprogestatifs à visée contraceptive, diurétiques, rétinoïdes, bêta-bloquants... [129].

Il convient de traiter la maladie causale, ou d'arrêter le traitement responsable de la dyslipidémie, dans la mesure du possible, avant de traiter les dyslipidémies avec des hypolipémiants.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie liées à la grossesse sont physiologiques, elles ne doivent pas faire l'objet d'un traitement.

5.2. EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

● *Dénombrement des facteurs de risque*

C'est en prévention primaire que l'évaluation du risque aide à prendre les décisions thérapeutiques. La maladie coronaire est multifactorielle, chaque facteur de risque indépendant doit être pris en compte dans l'évaluation du risque global [129, 130].

Ainsi, une simple addition du nombre de facteurs de risque présents chez le patient est adaptée à la pratique quotidienne. Le niveau de risque d'un patient dépend du nombre de facteurs de risque qu'il présente, ainsi que de leur intensité. Il est important de souligner que le tabagisme arrêté depuis moins de 3 ans est considéré comme un facteur de risque et que par ailleurs, l'hypertension artérielle, comme le diabète de type 2, sont considérés comme des facteurs de risque même si ces pathologies sont traitées.

Les facteurs de risque à prendre en compte pour estimer le niveau global du risque cardiovasculaire d'un patient dyslipidémique sont donc :

- L'âge :
 - homme de 50 ans ou plus ;
 - femme de 60 ans ou plus.
- Les 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.
- Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
- Une hypertension artérielle permanente traitée ou non (se reporter aux recommandations spécifiques) ;
- Un diabète type 2 traité ou non (se reporter aux recommandations spécifiques) ;
- Un HDL-cholestérol $\leq 0,40\text{g/l}$ (1 mmol/l) quel que soit le sexe.

● Facteur protecteur

Une HDL-cholestérolémie élevée, supérieure ou égale à $0,60\text{g/l}$ ($1,6\text{mmol/l}$) est considérée comme un facteur protecteur et conduit à soustraire un facteur de risque.

Il est également possible de calculer le risque cardiovasculaire global à l'aide d'une équation de risque, des équations de risque étant disponibles (Cf. Recommandation de l'ANAES sur la Méthode d'évaluation du risque cardiovasculaire global).

• Les équations de risque

L'équation américaine recommandée par le NCEP ATP III [10] est basée sur les résultats d'une étude épidémiologique menée dans une population résidant en Amérique du nord (**étude de Framingham**). Cette équation permet de prédire le risque d'infarctus du myocarde et de décès coronaires. Ainsi, en fonction des facteurs de risque présents, un risque faible (risque à 10 ans $< 10\%$ si 0 à 1 facteur de risque), moyen (risque à 10 ans de 10 à 20% si 2 facteurs de risque ou plus) ou élevé (risque à 10 ans $> 20\%$ si prévention secondaire ou risque équivalent), peut être évalué par cette équation.

L'équation **SCORE**, recommandée par l'ESC (European Society of Cardiology) [15], est basée sur un grand nombre d'études prospectives réalisées en Europe. Elle permet de prédire le risque de décès cardiovasculaires chez un patient donné.

Cependant, il faut souligner qu'aux Etats-Unis, le risque cardiovasculaire est supérieur à celui des français et que ces équations n'ont pas été validées en France. Néanmoins, l'utilisation de ce type d'équation peut être intéressante dans le cadre d'une démarche pédagogique, pour permettre au patient de suivre l'évolution de son risque cardiovasculaire et ainsi augmenter son adhésion au traitement.

• Définition des patients relevant d'une prise en charge thérapeutique en prévention secondaire ou à risque équivalent

1. 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 à partir du stade II).

Par extension, certains experts proposent :

- les patients asymptomatiques avec une sténose carotidienne supérieure à 50%,
- les patients asymptomatiques avec un IPS $< 0,9$,
- les patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique et isolé, de

- découverte fortuite (généralement par échographie abdominale),
- les patients ayant une ischémie coronaire silencieuse documentée.
2. Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :
- une atteinte rénale*,
 - ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - Age
 - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus
 - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - Hypertension artérielle permanente traitée ou non (se reporter aux recommandations spécifiques)
 - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
 - Microalbuminurie (> 30 mg/24 heures).
3. Les patients ayant un risque > 20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)**.

*Protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/min.

Formule de Cockcroft-Gault : Clairance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatinémie en } \mu\text{mol/l}}$

K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

**Cf. ANAES : Recommandations sur les Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global.

• Bilan complémentaire

La mesure de la glycémie à jeun doit être proposée de façon systématique en cas de dyslipidémie, car ce paramètre est un facteur de risque cardiovasculaire important. Une glycémie élevée est l'un des 5 critères du syndrome métabolique. Le diabète est par ailleurs une cause de dyslipidémie.

En fonction du contexte clinique, d'autres examens complémentaires seront réalisés, notamment pour rechercher une cause à la dyslipidémie.

En l'état actuel des connaissances, les dosages de CRP, de Lp(a), et d'homocystéine, ainsi que des explorations systématiques (ECG, ECG d'effort, imagerie carotidienne, mesure de l'épaisseur intima-média), ne sont pas justifiés chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques, même en présence de facteurs de risque cardiovasculaire.

5.3. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DES VALEURS DU LDL-CHOLESTEROL

Le LDL-cholestérol sérique (fraction dite athérogène du cholestérol), constitue le paramètre décisionnel du traitement des dyslipidémies : la réduction de la LDL-cholestérolémie reste incontestablement l'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes.

Tous les patients ayant un risque d'événement cardiovasculaire élevé, ainsi que tous les patients ayant un LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l), doivent bénéficier d'un traitement diététique.

En fonction du nombre de facteurs de risque présents, l'objectif thérapeutique consiste à obtenir des concentrations inférieures à une valeur de LDL-cholestérol définie ci-après :

- en l'absence de facteur de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 2,20 g/l (5,7 mmol/l) ;

- en présence d'un facteur de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,90 g/l (4,9 mmol/l) ;
- en présence de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ;
- en présence de plus de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,30 g/l (3,4 mmol/l) ;
- en prévention secondaire ou à risque équivalent, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1 g/l (2,6 mmol/l).

Coefficients de conversion :- Cholestérol : g/l x 2,58 = mmol/l ; mmol/l x 0,387 = g/l
 - Triglycérides : g/l x 1,14 = mmol/l ; mmol/l x 0,875 = g/l

Ces valeurs ont pour but d'aider les cliniciens à prendre des décisions thérapeutiques. Les valeurs de la LDL-cholestérolémie retenues comme objectifs thérapeutiques ne sont pas des valeurs expérimentales définies par des essais d'intervention ni par des analyses coût-bénéfice. Elles ont été fixées consensuellement (avis d'experts et prise en compte des recommandations européennes et internationales actuelles) [129].

A titre d'exemple, remarquons qu'à ce jour, aucun grand essai d'intervention n'a concerné des hommes de moins de 50 ans ou des femmes de moins de 60 ans, parmi lesquels se recrutent les patients sans facteur de risque dans la définition donnée. Le seuil de 2,20 g/l (5,7 mmol/l) de LDL-cholestérol résulte donc d'un compromis qui, en pratique, conduit au traitement médicamenteux des hypercholestérolémies familiales pour lesquelles la concentration sanguine de cholestérol total excède généralement 3 g/l (7,7 mmol/l) et/ou celui du LDL-cholestérol dépasse 2,20 g/l (5,7 mmol/l).

6. TRAITEMENT DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE

6.1. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE

Le traitement diététique bien conduit peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec une motivation suffisante du prescripteur et du patient. Les modifications du régime alimentaire ont pour but essentiellement la diminution de la consommation des graisses d'origine animale, (acides gras saturés), et la correction pondérale si nécessaire. Elles doivent être présentées sous forme positive.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

1. une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou poly-insaturés .
2. une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons) .
3. une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes et produits céréaliers) ;
4. une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale, correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des facteurs de risque présents. Il sera poursuivi le plus longtemps possible.

6.1.1. Bases de la prise en charge nutritionnelle

Les recommandations nutritionnelles pour les patients dyslipidémiques sont simples et comprennent :

- Les recommandations nutritionnelles qui entraînent une baisse du cholestérol :
 - o Acides gras :

La diminution des apports en graisses saturées (beurre, fromages, viandes grasses, charcuterie) est l'objectif principal. Les graisses insaturées entraînant une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol, sont donc autorisées dans le régime des patients hypercholestérolémiques. Les graisses insaturées sont de deux types : polyinsaturées (huiles de tournesol, maïs, colza et margarines préparées

avec ces huiles) et monoinsaturées (huiles d'olive et de colza surtout). Par ailleurs les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique.

- Cholestérol alimentaire :

Même s'il représente une très faible proportion du cholestérol total présent dans l'organisme, le cholestérol alimentaire joue un rôle qualitatif important : il existe une relation entre la concentration sanguine de cholestérol et la consommation alimentaire en cholestérol, surtout chez les patients hypercholestérolémiques. Il convient de diminuer l'apport alimentaire de cholestérol autour de 300 mg/j. Le cholestérol se trouve surtout dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats (de 150 à 2000 mg de cholestérol pour 100 g). Quant aux viandes, à la charcuterie, aux laitages non écrémés, ils contiennent environ de 70 à 110 mg de cholestérol pour 100 g de produit.

Néanmoins, il faut retenir que l'influence du cholestérol alimentaire est variable selon les individus et reste le plus souvent nettement inférieure à celle des graisses saturées. La priorité reste donc la diminution des graisses saturées.

- Fibres et glucides alimentaires :

L'apport glucidique doit compenser la réduction calorique liée à la restriction lipidique. Les glucides complexes seront préférés aux sucres raffinés. Les apports totaux doivent atteindre 50-55% de la ration calorique totale. Des apports glucidiques élevés ont été associés à des hypertriglycéridémies et à une diminution des concentrations de HDL-cholestérol. L'apport de certaines fibres alimentaires de l'ordre de 20 à 50 g/jour (son d'avoine, gomme guar, fibres de soja...) peut améliorer le profil lipidique.

Les fruits et légumes sont des sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires contribuant à la diminution de l'index glycémique. Des études d'observation ont montré une incidence moindre des accidents coronaires ou vasculaires cérébraux chez les consommateurs habituels de fruits et légumes. Cependant, ces résultats ne démontrent pas formellement, comme un essai d'intervention randomisé, les bénéfices cardiovasculaires des fruits et légumes. Leur apport doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies car le fructose stimule la synthèse des triglycérides.

- Autres mesures :

A côté des recommandations classiques destinées à abaisser le LDL-cholestérol (régime dit anticholestérol standard) et des recommandations à effet pléiotrope (protection cardiovasculaire par des mécanismes indépendants de la baisse éventuelle du cholestérol), il existe de nouvelles approches complémentaires. Il s'agit en particulier, de produits enrichis en stérols végétaux (margarines, spécialité laitière...), qui ont l'agrément de L'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). Administrés à la dose de 2 g, les stérols végétaux abaissent le LDL-cholestérol d'environ 10%, ils permettent ainsi à eux seuls, une diminution équivalente à celle obtenue avec le régime classique. Les autres approches possibles sont l'utilisation de fibres (psyllium, bêta glucan...) ou de soja. Ces approches sont complexes en pratique et justifient un avis spécialisé. Ces mesures sont additives, la diminution totale du LDL-cholestérol pouvant atteindre 30% [117]. Aucune de ces mesures n'a été testée dans des essais d'intervention évaluant le degré d'athérosclérose ou les événements cliniques.

- Les recommandations nutritionnelles qui ont fait leur preuve en prévention cardiovasculaire :

- Les huiles de poisson :

Les huiles de poisson provenant des mers froides (riches en acides gras DHA et EPA) ont des propriétés hypotriglycéridémiantes. La consommation d'EPA et de DHA diminue les triglycérides plasmatiques et, à un moindre degré, le HDL-cholestérol. Ils diminuent également la pression artérielle et la survenue d'arythmies et améliorent l'hémostase. Une consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée. Ces objectifs sont atteints en substituant en partie les graisses d'origine animale (beurre, fromages, viandes grasses, charcuterie, les préparations industrielles) par des graisses d'origine végétale (huiles riches en acides gras mono et/ou polyinsaturées, margarines molles) et par le poisson.

