

Les complications cardiovasculaires IV

Prévention primaire : facteurs modifiables et interventions médicamenteuses

- Hypercholestérolémie
- Aspirine

Hypercholestérolémie commune

- Régime
- Statines

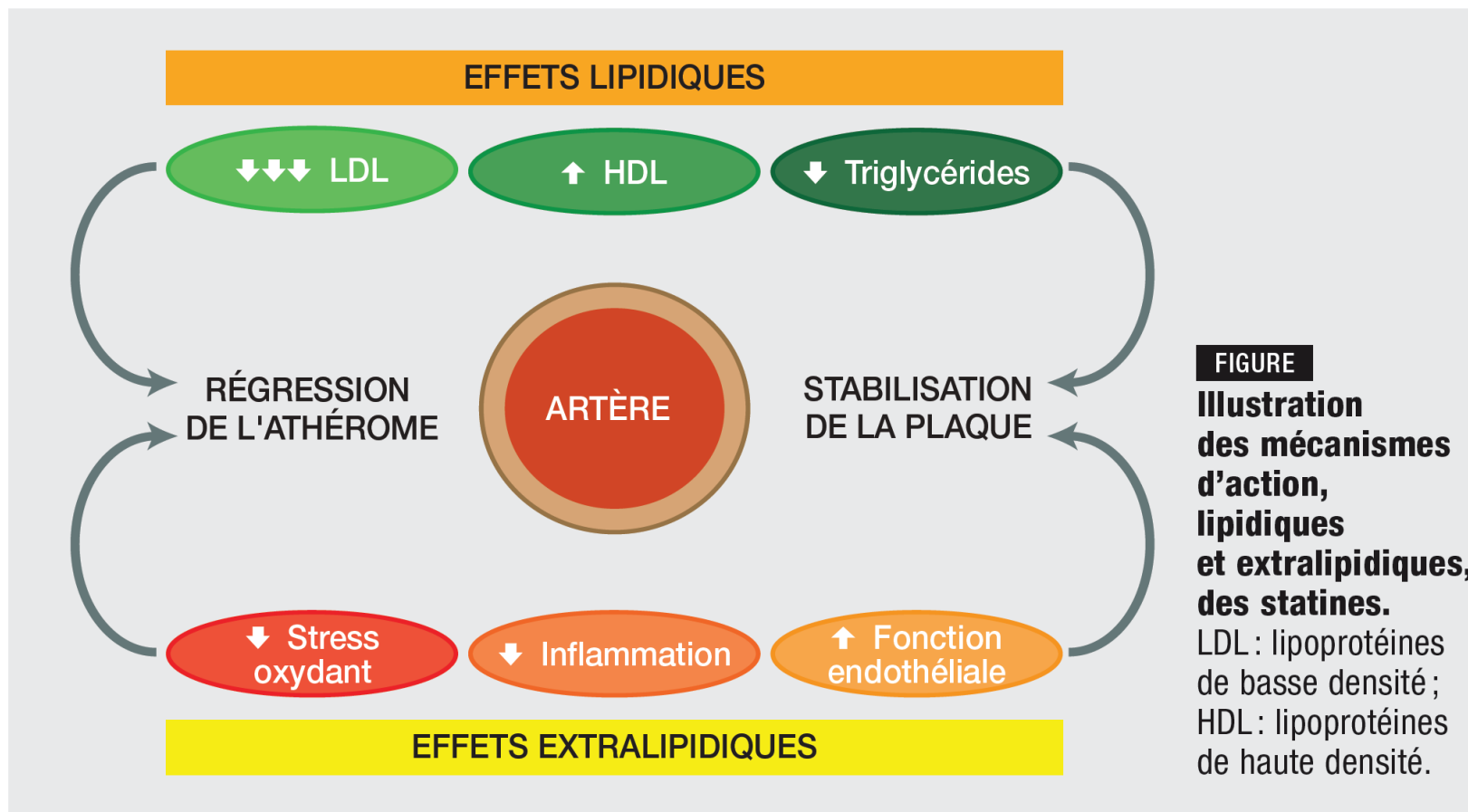
Mesures diététiques

EFFET DES RÈGLES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES SUR LES TAUX DE CHOLESTÉROL LDL		
	Ampleur de l'effet	Preuve
Réduction des acides gras trans	+++	A
Réduction des acides gras saturés	+++	A
Augmentation des fibres	++	A
Utilisation des phytostérols	+++	A
Utilisation de la levure de riz rouge	+	B
Réduction de la surcharge pondérale	+	B
Réduction du cholestérol alimentaire	++	A
Utilisation des protéines de soja	+	B

Statines

Médicaments principaux

- pravastatine : 20 à 40 mg/j (1^{er} choix en raison du moindre risque d'interactions médicamenteuses)
- simvastatine : 20 mg/j (à privilégier chez le diabétique)
- atrovastatine : ne réduit pas significativement la mortalité chez les coronariens
- fluvastatine, lovastatine, rosuvastatine: pas de réduction démontrée de la mortalité en prévention secondaire



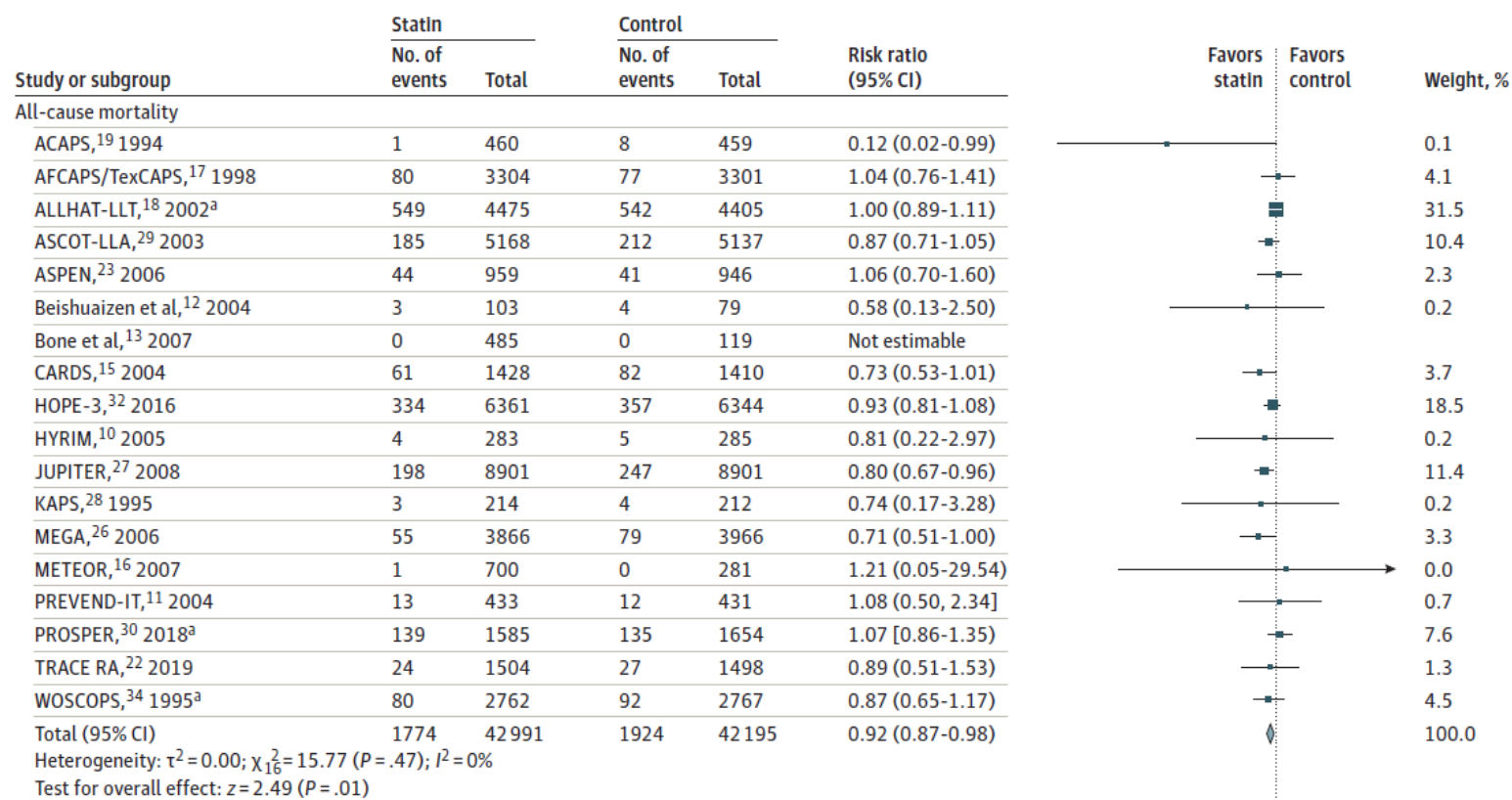
JAMA | US Preventive Services Task Force | **RECOMMENDATION STATEMENT**

Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults

US Preventive Services Task Force Recommendation Statement

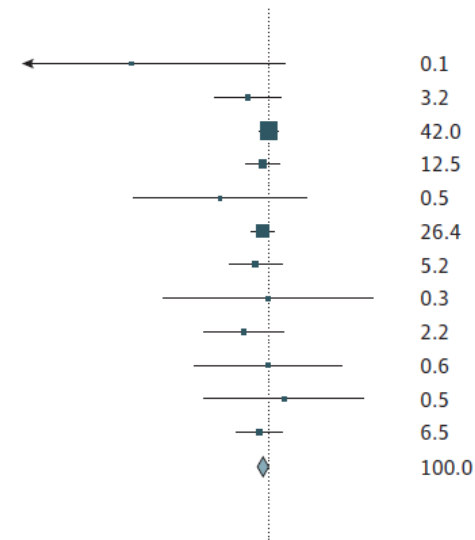
US Preventive Services Task Force

Figure 3. Meta-analysis: Statins vs Placebo or No Statin and All-Cause Mortality, Cardiovascular Mortality, and Incident Diabetes