- Vitamines et suppléments vitaminiques :

La consommation de suppléments vitaminiques n'apporte pas d'avantages pour le contrôle des niveaux des lipoprotéines et la protection cardiovasculaire.

- Alcool :

Dans la population, la relation entre la consommation d'alcool et la mortalité est en forme de U ou en J. La consommation optimale est comprise entre 10 à 30 g d'alcool par jour chez l'homme et 10 à 20 g/j chez la femme [131]. La diminution de la mortalité coronaire est la principale cause de réduction de la mortalité sans évidence d'un bénéfice supérieur d'une boisson [132-134]. En revanche la consommation aiguë est associée à un risque accru de mort subite et d'accident cérébrovasculaire. Aucune étude randomisée n'a prouvé le bénéfice de l'alcool sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies, l'hypertension artérielle et le surpoids.

- Sel :

Le sel n'a pas d'impact sur les lipides plasmatiques de sodium, mais il influence les niveaux de pression artérielle. Une méta-analyse des essais randomisés d'une durée supérieure à 6 mois portant sur la consommation de sel, a montré une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique de 1,1 et 0,5 mm Hg chez les sujets normotendus et de 1,5 et 0,7 chez les patients hypertendus [118]. De plus les études d'interventions communautaires ont montré qu'une réduction des apports en sel s'accompagnait d'une diminution de la pression artérielle dans la communauté.

- Contrôle du poids :

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée.

L'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille²) devrait demeurer, si possible, inférieur à 25 kg/m² chez les patients dyslipidémiques. La diminution du poids s'accompagne généralement d'une diminution modérée de la cholestérolémie et d'une diminution plus franche de la triglycéridémie. Chez le patient obèse, l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation de la concentration de HDL cholestérol circulant.

- La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.
- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9kcal/g) et l'alcool (7kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possible, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total.
- L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, et notamment à son degré de surcharge pondérale. Elle facilite la perte de poids et le maintien après amaigrissement. Une perte de poids de 10% en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est achevée, l'objectif devient le maintien d'un poids stable. Pour cela, les aliments riches en lipides devront être remplacés par des légumes, des fruits et des produits céréaliers.

6.1.2. Traitement diététique de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie justifie, dans un premier temps, une intervention diététique. Cette intervention diététique s'applique également aux sujets âgés, en prenant certaines précautions liées au statut nutritionnel à cet âge.

Il est conseillé aux patients hypercholestérolémiques :

- de remplacer le beurre par des huiles végétales (mono et poly-insaturées essentielles), par des margarines "molles" qui ne sont pas en emballage papier (car saturées) ou par des produits enrichis en stérols végétaux,
- d'éviter la charcuterie, à l'exception du jambon maigre,
- de privilégier le poisson aux dépens de la viande,
- de limiter la consommation des produits laitiers les plus riches en graisses,
- de ne pas consommer plus de deux œufs par semaine,
- d'assurer un apport suffisant en fibres, en privilégiant la consommation de fruits, de légumes, de pain, céréales et de féculents ;
- la consommation d'alcool est acceptable (< 30 g/j). Toutefois l'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies (et le surpoids).

Il est important de ne pas créer de déséquilibre alimentaire notamment en calcium.

Il convient également de corriger une surcharge pondérale ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et de favoriser la pratique d'une activité physique minimale régulière : la pratique de 30 minutes de marche par jour permet de répondre à cet objectif [135].

6.1.3. Traitement diététique de l'hypertriglycéridémie et des hyperlipidémies

En France, l'hypertriglycéridémie est fréquemment associée à la consommation excessive d'alcool et à l'existence d'un syndrome plurimétabolique.

- *Consommation excessive d'alcool*

L'alcool entraîne une augmentation de la synthèse des triglycérides mais la sensibilité des sujets à l'alcool apparaît très variable. Le diagnostic d'hypertriglycéridémie alcool-dépendante est réalisé par une épreuve d'abstinence de boissons alcoolisées : une diminution claire des concentrations des triglycérides suggère fortement une hypertriglycéridémie alcool-dépendante. Cette forme représente environ 10% des patients hypertriglycéridémiques. Le traitement repose sur la suppression des boissons alcoolisées.

- *Syndrome plurimétabolique*

Dans ce cadre, il s'agit le plus souvent de patients porteurs d'une hyperlipidémie mixte, ou quelquefois d'une hypertriglycéridémie isolée. L'attitude diététique est celle proposée dans les hyperlipidémies mixtes.

Si les grandes lignes du traitement de l'hypercholestérolémie sont valables pour le traitement des hypertriglycéridémies, il semble toutefois indispensable d'insister sur les points spécifiques suivants :

- suppression de l'alcool et limitation des fruits (sensibilité croisée entre fructose et alcool) ; la réalisation d'un test diagnostique d'abstinence de boissons alcoolisées durant 5 à 7 jours évalue la susceptibilité de la triglycéridémie à la consommation de boissons alcoolisées ;
- limitation nette des sucres simples ;
- restriction calorique en cas d'excès pondéral.

Dans les cas d'hyperlipidémies mixtes, il faut particulièrement insister sur la correction de la surcharge pondérale lorsqu'elle existe et sur la pratique régulière d'un exercice physique d'intensité modérée.

Chez les patients diabétiques de type 2, présentant fréquemment une hyperlipidémie mixte, la réduction pondérale améliore l'équilibre glycémique et la dyslipidémie secondaire qui lui est fréquemment associée. Il est important de contrôler l'insulino-résistance et de réévaluer le bilan lipidique après équilibration de la glycémie, qui contribue à abaisser le taux des triglycérides.

Tableau II : Equivalents boissons alcoolisées pour 10 g d'alcool

Boissons	Mesure usuelle	Volume
Vin rouge, rosé, blanc	1 verre	12,5 cl
Champagne	1 flûte	12,5 cl
Apéritif à base de vin à 18°	1 verre	6 cl
Whisky, vodka, gin à 40°	1 dose	2,5 cl
Boissons anisées à 40°	1 dose	2,5 cl
Cidre	1 bolée	20 cl
Digestif (rhum, cognac) à 40°	1 dose	2,5 cl
Bière	1 demi	25 cl

6.2. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES DYSLIPIDEMIES

En prévention primaire, l'instauration d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue que si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après trois mois d'un régime adapté et bien conduit. La poursuite du régime diététique est indispensable.

En prévention secondaire, le traitement hypolipémiant médicamenteux est d'emblée associé au régime diététique et à la correction des autres facteurs de risque associés (sédentarité, tabagisme, surpoids...).

Les hypolipémiants ont pour propriété d'abaisser les concentrations sanguines du cholestérol total, du LDL-cholestérol et/ou des triglycérides, et d'augmenter la concentration sanguine du HDL-cholestérol.

Les trois classes thérapeutiques les mieux évaluées et disponibles en France sont les statines, les fibrates et une résine, la colestyramine.

Par ailleurs, il faut noter l'arrivée de deux nouvelles classes d'hypolipémiants dans l'arsenal thérapeutique : les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, dont le premier représentant est l'ézétimibe, et l'acide nicotinique (vitamine B₃).

De plus, le colesevelam, une résine commercialisée dans certains pays, est en cours d'enregistrement en France.

6.2.1. Les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol. En inhibant spécifiquement, et de façon réversible, l'activité de l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-cholestérol circulant.

Les statines peuvent faire baisser de 20 à 50%, la concentration de cholestérol total, de 25 à 60%, la concentration du LDL-cholestérol et de 15 à 30%, la concentration des triglycérides. Les statines peuvent augmenter de 5 à 12% la concentration de HDL-cholestérol. L'effet sur le LDL-cholestérol est dose-dépendant.

Les statines commercialisées à ce jour, en France, sont l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine.

Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycémie en complément d'un régime adapté et assidu. Les statines ne sont pas indiquées dans les hypertriglycémies isolées. L'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont également indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes.

En dehors de la rosuvastatine, disponible récemment et dont les études de morbi-mortalité sont en cours, toutes les statines ont démontré, lors d'essais contrôlés contre placebo en prévention secondaire ou primaire, sur un grand nombre de patients, une réduction significative de la morbi-mortalité coronaire et du risque d'accident vasculaire cérébral (Cf. 4.1.). Aujourd'hui, l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine sont indiquées dans la prévention des complications cardiovasculaires (Cf. Annexe).

Il est recommandé de prescrire des statines ayant démontré leur efficacité sur des preuves cliniques, par rapport à celles n'ayant démontré leur efficacité que sur des critères biologiques.

Les contre-indications des statines sont une hypersensibilité à l'un des constituants du médicament, une myopathie, une affection hépatique évolutive et/ou une élévation prolongée des transaminases, une insuffisance rénale sévère (pravastatine). La grossesse constitue une contre-indication ou une non indication à la prescription des statines qui sont, par ailleurs, déconseillées pendant l'allaitement.

La surveillance hépatique des statines comprend un contrôle périodique des transaminases qui doit être effectué la première année de traitement et à intervalles plus rapprochés en cas d'élévation de celles-ci. L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante des ASAT et des ALAT, au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques.

Le risque musculaire des statines a fait l'objet d'une mise au point récente de l'Afssaps (juin 2002) dont les principales conclusions sont :

- Il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale.
- Il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque suivantes :
 - insuffisance rénale,
 - hypothyroïdie,
 - antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
 - antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine,
 - abus d'alcool,
 - âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.
- Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.
- A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Les interactions médicamenteuses des statines exposent à deux types de risque :

- une majoration du risque hémorragique, en cas d'association aux anticoagulants oraux,
- une majoration du risque de rhabdomyolyse en cas d'association à d'autres médicaments (par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant), avec des différences selon le type de statine utilisé car il existe des différences de métabolisme : l'association statines (classe) + fibrates (classe) est déconseillée et réservée aux services spécialisés sous surveillance médicale étroite.

6.2.2. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

L'ézétimibe est le premier représentant d'une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés [136].

Son mécanisme d'action est différent de celui des autres classes d'agents hypolipémiants : l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol biliaire et alimentaire, au niveau des entérocytes. Son action est également différente de celle des margarines contenant des phytostérols végétaux.

Administré à la dose de 10 mg/jour, en association à une statine (10 mg/jour), l'ézétimibe permet une diminution supplémentaire du cholestérol, l'efficacité des deux molécules associées étant comparable à la dose maximale de chacune des statines testées. Par ailleurs, la tolérance de l'association est comparable à celle des statines administrées isolément.

Dans l'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe a significativement réduit, comparativement au placebo, le cholestérol total (13%), le LDL-cholestérol (19%), la concentration d'Apo B (14%) et les triglycérides (8%) et a augmenté le HDL-cholestérol (3%). Lorsqu'il a été administré en deuxième intention, en association à une statine, l'ézétimibe a exercé un effet plus marqué sur le LDL-cholestérol (baisse de 25% contre 4% pour le placebo).

Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), l'ézétimibe associé à une statine, a diminué significativement le LDL-cholestérol de 15%, alors qu'une augmentation de la posologie de 40 à 80 mg était nécessaire chez les patients traités en monothérapie par simvastatine ou atorvastatine.

Dans l'étude de Ballantyne [137], l'ézétimibe a augmenté l'efficacité des statines dont il a permis une réduction de la posologie.

L'ézétimibe est indiqué :

- dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale) :
 - en association à une statine, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.
 - en monothérapie, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients pour lesquels un traitement par statine n'est pas approprié ou mal toléré.

- dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote : en association à une statine comme traitement adjuvant au régime.
- dans la sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) comme traitement adjuvant au régime.

6.2.3. Les fibrates

Les fibrates diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines (VLDL) qui assurent le transport des triglycérides dans le plasma et augmentent leur catabolisme.

Il semble que l'ensemble des actions pharmacodynamiques des fibrates soit médié par des récepteurs nucléaires apparentés aux récepteurs des hormones stéroïdes (données obtenues à partir d'études essentiellement réalisées avec le fénofibrate). Par ce mécanisme, les fibrates augmentent la lipolyse, diminuent les triglycérides et induisent une augmentation du HDL-cholestérol.

Ces molécules permettent d'obtenir une baisse du cholestérol total et du LDL-cholestérol, de 10 à 30%. Ils augmentent la concentration sanguine de HDL-cholestérol de 10 à 15% et sont particulièrement efficaces sur la baisse de la concentration sanguine des triglycérides, de l'ordre de 40 à 50%.