Cardiovascular mortality

ACAPS, ¹⁹ 1994	0	460	6	459	0.08 (0.00-1.36)
AFCAPS/TexCAPS, ¹⁷ 1998	17	3304	25	3301	0.68 (0.37-1.26)
ALLHAT-LLT, ¹⁸ 2002 ^a	252	4475	248	4405	1.00 (0.84-1.19)
ASCOT-LLA, ²⁹ 2003	74	5168	82	5137	0.90 (0.66-1.23)
ASRONOMER, ¹⁴ 2010	2	134	5	135	0.40 (0.08-2.04)
HOPE-3, ³² 2016	154	6361	171	6344	0.90 (0.72-1.11)
JUPITER, ²⁷ 2008	29	8901	37	8901	0.78 (0.48-1.27)
KAPS, ²⁸ 1995	2	214	2	212	0.99 (0.14-6.97)
MEGA, ²⁶ 2006	11	3866	18	3966	0.63 (0.30-1.33)
PREVEND-IT, ¹¹ 2004	4	433	4	431	1.00 (0.25-3.95)
TRACE RA, ²² 2019	4	1504	3	1498	1.33 (0.30-5.92)
WOSCOPS, ³⁴ 1995 ^a	37	2762	44	2767	0.84 (0.55-1.30)
Total (95% CI)	586	37 582	645	37 556	0.91 (0.81-1.02)
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2_{11} = 7.62$ ($P = .75$); $I^2 = 0\%$					
Test for overall effect: $z = 1.68$ ($P = .09$)					



Recommandation

- L'USPSTF recommande aux cliniciens de prescrire une statine pour la prévention primaire des MCV chez les adultes âgés de 40 à 75 ans qui présentent au moins un facteur de risque de MCV (c.-à-d. dyslipidémie, diabète, hypertension ou tabagisme) et un risque de MCV estimé sur 10 ans de 10 % ou plus.
- L'USPSTF recommande aux cliniciens de proposer de manière sélective une statine pour la prévention primaire des MCV aux adultes âgés de 40 à 75 ans qui présentent au moins un de ces facteurs de risque de MCV et un risque de MCV sur 10 ans estimé de 7,5 % à moins de 10 %. La probabilité de bénéfice est plus faible dans ce groupe que chez les personnes présentant un risque sur 10 ans de 10 % ou plus.
- L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour évaluer l'équilibre entre les avantages et les inconvénients de l'initiation d'une statine pour la prévention primaire des événements cardiovasculaires et de la mortalité chez les adultes de 76 ans ou plus.

BMJ Open The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement

Malene Lopez Kristensen,¹ Palle Mark Christensen,¹ Jesper Hallas^{1,2}

Kristensen ML, *et al. BMJ Open* 2015;**5**:e007118. doi:10.1136/bmjopen-2014-007118

6 études de prévention primaire et 5 de prévention secondaire avec un suivi entre 2,0 et 6,1 ans ont été identifiées. La mort a été différée entre -5 et 19 jours dans les essais de prévention primaire et entre -10 et 27 jours dans les essais de prévention secondaire. Le délai médian de décès pour les essais de prévention primaire et secondaire était respectivement de 3,2 et 4,1 jours.

Cardiovascular Risk Assessment

A Systematic Review of Guidelines

Mohammed Y. Khanji, MB, BCh; Vinícius V.S. Bicalho, MD; Claudia N. van Waardhuizen, MSc; Bart S. Ferket, PhD; Steffen E. Petersen, DPhil; and M.G. Myriam Hunink, PhD

Background: Many guidelines exist for screening and risk assessment for the primary prevention of cardiovascular disease in apparently healthy persons.

Purpose: To systematically review current primary prevention guidelines on adult cardiovascular risk assessment and highlight the similarities and differences to aid clinician decision making.

Data Sources: Publications in MEDLINE and CINAHL between 3 May 2009 and 30 June 2016 were identified. On 30 June 2016, the Guidelines International Network International Guideline Library, National Guideline Clearinghouse, National Library for Health Guidelines Finder, Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines Infobase, and Web sites of organizations responsible for guideline development were searched.

Study Selection: 2 reviewers screened titles and abstracts to identify guidelines from Western countries containing recommendations for cardiovascular risk assessment for healthy adults.

Data Extraction: 2 reviewers independently assessed rigor of guideline development using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument, and 1 extracted the recommendations.

Data Synthesis: Of the 21 guidelines, 17 showed considerable rigor of development. These recommendations address assessment of total cardiovascular risk (5 guidelines), dysglycemia (7 guidelines), dyslipidemia (2 guidelines), and hypertension (3 guidelines). All but 1 recommendation advocates for screening, and most include prediction models integrating several relatively simple risk factors for either deciding on further screening or guiding subsequent management. No consensus on the strategy for screening, recommended target population, screening tests, or treatment thresholds exists.

Limitation: Only guidelines developed by Western national or international medical organizations were included.

Conclusion: Considerable discrepancies in cardiovascular screening guidelines still exist, with no consensus on optimum screening strategies or treatment threshold.

Primary Funding Source: Barts Charity.

Ann Intern Med. 2016;165:713-722. doi:10.7326/M16-1110 www.annals.org
For author affiliations, see end of text.

This article was published at www.annals.org on 13 September 2016.

Il existe des divergences considérables dans les directives de dépistage cardiovasculaire, sans consensus sur les stratégies de dépistage optimales ou le seuil de traitement.

Statines en prévention cardiovasculaire primaire ?

Peu de bénéfices, des risques avérés et beaucoup d'incertitudes à long terme

Rev Prescrire 2018 ; 38 (414) : 272-281

Principaux essais randomisés des statines en prévention cardiovasculaire primaire

Essai (année résultats) (réf.)	Nb de patients inclus (% en prévention primaire (a)) Suivi (b)	Critères d'inclusion (CT et LDL en mmol/l (g/l))	LDL le plus souvent supérieure à (c) mmol/l (g/l)	Traitements comparés et dose quotidienne	Parmi l'ensemble des patients inclus, au cours de l'essai :		
					événements coronariens aigus (d)	mortalité CV	mortalité globale
Ascot- LLA 2003 (4)	10 305 (90) 3 ans	• 40 à 79 ans • HTA • CT ≤ 6,5 (2,5) • au moins 3 autres facteurs de risque CV (e)	2,6 (1,0)	atorvastatine 10 mg placebo	1,9 % 3,0 % (p = 0,0005)	1,4 % 1,6 % (NS)	3,6 % 4,1 % (NS)
Cards 2004 (11)	2 838 (> 99) 4 ans	• 40 à 75 ans • diabète type 2 • LDL ≤ 4,14 (1,6) • TG ≤ 6,8 g/l • au moins 1 autre facteur de risque CV (f)	2,3 (0,9)	atorvastatine 10 mg placebo	3,6 % 5,5 % (p < 0,05)	non rapportée	4,3 % 5,8 % (NS)
Aspen 2006 (10)	1 905 (90) 4 ans	• 40 à 75 ans • diabète type 2 • LDL ≤ 4,1 (1,6) • TG ≤ 6 g/l	2,3 (0,9)	atorvastatine 10 mg placebo	2,9 % 3,6 % (NS)	2,5 % 2,0 % (NS)	4,6 % 4,3 % (NS)
Afcaps- TexCaps 1998 (3,17)	6 605 (> 99) 5 ans	• 45 à 73 ans (H) • 55 à 73 ans (F) • CT 4,7 (1,8) à 6,8 (2,6) • LDL 3,4 (1,3) à 4,9 (1,9) • TG < 4,5 g/l	3,5 (1,3)	lovastatine 20 à 40 mg (g) placebo	1,7 % 2,9 % (p = 0,002)	0,51 % 0,76 % (NS)	2,4 % 2,3 % (NS)

Allhat-Lit 2002 (9)	10 355 (77) 5 ans	• ≥ 55 ans • HTA • LDL 3,1 (1,2) à 4,9 (1,89) • TG < 3,5 g/l • au moins 1 autre facteur de risque CV (h)	3,3 (1,3)	<i>pravastatine</i> 40 mg soins usuels	7,4 % 8,1 % (NS)	5,7 % 5,8 % (NS)	12,2 % 12,4 % (NS)
Woscops 1995 (8)	6 595 (95) 5 ans	• 45 à 64 ans • homme • LDL > 4,0 (1,55)	4,5 (1,8)	<i>pravastatine</i> 40 mg placebo	5,5 % 7,9 % (p < 0,001)	1,5 % 2,2 % (p = 0,03)	3,2 % 4,1 % (NS)
Mega 2006 (7)	7 832 (99) 5 ans	• 40 à 70 ans • CT : 5,69 (2,2) à 6,98 (2,7) • ménopause (F)	3,6 (1,4)	<i>pravastatine</i> 10 à 20 mg (i) soins usuels	0,4 % 0,8 % (p = 0,03)	0,28 % 0,45 % (NS)	1,4 % 2,0 % (NS)
Jupiter 2008 (6,18)	17 802 (100) 2 ans	• ≥ 50 ans (H) ≥ 60 ans (F) • CRP ≥ 2 mg/l • LDL < 1,3 (3,4) • TG < 5 g/l	2,4 (1)	<i>rosuvastatine</i> 20 mg placebo	0,3 % 0,8 % (p = 0,0002)	0,4 % 0,5 % (NS)	2,2 % 2,8 % (p = 0,02)
Hope-3 2016 (5)	12 705 (100) 6 ans	• ≥ 55 ans (H) ≥ 60 ans (F) • au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire (j)	2,4 (0,9)	<i>rosuvastatine</i> 10 mg placebo	0,7 % 1,1 % (p < 0,05)	2,4 % 2,7 % (NS)	5,3 % 5,6 % (NS)

CV : cardiovasculaire ; **CT** : cholestérolémie totale ; **HTA** : hypertension artérielle ; **LDL** : LDL-cholestérolémie ; **NS** : absence de différence statistiquement significative ; **TG** : triglycémie.

■ En prévention cardiovasculaire primaire, c'est-à-dire en l'absence d'antécédent d'atteinte cardiovasculaire clinique, il n'y a pas de preuve qu'un traitement par statine réduise le risque d'accident cardiovasculaire des personnes âgées de moins de 40 ans, ni de celles âgées de plus de 75 ans.

■ Chez certaines personnes âgées de 40 ans à 70 ans, la prise quotidienne d'une statine pendant environ 5 ans réduit le risque d'accidents cardiovasculaires mortels et non mortels.

■ En supposant que la réduction du risque cardiovasculaire soit du même ordre de grandeur en valeur relative, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire initial, ce qui n'est pas prouvé, la prise quotidienne pendant 5 ans d'une statine de 1 000 personnes sans atteinte cardiovasculaire clinique éviterait environ :

- 2 à 10 morts quand le risque de mort cardiovasculaire est de 2 % à 5 ans ;
- 5 à 25 morts quand le risque de mort cardiovasculaire est de 5 % à 5 ans ;
- 10 à 50 morts quand le risque de mort cardiovasculaire est de 10 % à 5 ans.

Mais le risque d'effets indésirables est le même pour toutes ces personnes.

■ Quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, la plupart des personnes ne gagnent rien en termes d'accident cardiovasculaire, d'autres évitent un accident cardiovasculaire sans gagner de journée supplémentaire de vie, quelques-unes gagnent quelques jours de vie. Peut-être quelques rares personnes gagnent-elles plusieurs mois ou années supplémentaires de vie ? On manque d'éléments pour repérer celles qui en tireraient le plus de bénéfices.