Les fibrates commercialisés à ce jour, en France, sont le fénofibrate, le bésafibrate, le ciprofibrate, le gemfibrozil. A l'heure actuelle, seul ce dernier a la preuve de son efficacité clinique en prévention primaire ou secondaire.

Les indications thérapeutiques des fibrates sont les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, en complément d'un régime adapté et assidu.

Les contre-indications des fibrates sont l'insuffisance hépatique et rénale sévères. Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë. La prescription en période d'allaitement est déconseillée.

La tolérance de ces produits est satisfaisante. Une augmentation des transaminases peut être observée, surtout en début de traitement. Cette augmentation enzymatique ne doit entraîner l'arrêt du traitement qu'en cas de persistance ou de concentration triple de la norme. Cette augmentation des transaminases justifie un contrôle enzymatique périodique dans les douze premiers mois du traitement. La stéatose hépatique peut s'accompagner d'une augmentation des gamma-GT, associée à l'hypertriglycéridémie, et des transaminases : ainsi, une élévation modérée des transaminases ne contre-indique pas l'utilisation de fibrates.

L'association des fibrates entre eux est contre-indiquée. L'association fibrate-statine doit être évitée sauf cas très particuliers, du fait du risque majoré d'effets indésirables musculaires.

Une élévation des enzymes musculaires peut être observée et des accidents de rhabdomyolyse ont été rapportés surtout lors d'hypothyroïdie, d'utilisation de posologies importantes ou d'associations de plusieurs hypolipémiants (cf. ci-dessus). Une surveillance des CPK peut être justifiée.

L'association des fibrates aux anticoagulants oraux expose à un risque hémorragique qui doit être contrôlé par l'adaptation de la posologie des anticoagulants et par un contrôle plus fréquent de l'INR (International Normalized Ratio).

6.2.4. Les résines échangeuses d'ions

En diminuant l'absorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol alimentaire, les résines échangeuses d'ions interrompent le cycle entéro-hépatique et entraînent une augmentation de la demande hépatique en cholestérol pour la synthèse des acides biliaires et par conséquent, stimulent les récepteurs hépatiques des LDL.

La colestyramine diminue la concentration sanguine de cholestérol total ainsi que celui du LDL-cholestérol. Une étude clinique contrôlée versus placebo menée en prévention primaire a permis d'obtenir une réduction significative de la morbi-mortalité coronaire, sans réduction de la mortalité totale [138]. L'indication thérapeutique de la colestyramine est l'hypercholestérolémie essentielle.

Elle ne doit pas être prescrite dans les hypertriglycéridémies endogènes et ne doit être prescrite qu'avec prudence en cas d'élévations combinées du cholestérol et des triglycérides, la colestyramine étant susceptible d'aggraver l'hypertriglycéridémie. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, en particulier en cas d'obstruction complète des voies biliaires.

Elle expose à des interactions médicamenteuses en cas d'association aux anticoagulants oraux, aux digitaliques, aux hormones thyroïdiennes. L'association à l'acide ursodésoxycholique et à l'acide chénodésoxycholique est à éviter. On conseille d'administrer la colestyramine à distance des autres médicaments.

La colestyramine provoque assez fréquemment des effets indésirables digestifs, mais sans gravité, en particulier une constipation. Elle doit être administrée en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas) pour éviter des défauts d'absorption de vitamines liposolubles ou de médicaments pris au moment du repas.

Le colsevelam est indiqué en association à une statine comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du LDL-cholestérol, chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire isolée, ou en monothérapie si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré. L'institution d'un traitement additif par colsevelam au traitement existant par statine n'a pas été spécifiquement étudié. Ce médicament n'a pas été directement comparé à d'autres résines chélatrices des acides biliaires. Ses effets sur la mortalité et la morbidité sont inconnus.

6.2.5. L'acide nicotinique

En cours d'introduction en France, l'acide nicotinique augmente de façon spécifique la concentration de HDL-cholestérol. C'est actuellement le médicament le plus hyperHDLémiant. Toutefois, comme pour les fibrates, l'action de l'acide nicotinique est plus marquée en présence d'une hypertriglycéridémie. Elle est modeste si l'hypoHDLémie est isolée. Les doses nécessaires se situent entre 1,5 et 3 g/jour.

L'effet hypolipémiant de l'acide nicotinique est connu depuis les années 1960 : il est alors mis en évidence que de fortes doses d'acide nicotinique abaissent les concentrations sériques de cholestérol et de triglycérides.

Jusqu'à présent, l'acide nicotinique ne pouvait être administré à fortes doses en raison de l'importance de ses effets secondaires, à type de flushs associés ou non à un prurit, et une élévation des transaminases.

La nouvelle forme à libération modifiée, a été développée pour tenter de réduire les flushs et les risques d'hépatotoxicité.

L'acide nicotinique est indiqué comme traitement de deuxième intention, soit en association aux statines, soit en monothérapie en cas d'intolérance aux statines (Cf. Annexe).

6.2.6. Les autres médicaments utilisés dans la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies

- *La vitamine E*

La vitamine E est un antioxydant transporté dans le sang par les lipoprotéines de basse densité (LDL) dont elle augmente la résistance à l'oxydation.

Les résultats récents des études GISSI Prevenzione [110], HOPE-vitamine E [122], HATS [127], HPS [126], WAVE [125] et de la méta-analyse de Vivekananthan [123], ne mettent pas en évidence d'efficacité clinique de la vitamine E. Il n'y a donc pas, à l'heure actuelle, d'indication de la prescription de la vitamine E, tant en prévention primaire que secondaire.

- *Les huiles de poisson riches en acides gras polyinsaturés en oméga 3*

A fortes doses, les huiles de poisson diminuent la synthèse hépatique des triglycérides et sont donc hypotriglycéridémiantes. Les huiles de poisson ont de multiples points d'impact, en particulier sur l'hémostase et les troubles du rythme cardiaque.

Certaines huiles végétales (colza) sont riches en acide gras oméga 3 (acide alphalinoléique). Une étude de prévention secondaire française a montré une diminution des récurrences des événements coronaires chez des

patients consommant une margarine enrichie en acide alpha linoléique et suivant un régime dit méditerranéen [109]. Actuellement, il n'existe aucune étude contrôlée qui ait prouvé l'efficacité de leur usage en prévention primaire.

- *Autres hypolipémiants à mode d'action indéterminé : benfluorex, tiadérol, iodo-héparinate de sodium, bétaïne*

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes et ne satisfont pas aux exigences méthodologiques actuelles.

7. ADAPTATIONS NECESSAIRES AUX POPULATIONS SPECIFIQUES

7.1. HYPERLIPIDEMIE DE L'ENFANT

L'hyperlipidémie de l'enfant est une pathologie rare qui nécessite une prise en charge spécialisée.

Seul le dépistage ciblé est justifié et concerne les enfants à risque (par exemple en surpoids) ou issus de familles à risque (antécédents d'hypercholestérolémie ou antécédents vasculaires précoces).

L'enfant doit bénéficier de recommandations diététiques. La prescription d'un hypolipémiant relève du spécialiste et est en règle réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol.

7.2. DYSLIPIDEMIES DU SUJET AGE

Bien que les résultats des études épidémiologiques soient divergents, l'hypercholestérolémie semble bien demeurer un facteur de risque coronaire chez les sujets âgés, même si son pouvoir prédictif est inférieur à celui des sujets d'âge moyen. En réalité, la relation entre la cholestérolémie et les maladies cardiovasculaires est la même que chez le patient plus jeune, mais à la différence de ce dernier, la cholestérolémie fluctue énormément chez le sujet âgé, sous l'influence d'infections, d'inflammations, ou de problèmes nutritionnels plus fréquents à cet âge. Lorsque ces fluctuations sont prises en compte dans les études épidémiologiques, le rôle délétère du cholestérol réapparaît et la relation devient comparable.

Après 80 ans, l'analyse des cohortes épidémiologiques montre que le rôle du cholestérol, probablement en interaction avec de nombreux autres facteurs, n'apparaît plus dans la prédiction de la mortalité cardiovasculaire. Les études où l'âge d'entrée est inférieur à 80 ans retrouvent une relation positive. Après cet âge, la baisse progressive de la cholestérolémie, probablement liée à des pathologies diverses, est un puissant indicateur de mortalité globale [139, 140].

Aujourd'hui deux études ont confirmé les bénéfices d'un traitement par une statine chez le sujet âgé de 70 à 80 ans, tant en prévention primaire que secondaire [4, 9]. Par ailleurs les études de tolérance n'ont pas montré une plus mauvaise tolérance aux statines chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, en termes d'effets indésirables ou d'impact sur la qualité de vie [4, 5, 141].

C'est pourquoi, jusqu'à l'âge de 80 ans, la prise en charge du sujet âgé est la même que celle qui est recommandée chez le patient plus jeune, en soulignant cependant qu'à cet âge, la prescription du régime doit tenir compte de la nécessité impérative de maintenir un équilibre nutritionnel satisfaisant : l'apport protéique (poisson, volaille), calcique (lait demi-écrémé, fromage blanc, yaourt), en acides gras insaturés (huile végétale) et l'apport en fer (viande, volaille, légumineuses) doit être maintenu.

Le problème se pose après 80 ans, certains facteurs limitant les possibilités d'extrapolation des résultats obtenus chez les plus jeunes. En effet, l'importance de la co-morbidité à partir de cet âge entraîne une grande hétérogénéité de la population sur le plan de l'état de santé global. De plus, la cholestérolémie à cet âge, pouvant être influencée par de nombreux facteurs, en particulier nutritionnels, n'est peut-être pas le reflet de la cholestérolémie des patients tout au long de leur vie.

Chez les patients âgés de plus de 80 ans, les critères justifiant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :

- le cumul de facteurs de risque,
- l'absence de co-morbidité,
- une bonne tolérance du traitement.

L'initiation du traitement n'est pas recommandée après 80 ans, en prévention primaire. Aucune étude n'ayant inclus de patients de plus de 80-82 ans, la prescription de statines en prévention secondaire après 80 ans, doit se discuter au cas par cas, en fonction de l'importance des co-morbidités (risque d'augmentation du risque iatrogène ou en cas d'espérance de vie inférieure à 2 ans).

7.3. DYSLIPIDEMIE DE LA FEMME MENOPAUSEE

Devenues la première cause de mortalité féminine, les maladies cardiovasculaires sont en progression chez la femme ménopausée, en raison, non seulement de l'allongement de la durée de vie, mais aussi de l'émergence de nouveaux facteurs de risque : tabagisme, obésité, sédentarité, hypercholestérolémie et stress.

Il existe actuellement plusieurs études concordantes qui montrent une augmentation du risque coronaire liée en grande partie à l'évolution des paramètres lipidiques, après la ménopause : augmentation significative des concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol, tandis que la concentration de HDL-cholestérol diminue. La ménopause marque ainsi le passage d'une situation à faible risque à une situation à haut risque de maladie coronaire. De plus, à cette étape critique pour la femme, une élévation de la pression artérielle et une baisse de la tolérance glucidique sont fréquemment observées.

Aujourd'hui, l'étude **HPS** [4], de même que l'étude **LIPID** après un suivi de 8 ans [96], confirment l'effet bénéfique des statines chez la femme ménopausée, ce bénéfice étant identique à celui qui est observé chez l'homme du même âge.

A l'inverse, et contrairement à ce qui avait été initialement espéré, le traitement hormonal substitutif par voie orale n'est pas efficace dans la prévention de la maladie coronaire chez la femme ménopausée, voire augmente le risque coronaire, les études WHI [142] et HERS [143] ayant rapporté sous THS, un risque majoré d'événements coronaires, en particulier au cours de la première année du traitement ainsi qu'un plus grand nombre d'accidents vasculaires cérébraux (Mise au point de l'Afssaps, Décembre 2003) [144].

7.4. DYSLIPIDEMIES ET SYNDROME METABOLIQUE

Le syndrome métabolique, se caractérise par une altération du métabolisme glucido-lipidique, en particulier par une insulino-résistance, favorisée par la sédentarité et la surcharge pondérale, notamment l'obésité abdominale [145], ainsi que l'âge, la ménopause, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool [10].