■ Aucun essai n'a évalué les bénéfices éventuellement apportés par 10 ans ou plus de traitement par statine.

— La prise quotidienne d'une statine expose à des douleurs musculaires parfois invalidantes, dont l'incidence est difficile à quantifier. Elle cause l'apparition d'environ 4 diabètes pour 1 000 personnes sous statine pendant 4 ans, probablement plus chez les personnes qui cumulent déjà d'autres facteurs de risque de diabète de type 2.

— Elle provoque environ 1 accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique supplémentaire pour 1 000 à 2 000 personnes sous statine pendant 5 ans.

— Les risques auxquels expose une statine prise quotidiennement pendant plus de 10 ans ne sont pas connus. Sur le long terme, les risques de diabète et d'AVC hémorragique n'ont pas été quantifiés.

■ Étant donné ces incertitudes et le coût de cette prévention, il est le plus souvent préférable de ne pas utiliser de statine en prévention primaire.

■ Quand une prévention par statine est néanmoins choisie en concertation avec les patients, il est raisonnable de choisir la *pravastatine* à la dose quotidienne de 40 mg. C'est la statine qui a la balance bénéfices-risques la plus favorable en prévention cardiovasculaire secondaire. Elle expose à moins d'interactions médicamenteuses que les autres statines.

Statine en prévention cardiovasculaire secondaire

Pravastatine en premier choix, quand une statine
est justifiée

Principaux essais randomisés ou quasi randomisés des statines en prévention cardiovasculaire secondaire

Essai (réf.)	Principaux critères d'inclusion			À l'inclusion, LDL le plus souvent supérieur à (a) : mmol/l (g/l)	Durée de suivi (b)	Nombre de patients	Statines comparées et dose quotidienne	Mortalité totale	Mortalité CV
	Âge	Antécédent CV	CT ou LDL mmol/l (g/l)						
Essai de prévention secondaire dans une population mélangée									
HPS 2002 (9,13)	40 à 80 ans	Coronaropathie, AVC, AIT, ou artériopathie chez 87 %	CT > 3,5 (1,4)	2,6 (1,0) (c)	5 ans	20 536	simvastatine 40 mg vs placebo	12,9 % vs 14,7 % (p = 0,0003)	7,6 % vs 9,1 % (p < 0,0001)

Essais de prévention secondaire chez des patients coronariens									
4S 1994 (15)	35 à 70 ans	Angor ou infarctus du myocarde	CT entre 5,5 (2,1) et 8 (3,1)	4,2 (1,6)	5 ans	4 444	<i>simvastatine</i> 20 mg à 40 mg (d) vs placebo	8,2 % vs 11,5 % (p = 0,0003)	6,1 % vs 9,3 % (p < 0,05)
Search 2010 (10)	18 à 80 ans	Infarctus du myocarde	CT > 4,5 (1,7)	Non rapporté	7 ans	12 064	<i>simvastatine</i> 80 mg vs <i>simvastatine</i> 20 mg	16,0 % vs 16,1 % (NS)	9,4 % vs 9,5 % (NS)
A to Z 2004 (18)	21 à 80 ans	Syndrome coronarien aigu	CT < 6,5 (2,5)	2,5 (1,0)	2 ans	4 497	<i>simvastatine</i> 40 mg puis 80 mg vs placebo puis <i>simvastatine</i> 20 mg	5,5 % vs 6,7 % (NS)	4,1 % vs 5,4 % (NS)
Lipid 1998 (12,19)	31 à 75 ans	Syndrome coronarien aigu	CT entre 4 (1,5) et 7 (2,7)	3,4 (1,3) (e)	6 ans	9 014	<i>pravastatine</i> 40 mg vs placebo	11,0 % vs 14,1 % (p < 0,0001)	7,3 % vs 9,6 % (p < 0,0001)
CARE 1996 (11,20)	21 à 75 ans	Infarctus du myocarde	LDL entre 3,0 (1,2) et 4,5 (1,7)	3,2 (1,2) (e)	5 ans	4 159	<i>pravastatine</i> 40 mg vs placebo	8,6 % vs 9,4 % (NS)	5,4 % vs 6,3 % (NS)
Gissi 2000 (21)		Infarctus du myocarde	CT > 5,2 (2,0)	3,3 (1,3)	2 ans	4 271	<i>pravastatine</i> 20 mg à 40 mg (f) vs soins usuels	3,4 % vs 4,1 % (NS)	2,8 % vs 3,4 % (NS)
Greace 2002 (6)	< 75 ans	Infarctus du myocarde ou sténose coronaire > 70 %	LDL > 2,6 (1,0)	4,0 (1,5) (e)	3 ans	1 600	<i>atorvastatine</i> 10 mg à 80 mg (g) vs soins usuels	2,9 % vs 5,0 % (p = 0,002)	Non rapportée
Alliance 2004 (22)	> 18 ans	Syndrome coronarien aigu ou revascu- larisation coronaire	LDL entre 3,4 (1,3) et 6,5 (2,3)	Non rapporté	5 ans	2 442	<i>atorvastatine</i> 10 mg à 80 mg (h) vs soins usuels	9,9 % vs 10,4 % (NS)	Non rapportée
TNT 2005 (25)	35 à 75 ans	Angor ou infarctus du myocarde ou revascu- larisation coronaire	LDL < 3,4 (1,3)	2,1 (0,8)	5 ans	10 001	<i>atorvastatine</i> 80 mg vs <i>ator- vastatine</i> 10 mg	5,7 % vs 5,6 % (NS)	2,5 % vs 3,1 % (NS)
Prove-it 2004 (29)	> 18 ans	Syndrome coronarien aigu	CT < 6,2 (2,4)	2,3 (0,9)	2 ans	4 162	<i>atorvastatine</i> 80 mg vs <i>pra- vastatine</i> 40 mg à 80 mg (i)	2,2 % vs 3,2 % (NS)	Non rapportée