L'altération du métabolisme glucido-lipidique favorise une athérosclérose sévère et précoce qui élève le risque cardiovasculaire : selon deux études finlandaises (notons cependant, qu'en Finlande, le risque cardiovasculaire est beaucoup plus élevé qu'en France), dans l'une, la présence d'un syndrome métabolique fréquemment associé au diabète de type 2, a multiplié par 3 la morbidité coronaire et cérébrovasculaire [146], et dans l'autre, la mortalité cardiovasculaire a été multipliée par 2,6 à 3 [147].

Deux définitions co-existent : selon le NCEP ATP III américain (National Education Cholesterol Program), le syndrome métabolique est défini par au moins 3 des critères suivants :

- tour de taille >102 cm chez l'homme / 88 cm chez la femme,
- concentration de triglycérides $\geq 1,69$ mmol/l (1,50g/l),
- concentration de HDL-cholestérol < 1,04 mmol/l (0,40g/l) chez l'homme et 1,29 mmol/l (0,50g/l) chez la femme,
- pression artérielle systolique/diastolique $\geq 130/85$ mmHg,
- glycémie à jeun $\geq 6,10$ mmol/l (1,10g/l).

Selon l'OMS, cette définition comprend également une microalbuminurie $\geq 20\mu\text{g}/\text{mn}$ (soit 28,8 mg/24h) [148].

En réalité, le syndrome métabolique est beaucoup moins fréquent en France qu'aux Etats-Unis : sur la base de la définition américaine, l'incidence du syndrome métabolique a été évaluée dans une étude épidémiologique en France (The French D.E.S.I.R.) [149] : le syndrome métabolique, tel que le définissent les américains, est 2,5 fois moins fréquent en France qu'aux Etats-Unis. De plus, la fréquence de l'obésité abdominale et d'une concentration basse de HDL-cholestérol est plus élevée chez la femme que chez l'homme, ce qui suggère que les seuils définis par sexe devraient être affinés.

La prise en charge du syndrome métabolique fait appel à des mesures hygiéno-diététiques (régime

diététique associé à la pratique d'une activité physique régulière) et éventuellement un traitement médicamenteux visant à diminuer l'obésité abdominale et à obtenir une concentration de triglycérides inférieure à 1,5 à 2 g/l (1,71-2,28 mmol/l).

7.5. DYSLIPIDEMIES DU PATIENT DIABETIQUE

L'association d'une dyslipidémie et d'un diabète est très fréquente et a pour conséquences un risque cardiovasculaire majoré [150, 151].

Les anomalies lipidiques sont particulièrement fréquentes dans le diabète de type 2 : une augmentation de la concentration plasmatique des triglycérides par augmentation de la production hépatique des VLDL et une diminution de la concentration plasmatique du HDL-cholestérol sont le plus souvent retrouvées.

Le diabète de type 2 et les anomalies métaboliques qui lui sont associées s'inscrivent dans le contexte du syndrome métabolique qui associe obésité, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle, hypo-HDL-émie et troubles du métabolisme glucidique (insulino-résistance). Les patients porteurs de ce syndrome ont un risque cardiovasculaire précoce et accru. La diététique, la maîtrise du poids et la reprise d'une activité physique représentent un objectif thérapeutique majeur dans ce type de pathologie polymétabolique, où la limite supérieure de la triglycéridémie selon les recommandations ALFEDIAM est de 1,5g/l (1,7mmol/L) [152].

Un patient diabétique de type 2 ayant un niveau de risque cardiovasculaire élevé est défini par :

- une atteinte rénale (protéinurie supérieure à 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault* < 60 ml/min),
- ou au moins deux des facteurs de risque cardiovasculaire indiqués dans le paragraphe V.2, en y ajoutant l'existence d'une microalbuminurie (>30 mg/24h).

*Formule de Cockcroft-Gault : Clairance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatinémie en } \mu\text{mol/l}}$ en ml/min/1,73 m²

K = 1,24 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Chez les patients avec hypertriglycéridémie importante (> 4 g/l) isolée ou associée à une hypercholestérolémie, l'utilisation de fibrates paraît logique au vu des données des études Helsinki Heart Study [103], VA-HIT [104] et DAIS [153] bien que ce type de malade n'a pas été inclus spécifiquement lors des essais cliniques.

Chez les patients ayant une hyperlipidémie mixte : LDL-cholestérol > 1,3 g/l et triglycérides <4 g/l, il convient de prescrire une statine ou un fibrate.

En l'absence d'études comparatives entre statines et fibrates, évaluant le bénéfice cardiovasculaire, il convient d'utiliser en priorité une statine en présence d'un LDL-cholestérol élevé. L'utilisation d'un fibrate se justifie tout particulièrement en cas de LDL-cholestérol normal et d'une hypertriglycéridémie associée à un HDL-cholestérol bas ou en cas d'hypertriglycéridémie majeure.

7.6. DYSLIPIDEMIE DU PATIENT ATTEINT DU VIH

Les patients atteints du VIH ont actuellement une survie prolongée et certaines données suggéreraient qu'ils ont un risque cardiovasculaire augmenté.

Leur affection et les traitements utilisés pour la traiter favorisent les hyperlipidémies, notamment les hypertriglycéridémies parfois sévères.

Il convient de tenter d'optimiser le traitement en identifiant une combinaison antirétrovirale ayant la même efficacité et un effet dyslipidémiant moindre.

En cas d'échec, ces patients doivent être traités sur la même base que les autres patients, en choisissant les hypolipémiants présentant un faible risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements du SIDA.

Le rapport Delfraissy [154] rappelle que les anomalies métaboliques associées aux antirétroviraux concernent le métabolisme des glucides et/ou des lipides : 15 à 70% des patients ont une hypertriglycéridémie (TG < 2 g/l) et 20 à 50% une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du LDL-cholestérol (> 1,6 g/l) associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol (< 0,35 g/l). Le traitement médicamenteux ne peut se concevoir qu'accompagné de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'augmentation du LDL-cholestérol, le traitement de choix est une statine. Ce traitement doit être surveillé en raison de l'interaction des statines avec le cytochrome P450 3A4 et le risque d'interactions médicamenteuses potentiellement mortelles avec les antiprotéases. Seule la pravastatine et le fluvastatine sont recommandées en débutant à faible dose. L'atorvastatine faible dose peut être utilisée avec précaution. En cas d'hypertriglycéridémie isolée importante (> 10 g/l), en raison du risque pancréatique, un traitement par fibrates s'impose, tout en surveillant le bilan hépatique et les CPK en raison du risque de rhabdomyolyse, en dépit de l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux.

7.7. HYPERTRIGLYCERIDEMIES

Le rôle d'une augmentation isolée des triglycérides en tant que facteur de risque cardiovasculaire indépendant reste controversé, même si certaines études suggèrent que l'augmentation de la concentration des triglycérides est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [34, 36, 155]. Néanmoins, il n'existe aucune étude d'intervention montrant que la baisse des triglycérides entraîne une diminution significative de la morbidité cardiovasculaire.

Deux raisons peuvent être invoquées pour expliquer ce fait : la concentration de triglycérides est très variable chez un individu, en fonction du moment de la journée (jeûne ou post-prandial) et en fonction de son alimentation. Il existe par ailleurs une relation inverse entre la concentration des triglycérides et celui du HDL-cholestérol, en raison d'un lien métabolique très étroit qui rend très difficile l'étude séparée de chacun des deux paramètres.

On peut cependant avancer que l'augmentation des triglycérides est un marqueur de risque cardiovasculaire car elle est souvent associée à des troubles du métabolisme glucidique [67, 152], une surcharge pondérale ou une obésité et/ou une concentration basse de HDL-cholestérol [155].

L'élévation de la concentration sanguine des triglycérides pour des valeurs comprises entre 2g/l (2,25 mmol/L) et 4 g/l (4,5 mmol/L), nécessite avant tout un traitement diététique spécifique fondé sur la suppression des sucres simples et de l'alcool ainsi que sur une réduction de l'apport calorique en cas de surcharge pondérale associée. Au-delà de 4 g/l (4,5 mmol/L), si ces mesures ne permettent pas d'obtenir l'abaissement de la concentration des triglycérides, le recours à la prescription médicamenteuse peut être justifié afin de limiter le risque de pancréatite aiguë, particulièrement à craindre à partir d'une concentration de 10 g/l (11,25 mmol/L), bien qu'aucune étude spécifique n'ait apporté la preuve de son efficacité. Les fibrates sont les seuls médicaments utilisables dans ce contexte; l'intérêt des huiles de poisson riches en acides gras poly-insaturés en oméga 3 dans ce contexte n'est pas établi.

La diminution de la concentration des triglycérides au-dessous de 4 g/l (4,5 mmol/L) permet en outre d'apprécier le risque lié à la concentration de LDL-cholestérol, qui pourra alors être facilement calculé.

Il convient de rappeler, par principe, l'existence de rarissimes hyperchylomicronémies qui dépendent des graisses apportées par l'alimentation et qui doivent être adressées au spécialiste.

7.8. HYPOHDLÉMIES

L'hypoHDLémie est un facteur de risque coronaire le plus souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète sucré ou une obésité. Elle impose la correction de l'hypertriglycéridémie, l'équilibre du diabète et la correction de la surcharge pondérale. Une augmentation concomitante du LDL-cholestérol doit aussi être traitée.

D'une manière générale, toute mesure qui abaisse la triglycéridémie, augmente la concentration de HDL-cholestérol.

Une activité physique régulière réduit le risque cardiovasculaire par le biais de trois mécanismes :

- une modification du profil lipidique avec baisse des triglycérides et augmentation du HDL-cholestérol ;

- une diminution du risque de thrombose ;
- une modification de la taille des artères et de leur capacité de vasodilatation.

Une perte de poids modérée (10%) permet la correction de plusieurs paramètres [156] :

- tensionnels : réduction de 10 mm Hg de la diastolique et de 20 mm Hg de la systolique
- métaboliques : réduction de 50% de l'hyperglycémie à jeun,
- lipidiques : réduction du cholestérol total (-10%), du LDL-cholestérol (-15%), des triglycérides (-30%) et augmentation de 8% du HDL-cholestérol.

Le régime diététique n'a pas d'effet direct notable sur l'hypoHDLémie [157], mais il peut avoir un impact significatif indirect par le biais de la perte de poids et de la baisse des triglycérides qu'il entraîne. Ainsi, chez le patient hypertriglycéridémique, une diminution de l'apport en hydrates de carbone d'absorption rapide avec en corollaire une augmentation proportionnelle des graisses, exerce un effet hyperHDLémiant.

Les mesures thérapeutiques diététiques et les conseils visant à corriger une sédentarité excessive par la reprise d'une activité physique minimale régulière, sont donc impératifs devant toute hypoHDLémie isolée.

L'acide nicotinique, est actuellement le médicament le plus hyperHDLémiant. Toutefois, comme pour les fibrates, l'action de l'acide nicotinique est plus marquée en présence d'une hypertriglycéridémie. Elle est modeste si l'hypoHDLémie est isolée. Les doses nécessaires se situent entre 1,5 et 3 g/jour.

Les fibrates exercent un effet hyperHDLémiant plus ou moins marqué, compris entre 5 et 15%. Cet effet dépend de la concentration initiale du HDL-cholestérol et de la présence ou non d'une hypertriglycéridémie. Dans l'étude **VA-HIT**, une étude de prévention secondaire auprès de patients dyslipidémiques présentant une hypoHDLémie, le gemfibrozil 1200 mg/jour a permis une réduction significative de l'incidence des accidents coronaires de 22% [104], parallèlement à une augmentation de 6% du HDL-cholestérol.

7.9. QUAND ADRESSER AU SPECIALISTE ?

Le recours au(x) spécialiste(s) s'impose dans les cas suivants :

- Hyperlipidémies rares :
 - hyperchylomicronémie (dyslipidémies de type I et V) ;
 - hypercholestérolémie homozygote ou hétérozygote ;
 - hypoHDLémie grave (0,35 g/l) [158]
- Hyperlipidémies secondaires à certaines pathologies (insuffisance rénale...) ou iatrogènes (antirétroviraux...).
- Hyperlipidémie de l'enfant.
- Impossibilité à atteindre les objectifs thérapeutiques chez des patients à risque cardiovasculaire important, qu'il s'agisse d'intolérance médicamenteuse à plusieurs classes thérapeutiques, de problèmes d'associations médicamenteuses chez des patients polymédicamentés ou d'effets secondaires graves.

8. PRINCIPES DU TRAITEMENT ET DE SA SURVEILLANCE

En prévention primaire, le traitement hypocholestérolémiant repose dans un premier temps sur la diététique, qui doit être poursuivie le plus longtemps possible, en association au traitement médicamenteux, si dans un deuxième temps, l'adjonction de ce dernier s'avère nécessaire.

Le traitement hypocholestérolémiant est un traitement au long cours. Il ne doit pas être interrompu, même si l'objectif thérapeutique est atteint (l'objectif thérapeutique consiste à obtenir une concentration inférieure à une valeur de LDL-cholestérol définie en fonction du niveau de risque du patient).

Le choix du médicament se fera en privilégiant les médicaments qui ont démontré leur efficacité clinique sur la mortalité cardiovasculaire et en respectant les indications et les contre-indications telles qu'elles apparaissent dans le libellé de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans la majorité des cas, une monothérapie à doses usuelles, suffit à traiter les hypercholestérolémies et à atteindre les objectifs thérapeutiques en association à un régime diététique bien conduit.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint aux doses usuelles, il convient de rappeler les mesures

diététiques, puis d'augmenter les posologies conformément à l'AMM du médicament, de changer de statines, ou d'associer deux hypolipémiants de deux classes différentes et complémentaires : statine et ézétimibe, statine et résine ou fibrates et résine. Un délai suffisant entre la prise de la colestyramine et celle de l'hypocholestérolémiant qui lui est associée, devra être respecté.

Si l'association statine-fibrate est classiquement déconseillée en raison de la survenue de cas de myolyse (en particulier avec le gemfibrozil), il apparaît cependant possible, à l'heure actuelle, d'utiliser cette association en cas de dyslipidémie sévère chez un patient à haut risque cardiovasculaire, non normalisée par une monothérapie. Il est alors nécessaire d'exercer une surveillance clinique et biologique accrue (CPK et transaminases).

En cas d'efficacité insuffisante, l'association de plusieurs molécules hypocholestérolémiantes de même classe (deux fibrates ou deux statines par exemple) est illogique, voire dangereuse.

- **Surveillance du traitement à son début ou lors de sa modification**

Il est nécessaire d'attendre au moins 1 mois (et jusqu'à 3 mois) avant de faire une vérification de la concentration de LDL-cholestérol et de tester la tolérance biologique du médicament, laquelle repose sur les dosages des enzymes hépatiques, pour une prescription de fibrates ou de statine.

Néanmoins, en cas de symptomatologie clinique évocatrice (myalgies, asthénie, ictère), les contrôles de tolérance peuvent être effectués avant ce délai : transaminases hépatiques et CPK d'origine musculaire, sous traitement par fibrates ou statine.

En fonction des résultats, la posologie pourra être réajustée.

- **Surveillance du traitement au long cours**

Une fois l'objectif thérapeutique atteint, un contrôle biologique annuel semble suffisant (bien qu'aucune étude ne permette d'appuyer cette prise de position). Un contrôle tous les 6 mois peut être une aide à la bonne observance chez certains patients. Il comporte la vérification de la concentration de LDL-cholestérol.

Ces recommandations de contrôle annuel s'entendent pour tous les patients qu'ils soient sous traitement diététique seul ou associé à un traitement médicamenteux.

La surveillance des paramètres de tolérance biologique hépatique est particulièrement recommandée la première année d'un traitement par statine ou fibrates, la majorité des manifestations d'intolérance clinique survenant au cours de celle-ci.

La survenue de certains événements (prise de poids, hypertension artérielle, diabète, ménopause...) et de symptômes cliniques faisant évoquer un effet indésirable hépatique ou musculaire, justifient un contrôle biologique hépatique et un dosage des CPK d'origine musculaire.

9. CONCLUSION

- En prévention primaire, le risque cardiovasculaire dépend du nombre de facteurs de risques associés : il convient donc d'évaluer le risque cardiovasculaire global en dénombrant les facteurs de risque, de traiter la dyslipidémie par un régime hygiéno-diététique pendant 3 mois au minimum, qui après ce délai, sera associé au traitement médicamenteux si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint. En prévention secondaire, le risque cardiovasculaire est d'emblée élevé : il convient donc de traiter systématiquement par une statine, sauf cas particuliers, tous les patients ayant des antécédents coronaires, d'AVC, ou d'artériopathie des membres inférieurs ou un diabète à haut risque. Il convient également d'instituer le traitement le plus tôt possible.
- La diététique, classiquement parent pauvre du traitement hypolipémiant, doit être reconsidérée comme une thérapeutique à part entière : traitement efficace et peu coûteux, constituant en prévention primaire, la première étape indispensable de la prise en charge thérapeutique d'une dyslipidémie, ses points d'impact sont multiples et ses bénéfices vont bien au-delà de l'évolution des simples chiffres biologiques. En prévention secondaire, la diététique est également le complément indispensable du traitement médicamenteux.

- Il est essentiel de distinguer les traitements hypolipémiants ayant démontré leur efficacité sur des preuves cliniques (prévention de la survenue d'événements cliniques cardiovasculaires), de ceux n'ayant démontré qu'une efficacité sur des critères biologiques.

ANNEXE

INDICATIONS ET POSOLOGIES DES MEDICAMENTS HYPOLIPEMIANTS

Remarques :

- Les spécialités nommées dans le tableau suivant sont les spécialités *princeps* ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.
- L'utilisation des médicaments présentés dans ce tableau doit s'accompagner de toutes les précautions d'usage.

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase	Atorvastatine Tahor®	<p>- Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb) en complément d'un régime adapté et assidu.</p> <p>- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphérèse) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.</p> <p>- Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire avec ou sans hyperlipidémie associée.</p> <p>- Comprimé à 80 mg : Ce dosage est réservé aux formes sévères d'hypercholestérolémie, notamment aux formes familiales homozygotes.</p>	<p>L'atorvastatine est prescrite en association avec le régime, en prise unique à tout moment de la journée, indépendamment des repas.</p> <p>La posologie initiale est de 10 mg/jour. La réponse thérapeutique s'observe en 2 semaines et est habituellement maximale après 4 semaines. Cette dose permet un contrôle satisfaisant chez la majorité des patients.</p> <p>Si nécessaire, l'adaptation posologique se fera à intervalles d'au moins 4 semaines, en fonction de l'évolution de la cholestérolémie.</p> <p>La posologie usuelle est de 10 voire 20 mg/j dans les hypercholestérolémies modérées.</p> <p>Des posologies plus élevées peuvent être nécessaires dans les formes sévères, notamment dans les formes familiales homozygotes.</p> <p>La dose maximale recommandée est de 80 mg.</p> <p><i>Chez l'insuffisant rénal</i> Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale.</p> <p><i>Chez le sujet âgé</i> Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé.</p> <p><i>Traitements associés</i> L'atorvastatine peut être associée aux chélateurs des acides biliaires.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
<p>Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)</p>	<p>Fluvastatine Fractal® Lescol®</p>	<p><i>Gélules à 20 et 40 mg</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypercholestérolémies : réduction des hypercholestérolémies pures (II a), mixtes (II b), en complément d'un régime adapté et assidu. <p><i>Comprimé LP à 80 mg</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction des hypercholestérolémies sévères en cas d'échec des posologies plus faibles. <p><i>Toutes formes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Après angioplastie coronaire, le traitement par fluvastatine permet une réduction du risque d'évènements coronaires graves. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypercholestérolémie familiale homozygote : chez ces patients, l'absence complète de récepteurs des LDL ne permet guère d'attendre un bénéfice de la fluvastatine ; - Hypertriglycéridémie isolée (type I - IV et V) : la fluvastatine n'est pas indiquée. 	<p>La fluvastatine est prescrite en association avec le régime, en prise unique, de préférence le soir, indifféremment avant, pendant ou après le repas.</p> <p><i>Gélules à 20 et 40 mg</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les formes modérées des hypercholestérolémies, les doses recommandées sont de 20 à 40 mg, en prise unique quotidienne, à prendre le soir au moment du repas, ou au coucher. Les gélules doivent être avalées intactes, avec un peu d'eau. <p>La réduction maximale du cholestérol-LDL (lipoprotéines de faible densité) étant observée dans un délai de 4 semaines, l'adaptation posologique sera faite après un intervalle d'au moins 4 semaines en fonction de l'évolution de la cholestérolémie et en tenant compte de la présence de facteurs de risque associés.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour des hypercholestérolémies sévères, la posologie peut être portée à deux prises quotidiennes de 40 mg. <p><i>Comprimé LP à 80 mg</i></p> <p>Cette forme est réservée aux hypercholestérolémies sévères : la posologie est de 80 mg (soit un comprimé de fluvastatine LP 80 mg). La posologie doit être choisie en fonction des taux sériques initiaux de LDL-C et de l'objectif thérapeutique.</p> <p><i>Toutes formes</i></p> <p>Après angioplastie coronaire, la dose recommandée est de 80 mg par jour.</p> <p>La dose journalière maximale est de 80 mg.</p> <p><u>Traitements associés</u></p> <p>La fluvastatine est efficace en monothérapie ou en association avec les chélateurs des acides biliaires.</p> <p>Quand elle est associée à la cholestyramine ou à d'autres résines, la fluvastatine doit être administrée au moins 1 heure avant ou plus de 4 heures après, afin d'éviter une interaction conséquente.</p> <p><u>Insuffisant rénal</u></p> <p>La fluvastatine étant métabolisée par voie hépatique, et ayant une élimination rénale minime, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	Fluvastatine Fractal® Lescol® (suite)		<u>Enfant</u> En raison de l'absence de données cliniques suffisantes, la prescription de fluvastatine ne peut être recommandée chez les enfants âgés de moins de 15 ans. <u>Sujet âgé</u> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.
	Pravastatine Elisor® Vasten®	<p>Hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb) en complément d'un régime adapté et assidu.</p> <p>Cet effet s'accompagne d'une réduction des complications coronaires associées à l'hypercholestérolémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En prévention primaire : <p>Chez le malade indemne de maladie coronarienne symptomatique, ce traitement permet une réduction du taux de survenue d'infarctus du myocarde et de la mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas d'hypercholestérolémie sévère (cholestérol total : CT ≥ 3g/l - 7,8 mmol/l après régime) • en cas d'hypercholestérolémie modérée permanente (CT ≥ 2,5g/l - 6,5 mmol/l après régime) chez l'homme et chez la femme ménopausée, dès lors qu'il existe un risque cardiovasculaire élevé du fait de la présence d'au moins un autre facteur de risque (antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires précoces, tabagisme en cours, hypertension artérielle permanente, diabète sucré, HDL-cholestérol bas). <p>Cette indication repose sur des données obtenues chez des sujets à risque cardiovasculaire particulièrement élevé (étude écossaise WOSCOPS). Le traitement de 1000 patients durant 5 ans a permis d'éviter en moyenne 24 infarctus du myocarde mortels et non mortels.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En prévention secondaire : <p>Chez le coronarien avéré en cas de cholestérolémie normale ou élevée, ce traitement permet une réduction du risque d'accident coronaire grave (décès de cause coronaire ou récurrence d'infarctus du myocarde), une réduction de la mortalité coronaire et totale et une réduction des accidents vasculaires cérébraux (AVC) constitués, en addition au traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine) et à la correction des autres facteurs de risque.</p> <p>Cette indication repose sur des données obtenues chez des patients coronariens avérés ayant une cholestérolémie normale ou élevée (études CARE, LIPID, et la méta-analyse de 4 essais regroupant 1891 patients).</p>	<p>La pravastatine est prescrite en association avec le régime, en prise unique, de préférence le soir, indifféremment avant, pendant et après le repas. La dose initiale est de 10 mg par jour. L'adaptation posologique se fera après un intervalle d'au moins 4 semaines par paliers de 10 mg, en fonction de l'évolution de la cholestérolémie, l'objectif thérapeutique étant d'obtenir un cholestérol total < 2 g/l (5,2 mmol/l). La posologie maximale est de 40 mg. La seule posologie étudiée dans les essais de prévention a été de 40 mg par jour.</p> <p><u>Traitements associés</u></p> <p>La pravastatine est efficace seule ou en association avec des chélateurs des acides biliaires. En cas de prescription conjointe de la colestyramine, la pravastatine sera administrée au moins une heure avant ou plus de quatre heures après la résine.</p> <p><u>Posologie chez l'insuffisant rénal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas d'insuffisance rénale légère, aucun ajustement posologique n'est à prévoir ; - en cas d'insuffisance rénale modérée, la posologie initiale sera toujours de 10 mg par jour. L'ajustement posologique se fera en fonction de l'évolution des paramètres lipidiques et sous étroite surveillance.