Ideal 2005 (28)	< 80 ans	Infarctus du myocarde	Pas de critère de cholestéro- lémie	Non rapporté	5 ans	8 888	<i>atorvastatine</i> 80 mg vs <i>simvastatine</i> 20 mg à 40 mg (j)	8,2 % vs 8,4 % (NS)	5,0 % vs 4,9 % (NS)
LIPS 2002 (30)	18 à 80 ans	Angio- plastie coronaire	CT entre 3,5 (1,4) et 7 (2,7)	2,6 (0,8)	4 ans	1 677	<i>fluvastatine</i> 80 mg vs placebo	4,3 % vs 5,9 % (NS)	1,5 % vs 2,9 % (NS)
Post- Cabg 1997 (31)	21 à 74 ans	Pontage coronaire	LDL entre 3,4 (1,3) et 4,5 (1,7)	4,0 (1,5)	4 ans	1 351	<i>lovastatine</i> 40 mg à 80 mg (k) vs <i>lovastatine</i> 2,5 mg à 5 mg (l)	4,7 % vs 5,2 % (NS)	3,3 % vs 3,0 % (NS)
Corona 2007 (32)	> 60 ans	Insuffisance cardiaque d'origine ischémique	Pas de critère de cholestéro- lémie	2,6 (1,0)	3 ans	5 011	<i>rosuvastatine</i> 10 mg vs placebo	29,0 % vs 30,4 % (NS)	23,1 % vs 23,7 % (NS)

Essais de prévention secondaire après AVC ou AIT

Sparcl 2006 (23)	> 18 ans	AVC ischémique ou AIT	LDL entre 2,6 (1,0) et 4,9 (1,9)	Non rapporté	5 ans	4 731	<i>atorvastatine</i> 80 mg (2 365) vs placebo (2 366)	9,1 % vs 8,9 % (NS)	3,3 % vs 4,1 % (NS)
J-stars 2015 (7)	45 à 80 ans	AVC ischémique non embolique	CT entre 4,7 (1,8) et 6,2 (2,4)	2,7 (1,0)	5 ans	1 578	<i>pravastatine</i> 10 mg vs placebo	5,6 % vs 4,5 % (NS)	Non rapportée

Efficacité des statines

- **prévention primaire** : diminution (selon le risque de base) de 0,2 – 1 % à 1 – 5 % du risque de mortalité cardiovasculaire à 5 ans , avec un effet petit sur la mortalité totale
- **prévention secondaire chez le coronarien** avec une LDL-cholestérolémie initiale > 100 mg/dl : 2 morts évitées pour 100 patients traités à 5 ans pour une mortalité de 9 % dans le bras placebo
- **prévention secondaire chez le patient avec un AVC** : diminue le risque d'accident coronarien sans effet démontré sur le risque de récurrence d'AVC ou sur la mortalité

chez le diabétique de type 2

- **prévention primaire**, avec LDL-cholestérolémie > 115 mg/dl ou avec HTA : évite 1 événement cardiovasculaire pour 100 patients traités
- **secondaire chez le diabétique de type 2** avec LDL-cholestérolémie > 90 mg/dl : évite 1 événement coronarien pour 50 patients traités

CLASSIFICATION DES STATINES SELON L'INTENSITÉ DE DIMINUTION DU LDL-CHOLESTÉROL		
Statine de forte intensité	Statine d'intensité modérée	Statine de faible intensité
Diminution moyenne de LDL-cholestérol : environ ≥ 50 %	Diminution moyenne de LDL-cholestérol : environ 30 à 50 %	Diminution moyenne de LDL-cholestérol : environ < 30 %
Atorvastatine 40-80 mg	Atorvastatine 10 (20) mg	
Rosuvastatine 20 (40) mg	Rosuvastatine (5) 10 mg	
	Simvastatine 20-40 mg	Simvastatine 10 mg
	Pravastatine 40 (80) mg	Pravastatine 10-20 mg
	Fluvastatine LP 80 mg	Fluvastatine 20-40 mg
	Fluvastatine 40 mg $\times$ 2/j	

Tableau 1. Les statines en gras ont été validées par des études randomisées contrôlées d'après les recommandations ACC/AHA 2013. Les doses entre parenthèses ont une autorisation de mise sur le marché mais n'ont pas été testées par les études randomisées contrôlées reprises dans les recommandations ACC/AHA 2013. Adapté de la réf. 19.