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	Pravastatine Elisor® Vasten® (suite)	<p>Dans les études CARE et LIPID, le traitement de 1000 patients durant des périodes respectives allant de 4,9 à 6,1 ans a permis d'éviter en moyenne 32 à 35 événements coronaires graves et 12 à 9 AVC.</p> <p>Le bénéfice du traitement par pravastatine n'a pas été observé quand la concentration de LDL-Cholestérol était initialement inférieure à 1,25 g/l (3,23 mmol/l).</p> <p>Pour ces indications, la poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypertriglycéridémie isolée (types I, IV et V) : la pravastatine n'est pas indiquée. 	
	Rosuvastatine Crestor®	<p>Hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.</p>	<p>Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement.</p> <p>La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur.</p> <p>La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois/jour par voie orale ; la majorité des patients étant contrôlée à cette dose. Les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA Réductase doivent aussi débiter le traitement à la dose de 10 mg.</p> <p>Une augmentation de la posologie à 20 mg peut se faire après 4 semaines si besoin est.</p> <p>Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles, un doublement de la dose à 40 mg (2 fois 20 mg) après 4 semaines supplémentaires de traitement ne sera envisagé que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale), n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier. Une dose de 40 mg ne sera initiée que sur avis d'un spécialiste.</p> <p>CRESTOR peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.</p> <p><i>Utilisation pédiatrique</i></p> <p>Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont pas établies, l'expérience étant limitée à un faible nombre d'enfants (âgés de 8 ans ou plus) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, CRESTOR n'est pas recommandé chez l'enfant à l'heure actuelle.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	Rosuvastatine Crestor® (suite)		<p><i>Utilisation chez le sujet âgé</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p><i>Posologie chez l'insuffisant rénal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. • En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de CRESTOR sont contre-indiqués. La dose de 40 mg est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). <p><i>Posologie chez l'insuffisant hépatique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée ; • Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9 : une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée. Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée. • Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9 : aucune donnée n'est disponible. <p>CRESTOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive.</p> <p><i>Race</i> Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez des sujets japonais et chinois. Ceci doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie chez des patients descendants de japonais et chinois. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients japonais et chinois.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (suite)	Simvastatine Lodalès® Zocor®	<p>- Hypercholestérolémies :</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.</p> <p>- Prévention cardiovasculaire :</p> <p>Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs.</p>	<p>La simvastatine est administrée en une prise de préférence le soir, indifféremment avant, pendant ou après le repas. Des ajustements de posologie, si nécessaire, seront effectués à des intervalles d'au moins 4 semaines.</p> <p><i>Prévention des complications cardiovasculaires</i> La dose recommandée de simvastatine est de 20 à 40 mg administrée en une prise le soir</p> <p><i>Hypercholestérolémie</i> Le patient sera mis sous régime hypocholestérolémiant standard avant de recevoir la simvastatine et devra continuer ce régime pendant le traitement. La dose habituelle est de 20 mg/jour administrée en une prise le soir. Les patients ayant une hypercholestérolémie légère à modérée (cholestérol total ≥ 2.5 g/l – 6,5 mmol/l et inférieur à 3 g/l - 7,8 mmol/l après régime) peuvent être traités avec une dose initiale de 10 mg par jour. Chez les patients qui nécessitent une réduction importante des C-LDL (plus de 45%) le traitement peut être initié à 40 mg par jour administrés en une prise le soir. Des ajustements de posologie, si nécessaire, seront effectués comme indiqué plus haut. La posologie journalière maximale est habituellement de 40 mg. Chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère non corrigée par 40 mg et un risque cardiovasculaire élevé (ce qui inclut les hypercholestérolémies familiales homozygotes), la posologie pourra exceptionnellement être augmentée à 80 mg par jour.</p> <p><i>Traitements associés</i> Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, la posologie maximale recommandée est de 10 mg/jour. La simvastatine est efficace seule ou en association avec les chélateurs des acides biliaires.</p> <p><i>Chez l'insuffisant rénal</i> - L'élimination par voie rénale de la simvastatine étant minime, aucun ajustement de la dose n'est à prévoir chez les malades atteints d'insuffisance rénale modérée. - Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement sera initié prudemment, s'il s'avère nécessaire. Des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES															
Fibrates	Bézafibrate Béfizal®	<p>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du bézafibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.</p>	<p>En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.</p> <p><i>Comprimé à 200 mg</i></p> <p>La posologie est en moyenne de 3 comprimés par jour, pris de préférence au cours des repas.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la créatininémie et de la clairance de la créatinine* selon le schéma posologique ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="1373 576 2040 879"> <thead> <tr> <th>Clairance de la créatinine* (ml/min)</th> <th>Créatinine sérique (µmol/l)</th> <th>Dose quotidienne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 60</td> <td>< 135 (15 mg/l)</td> <td>3 cps à 200 mg/j</td> </tr> <tr> <td>60 à 40</td> <td>136 à 225 (16 à 25 mg/l)</td> <td>2 cps à 200 mg/j</td> </tr> <tr> <td>40 à 15</td> <td>226 à 530 (25 à 60 mg/l)</td> <td>1 cp à 200 mg/j ou tous les 2 jours</td> </tr> <tr> <td>< 15</td> <td>>530 (60 mg/l)</td> <td>Contre-indiqué</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Réelle ou si besoin estimée par la formule de Cockcroft : valeur de la créatininémie ajustée sur l'âge, le poids et le sexe :</p> $Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,814 \times \text{créatininémie}}$ <p>(avec l'âge exprimé en années, le poids en kilos, la créatininémie en µmol/l).</p> <p>Cette formule est valable pour les sujets âgés, de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.</p> <p>Chez les patients dialysés, la posologie doit être réduite à 200 mg tous les 3 jours, le bézafibrate n'étant pas dialysable.</p> <p><i>Comprimé LP à 400 mg</i></p> <p>La posologie est de 1 comprimé par jour, pris de préférence au cours d'un repas.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale, la forme comprimé LP 400 mg ne doit pas être utilisée. Utiliser les comprimés à 200 mg de bézafibrate qui permettent une adaptation de la posologie en fonction de la créatininémie et/ou de la clairance de la créatinine.</p>	Clairance de la créatinine* (ml/min)	Créatinine sérique (µmol/l)	Dose quotidienne	> 60	< 135 (15 mg/l)	3 cps à 200 mg/j	60 à 40	136 à 225 (16 à 25 mg/l)	2 cps à 200 mg/j	40 à 15	226 à 530 (25 à 60 mg/l)	1 cp à 200 mg/j ou tous les 2 jours	< 15	>530 (60 mg/l)	Contre-indiqué
Clairance de la créatinine* (ml/min)	Créatinine sérique (µmol/l)	Dose quotidienne																
> 60	< 135 (15 mg/l)	3 cps à 200 mg/j																
60 à 40	136 à 225 (16 à 25 mg/l)	2 cps à 200 mg/j																
40 à 15	226 à 530 (25 à 60 mg/l)	1 cp à 200 mg/j ou tous les 2 jours																
< 15	>530 (60 mg/l)	Contre-indiqué																

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Fibrates (suite)	Fénofibrate Lipanthyl® 67 mg	<p>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.</p>	<p><u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En traitement d'attaque, 3 gélules par jour au cours des principaux repas, en une ou plusieurs prises. <p>Lorsque le taux de cholestérol, après régime, se situe au-dessus de 4g/l, on peut commencer par 4 gélule de LIPANTHYL 67 micronisé par jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maintenir la posologie de départ jusqu'à ce que le taux de cholestérol se normalise. Lorsque ce taux est stabilisé, on peut alors conseiller une posologie de 2 gélules par jour, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois. <p>Revenir à une posologie de 3 gélules de LIPANTHYL 67 micronisé par jour en cas de nouvelle augmentation du taux des paramètres lipidiques.</p> <p><u>Chez l'enfant</u></p> <p>Aucune expérience pédiatrique exhaustive n'est encore disponible. La nature précise de l'hyperlipidémie doit être établie par l'étude génétique et biologique du trouble dont la nature héréditaire (hyperlipidémie familiale) justifie une attitude thérapeutique précoce. Il est recommandé de commencer le traitement par régime strictement contrôlé pendant une période d'au moins 3 mois.</p> <p>Si le traitement médicamenteux s'avère indispensable, par exemple dans les formes sévères accompagnées de signes cliniques d'athérosclérose et/ou de dépôts xanthomateux et/ou dans les cas où les parents sont atteints de manifestations cardiovasculaires athéromateuses avant l'âge de 40 ans, la prescription de LIPANTHYL 67 micronisé est alors réservée au spécialiste.</p> <p>La posologie maximale conseillé est de 1 gélule par jour par 20 kg à partir de 10 ans.</p>
	Fénofibrate Lipanthyl® 160 mg	<p>Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie isolée ou combinée (dyslipidémies de type IIa, IIb, IV de même que les dyslipidémies de types III et V malgré le faible nombre de patients avec cette pathologie traités lors des études cliniques) des patients ne répondant pas à un régime adapté et d'autres mesures thérapeutiques non médicamenteuses (par ex. diminution du poids corporel ou augmentation de l'activité physique) en particulier lorsqu'il existe des facteurs de risque associés.</p> <p>Le traitement des hyperlipoprotéinémies secondaires est indiqué lorsque l'hyperlipoprotéinémie persiste même en cas de traitement efficace d'une maladie sous-jacente (par ex. dyslipidémie chez le diabétique).</p> <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p>	<p><u>Chez l'adulte</u> : la dose recommandée est d'un comprimé contenant 160 mg de fénofibrate par jour. Les patients recevant une gélule de LIPANTHYL 200 mg micronisé peuvent changer avec un comprimé de LIPANTHYL 160 mg comprimé pelliculé à libération modifiée sans ajustement posologique.</p> <p><u>Sujets âgés</u> : la dose usuelle pour adultes est recommandée.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> : une diminution de la posologie est recommandée chez les insuffisants rénaux. L'utilisation d'autres formes contenant une moindre dose de principe actif (67 mg de fénofibrate micronisé en gélule ou 100 mg de fénofibrate standard en gélule) est recommandée chez ces patients.</p> <p><u>Chez l'enfant</u> : l'utilisation de la forme dosée à 160 mg est contre-indiquée.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Fibrates (suite)	Fénofibrate Lipanthyl® 160 mg (suite)		<p><u>Insuffisance hépatique</u> : cette pathologie n'a pas fait l'objet d'étude clinique. Les mesures diététiques instaurées avant le traitement doivent être continuées.</p> <p>Si après plusieurs mois (p.ex. 3 mois) d'administration de fénofibrate les taux sériques de lipides n'ont pas baissé suffisamment, d'autres mesures thérapeutiques ou des thérapies complémentaires doivent être envisagées.</p> <p>Le comprimé est à avaler entier durant un repas.</p>
	Fénofibrate Lipanthyl® 200 mg	<p>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.</p>	<p><u>Réservé à l'adulte</u></p> <p>En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les gélules de LIPANTHYL 200 micronisé ne devront être employées, à raison d'une gélule par jour au cours de l'un des principaux repas, que chez les patients nécessitant cette forme qui est équivalente à 3 gélules de LIPANTHYL 67 micronisé. - Lorsque le taux de cholestérol est normalisé, on conseille de réduire la posologie en utilisant alors le LIPANTHYL 67 micronisé à raison de 2 gélules par jour.
	Fénofibrate Fégénor®	<p>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.</p>	<p><u>Chez l'adulte</u></p> <p><i>Gélule 67 mg</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En traitement d'attaque, 3 gélules par jour au cours de l'un des principaux repas, en une ou plusieurs prises. Lorsque le taux de cholestérol, après régime, se situe au-dessus de 4 g/l, on peut commencer par 4 gélules de FEGENOR 67 mg par jour. - Maintenir la posologie de départ jusqu'à ce que le taux de cholestérol se normalise. Lorsque ce taux est stabilisé, on peut alors conseiller une posologie de 2 gélules par jour, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois. Revenir à une posologie de 3 gélules de FEGENOR 67 mg par jour en cas de nouvelle augmentation du taux des paramètres lipidiques. <p><i>Gélule 140 mg</i></p> <p>En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Fibrates (suite)	Fénofibrate Fégénor® (suite)		<p>Ce dosage est exclusivement réservé au traitement d'entretien, lorsque le taux de cholestérol est stabilisé. On peut alors conseiller une posologie de 1 gélule par jour de FEGENOR 140 mg ou de 2 gélules par jour de FEGENOR 67 mg, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois. Revenir à une posologie de 3 gélules de FEGENOR 67 mg par jour en cas de nouvelle augmentation du taux des paramètres lipidiques.</p> <p><i>Gélule 200 mg (réservé à l'adulte)</i></p> <p>- Les gélules de FEGENOR 200 mg ne devront être employées, à raison d'une gélule par jour au cours de l'un des principaux repas, que chez les patients nécessitant cette forme qui est équivalente à 3 gélules de FEGENOR 67 mg.</p> <p>- Lorsque le taux de cholestérol est normalisé, on conseille de réduire la posologie en utilisant FEGENOR 67 mg à raison de 2 gélules par jour.</p> <p><u>Chez l'enfant (gélules à 67 et 140 mg)</u></p> <p>Aucune expérience pédiatrique exhaustive du fénofibrate n'est encore disponible. La nature précise de l'hyperlipidémie doit être établie par l'étude génétique et biologique du trouble dont la nature héréditaire (hyperlipidémie familiale) justifie seule une attitude thérapeutique précoce. Il est recommandé de commencer le traitement par un régime strictement contrôlé pendant une période d'au moins 3 mois.</p> <p>Si le traitement médicamenteux s'avère indispensable, par exemple dans les formes sévères accompagnées de signes cliniques d'athérosclérose et/ou de dépôts xanthomateux et/ou dans les cas où les parents sont atteints de manifestations cardiovasculaires athéromateuses avant l'âge de 40 ans, la prescription de FEGENOR 67 mg est alors réservée au spécialiste.</p> <p>La posologie maximale conseillée est de 1 gélule par jour par 20 kg à partir de 10 ans.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Fibrates (suite)	Fénofibrate Sécalip®	<p>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.</p>	<p>En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.</p> <p><i>Gélules 300 mg</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les gélules de SECALIP 300 mg ne devront être employées que chez les patients nécessitant 300 mg de fénofibrate par jour, à raison d'une gélule par jour au cours de l'un des principaux repas. - Lorsque le taux de cholestérol est normalisé, on peut conseiller une posologie de 200 mg de fénofibrate par jour, en utilisant alors SECALIP dosé à 100 mg à raison de 2 gélules par jour. <p><i>Gélules 100 mg</i></p> <p><u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En traitement d'attaque, 3 gélules par jour au cours des principaux repas, en une ou plusieurs prises. Lorsque le taux de cholestérol, après régime, se situe au-dessus de 4g/l, on peut commencer par 4 gélule de SECALIP 100 mg par jour. - Maintenir la posologie de départ jusqu'à ce que le taux de cholestérol se normalise. Lorsque ce taux est stabilisé, on peut alors conseiller une posologie de 2 gélules par jour, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois. Revenir à une posologie de 3 gélules de SECALIP 100 mg par jour en cas de nouvelle augmentation du taux des paramètres lipidiques. <p><u>Chez l'enfant</u></p> <p>Aucune expérience pédiatrique exhaustive n'est encore disponible. La nature précise de l'hyperlipidémie doit être établie par l'étude génétique et biologique du trouble dont la nature héréditaire (hyperlipidémie familiale) justifie une attitude thérapeutique précoce. Il est recommandé de commencer le traitement par régime strictement contrôlé pendant une période d'au moins 3 mois.</p> <p>Si le traitement médicamenteux s'avère indispensable, par exemple dans les formes sévères accompagnées de signes cliniques d'athérosclérose et/ou de dépôts xanthomateux et/ou dans les cas où les parents sont atteints de manifestations cardiovasculaires athéromateuses avant l'âge de 40 ans, la prescription de fénofibrate 100 mg est alors réservée au spécialiste.</p> <p>La posologie maximale conseillée est de 1 gélule par jour par 20 kg à partir de 10 ans.</p>

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Fibrates (suite)	Ciprofibrate Lipator®	Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) : - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. La poursuite du régime est toujours indispensable. <u>A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du ciprofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.</u>	En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement. La posologie est de 1 gélule par jour (100 mg/j).
	Gemfibrozil Lipur®	Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (types IIb et III) : - lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. La poursuite du régime est toujours indispensable. <i>Remarque :</i> Lors d'une étude contrôlée en double insu contre placebo menée pendant 5 ans chez 4081 hommes d'âge moyen (40-55 ans) asymptomatiques, présentant un cholestérol non HDL supérieur ou égal à 2 g/l (5,2 mmol/l), le gemfibrozil prescrit à la dose de 600 mg 2 fois par jour a entraîné à partir de la troisième année de traitement une réduction significative de la fréquence des accidents cardiaques (décès et infarctus du myocarde mortels ou non mortels : 27,3% sous gemfibrozil au lieu de 41,4% sous placebo), sans toutefois modifier le taux de mortalité toutes causes confondues.	En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement. Chez l'adulte : la posologie est de 2 comprimés le soir (900 mg), une demi-heure avant le repas, en prise unique.
Inhibiteurs de l'absorption intestinale	Ezétimibe Ezetrol®	- Hypercholestérolémie primaire : EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.	Pendant toute la durée du traitement par EZETROL, le patient devra suivre un régime hypolipémiant adapté. La posologie recommandée est d'un comprimé d'EZETROL 10 mg par jour. EZETROL peut être administré à tout moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. Quand EZETROL est prescrit en association à une statine, la posologie initiale usuelle, ou la posologie déjà établie de cette statine, doit être poursuivie. Dans ce cas, les recommandations d'adaptation posologique de la statine utilisée doivent être consultées. <i>Administration en association avec une résine échangeuse d'ions</i> L'administration d'EZETROL se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Inhibiteurs de l'absorption intestinale (suite)	Ezétimibe Ezetrol® (suite)	<p>- Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :</p> <p>EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).</p> <p>- Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) :</p> <p>EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.</p> <p>Des études démontrant l'efficacité d'EZETROL dans la prévention des complications de l'athérosclérose ne sont pas encore terminées.</p>	<p>après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.</p> <p><i>Utilisation chez le sujet âgé</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.</p> <p><i>Utilisation chez l'enfant</i> Enfants et adolescents ≥ 10 ans : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 9 à 17) est limitée.</p> <p>Enfants < 10 ans : les données cliniques sont insuffisantes, par conséquent le traitement par EZETROL n'est pas recommandé.</p> <p><i>Utilisation chez l'insuffisant hépatique</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par EZETROL n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9).</p> <p><i>Utilisation chez l'insuffisant rénal</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.</p>
Résines chélatrices des acides biliaires	Cholestyramine Questran®	<p>Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose,</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant, - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés. <p>La poursuite du régime est toujours indispensable.</p> <p>Prévention primaire : lors d'une étude contrôlée multicentrique menée sur une période de 7 ans chez des sujets masculins souffrant d'une hypercholestérolémie de type II (cholestérol supérieur à 2,65 g/l) et indemnes de signes cliniques de maladie coronarienne, il a été observé par rapport au placebo, une réduction des événements coronaires, mortels ou non, sans réduction de la mortalité totale.</p>	<p>En moyenne : 1 sachet 3 fois par jour avant les repas. Dans certains cas, cette dose est susceptible d'être dépassée si l'acceptabilité du traitement est satisfaisante.</p> <p>En association avec le régime, ce traitement constitue un traitement symptomatique qui doit être très prolongé et dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.</p>
	Colesevelam Cholestagel® (non commercialisé)	Est indiqué en association à une statine comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du LDL-cholestérol, chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire isolée insuffisamment contrôlée par une statine seule.	4 à 6 comprimés par jour. Les données d'essais cliniques ont montré que Cholestagel pouvait être pris en association avec l'atorvastatine, la lovastatine ou la simvastatine, soit administrés simultanément à l'un de ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ou bien administrés séparément.

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES																								
Autres hypolipémiants	Acides gras poly-insaturés (oméga 3 polyinsaturés) Maxepa®	Hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate.	Adulte : 2 capsules 3 fois par jour, au moment des repas (6 g/j).																								
Autres hypolipémiants (suite)	Acide nicotinique Niaspan® (non commercialisé)	Traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée, caractérisée par des taux élevés de LDL cholestérol, de triglycérides et de faibles taux de HDL cholestérol, ainsi que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. NIASPAN doit être utilisé chez ces patients en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas suffisant. NIASPAN peut être utilisé en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Un régime alimentaire adapté et d'autres stratégies non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement par NIASPAN.	<p>NIASPAN doit être administré au coucher, après un en-cas pauvre en graisses (par exemple, une pomme, un yaourt allégé, une tranche de pain). Les posologies doivent être individualisées selon la réponse du patient.</p> <p><i>Posologie initiale</i></p> <p>Débuter le traitement par NIASPAN LP à dose faible puis augmenter la dose progressivement. Le schéma recommandé d'augmentation posologique est présenté dans le tableau 1 ci-dessous :</p> <p>Schéma d'augmentation posologique :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Semaine(s)</th> <th>Posologie</th> <th>Dose quotidienne d'acide nicotinique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Augmentation posologique initiale</td> <td>1</td> <td>Niaspan LP 375 mg 1 comprimé au coucher</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Niaspan LP 500 mg 1 comprimé au coucher</td> <td>500 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Niaspan LP 750 mg 1 comprimé au coucher</td> <td>750 mg</td> </tr> <tr> <td>4-7</td> <td>Niaspan LP 500 mg 2 comprimés au coucher</td> <td>1 000 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Niaspan LP 750 mg 2 comprimés au coucher</td> <td>1 500 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Niaspan LP 1 000 mg 2 comprimés au coucher</td> <td>2 000 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Posologie d'entretien</i></p> <p>La dose d'entretien recommandée est de 1 000 mg (deux comprimés de 500 mg) à 2 000 mg (deux comprimés de 1 000 mg) par jour, à prendre au coucher, en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance de chaque patient. Si la réponse à la dose de 1 000 mg par jour est insuffisante, la dose peut être augmentée à 1 500 mg puis à 2 000 mg par jour.</p>		Semaine(s)	Posologie	Dose quotidienne d'acide nicotinique	Augmentation posologique initiale	1	Niaspan LP 375 mg 1 comprimé au coucher	375 mg	2	Niaspan LP 500 mg 1 comprimé au coucher	500 mg	3	Niaspan LP 750 mg 1 comprimé au coucher	750 mg	4-7	Niaspan LP 500 mg 2 comprimés au coucher	1 000 mg		Niaspan LP 750 mg 2 comprimés au coucher	1 500 mg			Niaspan LP 1 000 mg 2 comprimés au coucher	2 000 mg
	Semaine(s)	Posologie	Dose quotidienne d'acide nicotinique																								
Augmentation posologique initiale	1	Niaspan LP 375 mg 1 comprimé au coucher	375 mg																								
	2	Niaspan LP 500 mg 1 comprimé au coucher	500 mg																								
	3	Niaspan LP 750 mg 1 comprimé au coucher	750 mg																								
	4-7	Niaspan LP 500 mg 2 comprimés au coucher	1 000 mg																								
		Niaspan LP 750 mg 2 comprimés au coucher	1 500 mg																								
		Niaspan LP 1 000 mg 2 comprimés au coucher	2 000 mg																								

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Autres hypolipémiants (suite)	Acide nicotinique Niaspan® (suite)		<p>Après avoir atteint le seuil de 1 000 mg, la dose quotidienne de NIASPAN peut être augmentée de 500 mg toutes les quatre semaines. La dose maximale est de 2 000 mg par jour.</p> <p>Les différents dosages des comprimés de NIASPAN ont une biodisponibilité différente; ils ne sont pas interchangeables.</p> <p>NIASPAN ne doit pas être remplacé par d'autres médicaments à base d'acide nicotinique.</p> <p>Chez les patients précédemment traités par d'autres médicaments à base d'acide nicotinique, le traitement par NIASPAN doit être initié selon le schéma d'augmentation posologique. La dose d'entretien doit ensuite être adaptée à la réponse de chaque patient.</p> <p>Si le traitement par NIASPAN est interrompu pour une longue durée, le schéma d'augmentation posologique doit être de nouveau suivi lorsque le traitement est repris.</p> <p>Ne pas casser, écraser ou mâcher les comprimés NIASPAN avant de les avaler.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i></p> <p>Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients insuffisants rénaux ; NIASPAN doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte rénale.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i></p> <p>Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique. NIASPAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un antécédent d'atteinte hépatique et chez ceux consommant des quantités d'alcool importantes. NIASPAN est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles hépatiques sévères.</p> <p><i>Sujet âgé</i></p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p> <p><i>Enfants</i></p> <p>La sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement par l'acide nicotinique chez l'enfant et chez l'adolescent n'ont pas été établies. L'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.</p>

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- 2- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- 3- Saba G, Weill A, Païta M, Ricordeau P, Bourrel R, Nouailher-Lagarde M, Dematons M, Crochet B, Guilhot J, Fender P, Allemand H. Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémifiants en France en 2002. Enquête nationale inter-régimes. Paris: CNAMTS; décembre 2003. Disponible sur www.ameli.fr.
- 4- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- 5- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- 6- Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 287: 3215-22.
- 7- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
- 8- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- 9- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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.
- 10- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285: 2486-97.
- 11- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
- 12- Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Houston: International Atherosclerosis Society; 2003. Disponible sur www.athero.org.
- 13- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 688-700.
- 14- Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004; 90: 107-11.
- 15- Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetiere P, Ferrieres J. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004; 25: 1153-62.