Statines

Médicaments principaux

- pravastatine : 20 à 40 mg/j (1^{er} choix en raison du moindre risque d'interactions médicamenteuses)
- simvastatine : 20 mg/j (à privilégier chez le diabétique)
- atrovastatine : ne réduit pas significativement la mortalité chez les coronariens
- fluvastatine, lovastatine, rosuvastatine: pas de réduction démontrée de la mortalité en prévention secondaire

Effets indésirables

- élévation des transaminases (3%)
- myopathies (dose-dépendants) : douleurs musculaires, élévation CPK, rhabdomyolyse (rare)
- tendinopathies
- en cas de prise d'inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (macrolides, antirétroviraux... ou jus de pamplemousse) : préférer la pravastatine
- pneumopathies interstitielles (rare)
- risque de diabète sucré à doses élevées
- risque d'AVC hémorragique (risque associé à la baisse de la cholestérolémie)

Autres mesures médicamenteuses possibles

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DES DYSLIPIDÉMIES ET LEURS INDICATIONS	
	Ampleur de l'effet
Statines	Traitement de première intention dans l'hypercholestérolémie, après ou avec introduction des règles hygiénodietétiques
Ézétimibe	Hypercholestérolémie pure en association avec statine ou monothérapie si intolérance aux statines
Résines	Traitement de deuxième intention dans l'hypercholestérolémie, après introduction des règles hygiénodietétiques
Inhibiteurs de PCSK9	Prévention secondaire Hypercholestérolémie familiale
Fibrates	Hypertriglycéridémies pures majeures confirmées Dyslipidémies mixtes, en seconde intention ou si effets indésirables des statines Possible association statine + fénofibrate si risque résiduel (hyperTG malgré LDL à l'objectif)

Hypercholestérolémies familiales pures

- **Hyperlipoprotéinémie de type IIa**
 - **Homozygote** : 1/1.000.000
troubles cardiovasculaires avant 20 ans
tableau clinique dès l'enfance
 - **Hétérozygote** : 1 individu sur 500
risque coronarien à partir de 30 ans chez l'homme autosomique dominant.
xanthomes tendineux ; élévation cholestérolémie (275 à 500 mg/dl à l'âge adulte) avec LDL cholestérol > 190mg/dl ; arc cornéen
risque de complications cardiovasculaires : évalué à 50% chez l'homme à 50 ans et 30% chez la femme à 60 ans
traitement : statine dès l'âge adulte jeune avec diminution du LDL cholestérol comme objectif.
 - **Polygénique**
cholestérolémie entre 250 et 350 mg/dl
responsable de 3 à 5% des hypercholestérolémies
risque coronaire accru (x 3 à 4)
traitement : cf hypercholestérolémie non familiale + inhibiteurs PCSK9 (alirocumab et évolocumab) ?
- **Déficit familial en apolipoprotéine B-100** : 1/700 à 1/100
troubles cardiovasculaires après 40 ans
autosomique dominant
présentation clinique : cf type IIb

Gènes en cause

- Mutations autosomales dominantes :
 - Récepteur aux LDL (LDL-R),
 - Ligand du récepteur aux LDL, l'apolipoprotéine B (apoB)
 - PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9)
- Mutations autosomales récessives
 - Gène ARH (autosomal recessive hypercholesterolemia)

Traitement

- Radical : transplantation hépatique
- Échanges plasmatiques et aphérèses lipoprotéines LDL (2 à 4 x /mois)
- Statines à dose importante (peu efficace)
- Ézétimib (inhibiteur de l'absorption digestive du cholestérol et des phytostérols apparentés)
- Lomitamide (inhibiteur de la synthèse des constituants des LDL)
- Anticorps anti-PCSK9 : évolocumab, alirocumab (?)

Hypercholestérolémies familiales associées à une hypertriglycérémie (dyslipidémie mixte)

- **Hyperlipoprotéinémie de type IIb (familiale combinée)**
 - associant TG 250 à 750 mg/dl à cholestérolémie de 250 à 500 mg/dl et élévation LDL cholestérolémie
 - aucune expression clinique
 - traitement : cf hypercholestérolémie non familiale
- **Dysβlipoprotéinémie familiale (type III) : 1/10.000**
 - LDL cholestérol normal mais troubles cardiovasculaires
 - hypercholestérolémie 250 à 500 mg/dl, LDL cholestérol normal, VLDL très élevé et TG : 250 à 500 mg/dl
 - transmission récessive pour la forme classique : phénotype E2/E2 de l'apolipoprotéine E (Apo E)
 - associé à diabète et hypothyroïdie
 - xanthomes, affections cardiovasculaires
 - traitement : diététique + celui du diabète et de l'hypothyroïdie + statines ou fibrates

Hypertriglycémie : définition

- légère à moyenne : 250 à 1000 mg/dl
- sévère si > 1000 à 1500 mg/dl

Risque

- atteinte prématurée des artères coronaires
- pancréatites si TG > 1000 à 1500 mg/dl

Étiologie

1) Héréditaire

- hyperlipidémie familiale combinée
- diabète sucré de type 2 sous contrôle
- hypo α lipoprotéïnémie familiale
- hypertriglycéridémie familiale monogénique (pas associée à risque coronaire) : très rare (mutation de la lipoprotéine lipase elle-même, ou de ses coactivateurs et précurseurs)

2) Secondaire

- diabète sucré non contrôlé
- alcool
- médicaments : œstrogènes, androgènes, corticoïdes, cyclosporine, tacrolimus, thiazides, β -bloquants, valproate, inhibiteurs de protéase
- hypothyroïdie
- insuffisance rénale terminale
- SIDA
- syndrome néphrotique

Traitement

- régime : perte de poids, exercices, réduction consommation d'alcool
- médicaments si sévère :
 - acide nicotinique (1500 à 2000 mg 1x /j) + statine si hypercholestérolémie associée
 - fibrates (exemple fénofibrate : 200 à 267mg/j en 1 à 3 x).