- 16- Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke* 2000; 31: 2074-9.
- 17- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
- 18- Ducimetiere P, Claude JR, Richard JL. [Relative C H D predictive value of serum cholesterol and triglycerides. New epidemiological data (author's transl)]. *Paroi Arterielle* 1977; 4: 71-6.
- 19- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *Jama* 1987; 257: 2176-80.
- 20- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: A2-11.
- 21- Fidanza F, Puddu V, Imbimbo AB, Menotti A, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy. *Circulation* 1970; 41: 163-75.
- 22- Aravanis C, Corcondilas A, Dontas AS, Lekos D, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. IX. The Greek islands of Crete and Corfu. *Circulation* 1970; 41: 188-100.
- 23- Buzina R, Keys A, Mohacek I, Marinkovic M, Hahn A, Blackburn H. Coronary heart disease in seven countries. V. Five-year follow-up in Dalmatia and Slavonia. *Circulation* 1970; 41: 140-51.
- 24- Taylor HL, Blackburn H, Keys A, Parlin RW, Vasquez C, Puchner T. Coronary heart disease in seven countries. IV. Five-year follow-up of employees of selected U.S. railroad companies. *Circulation* 1970; 41: 120-39.
- 25- Blackburn H, Taylor HL, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. XVI. The electrocardiogram in prediction of five-year coronary heart disease incidence among men aged forty through fifty-nine. *Circulation* 1970; 41: 1154-61.
- 26- Taylor HL, Menotti A, Puddu V, Monti M, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. XI. Five years of follow-up of railroad men in Italy. *Circulation* 1970; 41: 1113-22.
- 27- Kimura N, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. X. Rural southern Japan. *Circulation* 1970; 41: 1101-12.
- 28- Yano K, MacLean CJ, Reed DM, Shimizu Y, Sasaki H, Kodama K, Kato H, Kagan A. A comparison of the 12-year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 476-87.
- 29- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986; 256: 2823-8.
- 30- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-6.
- 31- Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Warnet JM, Kahn J. The Paris Cardiovascular Risk Factor Prevention Trial. Effects of two years of intervention in a population of young men. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 91-7.
- 32- Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *Jama* 1995; 274: 131-6.

- 33- Emmerich J, Bruckert E, Delahaye F, Thomas D, Richard JL. [Relations between HDL-cholesterol and cardiovascular diseases].
Arch Mal Coeur Vaiss 1992; 85 Spec No 3: 21-8.
- 34- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.
J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.
- 35- Miller M. Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence.
Eur Heart J 1998; 19 Suppl H: H18-22.
- 36- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study.
Circulation 1998; 97: 1029-36.
- 37- Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration.
Lancet 1995; 346: 1647-53.
- 38- Girard S, Bruckert E, Turpin G. Prévention des maladies artérielles périphériques par le traitement des dyslipidémies.
Angéiologie 1998; 50: 57-64.
- 39- Cambou JP, Ferrieres J, Ruidavets JB, Ducimetiere P. [Epidemiology according to the European and French scales of myocardial infarction. Data of the MONICA project].
Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89 Spec No 3: 13-8.
- 40- Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy.
Eur Heart J 1996; 17 Suppl D: 9-14.
- 41- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study.
Ann Intern Med 1978; 89: 157-61.
- 42- Ciruzzi M, Schargrodsky H, Rozlosnik J, Pramparo P, Delmonte H, Rudich V, Piskorz D, Negri E, Soifer S, La Vecchia C. Frequency of family history of acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. Argentine FRICAS (Factores de Riesgo Coronario en America del Sur) Investigators.
Am J Cardiol 1997; 80: 122-7.
- 43- Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study.
Eur Heart J 2002; 23: 1655-63.
- 44- Hill C, Laplanche A. Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques.
BEH 2003; 22-23: 98-100.
- 45- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Conférence de consensus sur l'arrêt de la consommation du tabac, 8 et 9 octobre 1998. Texte des recommandations.
Paris: ANAES; octobre 1998.
- 46- Hill C, Laplanche A. Le tabac en France : les vrais chiffres.
Paris: La Documentation Française; 2004.
- 47- Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).
Am J Public Health 1990; 80: 954-8.
- 48- Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline?
J Clin Epidemiol 1991; 44: 1247-53.
- 49- McElduff P, Dobson A, Beaglehole R, Jackson R. Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking.
Aust N Z J Public Health 1998; 22: 787-91.
- 50- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations de bonne pratique.

Saint-Denis: Afssaps; mai 2003. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans "Documentation et publications".

51- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques. Paris: ANAES; avril 2000.

52- Grimaldi A, Heurtier A. [Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. *Diabetes Metab* 1999; 25 Suppl 3: 12-20.

53- Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134-9.

54- Laakso M, Letho S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 294-315.

55- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.

56- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-45.

57- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-68.

58- Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Bmj* 1996; 313: 779-84.

59- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj* 1998; 316: 823-8.

60- U.K. Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997; 20: 1683-7.

61- Matsumoto T, Ohashi Y, Yamada N, Kikuchi M. Coronary heart disease mortality is actually low in diabetic Japanese by direct comparison with the Joslin cohort. *Diabetes Care* 1994; 17: 1062-3.

62- Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21: 1861-9.

63- Semenkovich CF, Heinecke JW. The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes* 1997; 46: 327-34.

64- Capron L. [Atherosclerosis and cardio-vascular complications of diabetes]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57: 161-5.

65- Hsueh WA, Quinones MJ, Creager MA. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 343-53.

66- Jokl R, Colwell JA. Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 316-31.

67- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.

68- Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421-30.

- 69- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-604.
- 70- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- 71- Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Belanger AJ, Brownell KD. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med* 1991; 324: 1839-44.
- 72- Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. *Eur Heart J* 1999; 20: 269-77.
- 73- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- 74- Reeder BA, Liu L, Horlick L. Selective screening for dyslipidemia in a Canadian population. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 217-22.
- 75- Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *Jama* 1995; 274: 801-6.
- 76- Grover SA, Levinton C, Paquet S. Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia: a validated clinical index. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 49-55.
- 77- Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1401-4.
- 78- Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *Jama* 1993; 270: 2823-8.
- 79- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637-44.
- 80- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Jama* 1992; 268: 877-81.
- 81- Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-9.
- 82- Clark AB, Holt JM. Identifying and managing patients with hyperlipidemia. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1211-9; quiz 1223-5.
- 83- Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288: 973-9.
- 84- Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673-81.
- 85- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.

- 86- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Bmj* 2000; 321: 199-204.
- 87- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- 88- Marz W, Koenig W. HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering? *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 169-79.
- 89- Frohlich JJ. Lipoproteins and homocyst(e)ine as risk factors for atherosclerosis: assessment and treatment. *Can J Cardiol* 1995; 11 Suppl C: 18C-23C.
- 90- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
- 91- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
- 92- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 93- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama* 1998; 279: 1615-22.
- 94- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 95- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- 96- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- 97- Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163: 669-76.
- 98- Rubins HB, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, Wagner S, Papademetriou V, Rutan G, Robins SJ. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103: 2828-33.
- 99- Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Lakka TA, Rissanen T, Leskinen L, Tuomainen TP, Valkonen VP, Ristonmaa U, Poulsen HE. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000; 248: 377-86.
- 100- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.

- 101- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 1071-80.
- 102- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama* 2004; 292: 1307-16.
- 103- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
- 104- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
- 105- Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-7.
- 106- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. Maisons-Alfort: Afssa; juin 2003. Disponible sur www.afssa.fr.
- 107- Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Bolaki L, Singh R. An Indian experiment with nutritional modulation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 879-85.
- 108- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
- 109- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
- 110- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- 111- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
- 112- Leaf A. On the reanalysis of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1874-5.
- 113- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
- 114- von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
- 115- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.

- 116- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *Jama* 2002; 287: 1815-21.
- 117- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Jama* 2003; 290: 502-10.
- 118- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- 119- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *Bmj* 2001; 322: 757-63.
- 120- Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 201-8.
- 121- Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715-20.
- 122- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
- 123- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23.
- 124- Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Rissanen TH, Tuomainen TP, Valkonen VP, Ristonmaa U, Lakka HM, Vanharanta M, Salonen JT, Poulsen HE. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003; 107: 947-53.
- 125- Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, Ouyang P, Thompson P, Tardif JC, Higginson L, Bittner V, Steffes M, Gordon DJ, Proschan M, Younes N, Verter JI. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288: 2432-40.
- 126- MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
- 127- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
- 128- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S. The SU.VI.MAX study: a randomised, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004 (in press).
- 129- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama* 1993; 269: 3015-23.
- 130- Delahaye F, De Gevigney G. Prévention de la maladie coronaire en pratique clinique (2me partie). *Etud Eval Cardiovasc* 1995; 2: 129-41.
- 131- Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality.

Am J Epidemiol 1997; 146: 495-501.

132- Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *Bmj* 1996; 312: 731-6.

133- Marques-Vidal P, Montaye M, Arveiler D, Evans A, Bingham A, Ruidavets JB, Amouyel P, Haas B, Yarnell J, Ducimetiere P, Ferrieres J. Alcohol consumption and cardiovascular disease: differential effects in France and Northern Ireland. The PRIME study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 336-343.

134- Renaud SC, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1865-70.

135- Klesges RC, Klesges LM, Haddock CK, Eck LH. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 818-22.

136- van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J* 2002; Suppl J: J5-J8.

137- Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, Davidson MH, Yuan Z, DeLucca P, Ramsey KE, Hustad CM, Palmisano J. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003; 146: 862-9.

138- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama* 1984; 251: 351-64.

139- Forette B, Tortrat D, Wolmark Y. Cholesterol as risk factor for mortality in elderly women. *Lancet* 1989; 1: 868-70.

140- Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119-23.

141- Santanello NC, Barber BL, Applegate WB, Elam J, Curtis C, Hunninghake DB, Gordon DJ. Effect of pharmacologic lipid lowering on health-related quality of life in older persons: results from the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) Pilot Study. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 8-14.

142- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288: 321-33.

143- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998; 280: 605-13.

144- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS). Mise au point actualisée. Saint-Denis: Afssaps; décembre 2003. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans " Sécurité sanitaire et vigilances ".

145- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.

146- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.

147- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 2002; 288: 2709-16.

- 148- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- 149- Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, Tichet J, Eschwege E. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-32.
- 150- Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
- 151- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- 152- Brun JM, Drouin P, Berthezene F, Jacotot B, Pometta D. [Dyslipidemia in the diabetic patient. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases)]. *Diabete Metab* 1995; 21: 59-62.
- 153- Steiner G. DAIS: how its relates to other lipid intervention studies in diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3: 212-5.
- 154- Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004 : recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy. Paris: Ministère chargé de la Santé; 2004. Disponible sur www.sante.gouv.fr.
- 155- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
- 156- Després JP, Krauss RM. Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook and obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998: 651-75.
- 157- Yu WC, Chen CH, Tsao HM, Ding YA. A randomized, double-blind comparison of cerivastatin and lovastatin for treatment of primary hypercholesterolemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65: 260-7.
- 158- Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, Ducimetiere P, Arveiler D, Montaye M, Haas B, Bingham A, Ferrieres J. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 25-32.