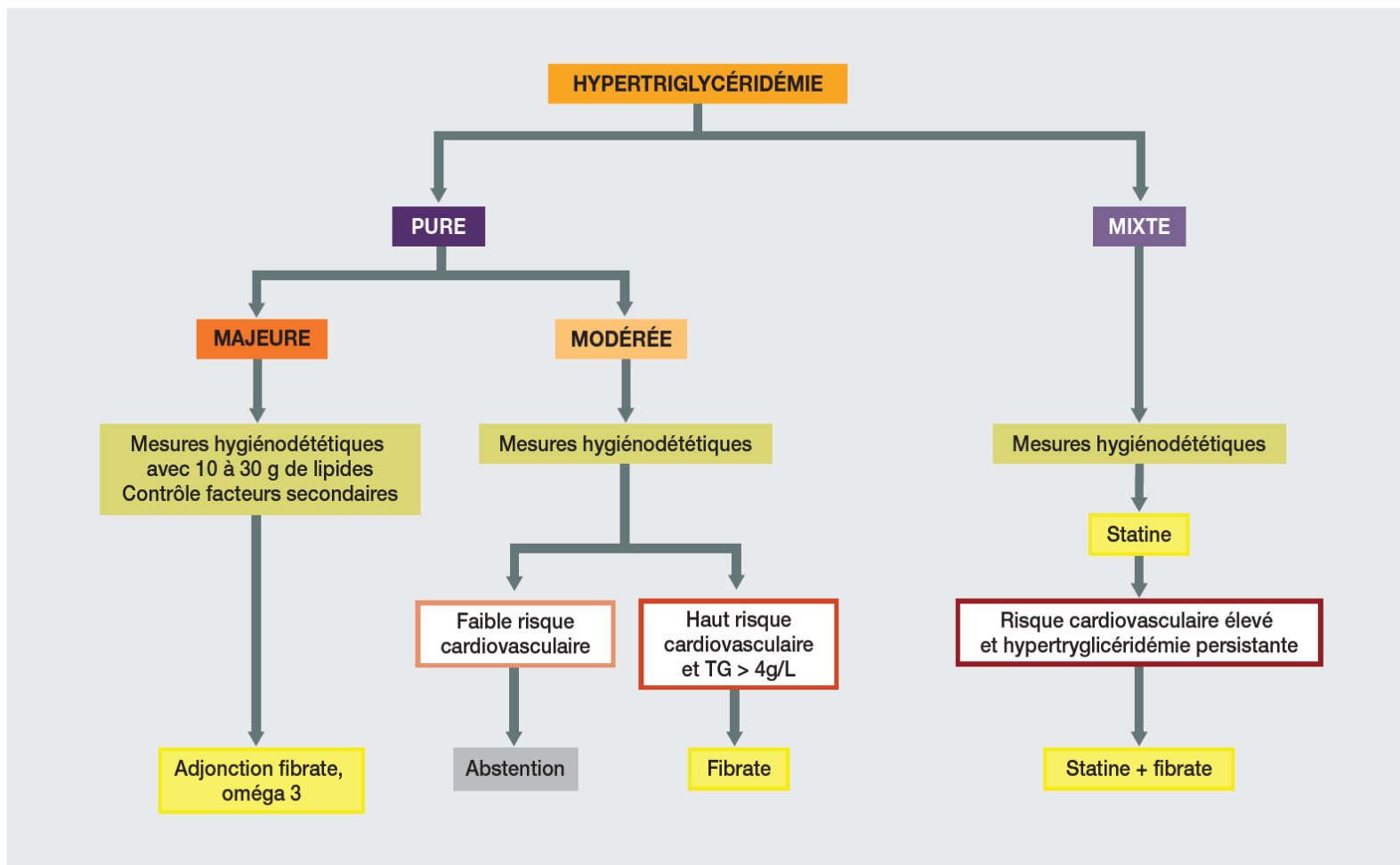


FIGURE 3 Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique des hypertriglycémies.
CV : cardiovasculaire ; HTG : hypertriglycémie ; RHD : règles hygiénodététiques ; TG : triglycérides.

Aspirine

- Mortalité : pas d'effet
- Accident vasculaire cérébral : un accident évité pour 2.500 femmes âgées de 60 ans traitées pendant un an; pas d'effet bénéfique observé chez l'homme
- Infarctus myocardique : un infarctus évité pour 700 hommes âgés de 60 ans traités pendant un an; pas d'effet bénéfique chez la femme
- Risque d'hémorragie grave : un cas pour 2.200 personnes traitées pendant un an
- En cas de facteurs de risque (diabète, hypertension artérielle, tabagisme): pas d'effet sur la mortalité globale, ni sur la mortalité cardio-vasculaire

ONLINE FIRST

Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, MD, MPhil; Shanelle Wijesuriya, MA, MBBChir;
Rupa Sivakumaran, MA, MBBChir; Sarah Nethercott, MA, MBBChir;
Sebhat Erqou, MD, PhD; Naveed Sattar, MD, PhD; Kausik K. Ray, MD

Arch Intern Med. 2012;172(3):209-216.

Table. Characteristics of Individual Trials Contributing to the Current Analysis

Source	Location	Year	No. of Participants	Age, Mean (SD), y	Male, %	Diabetes, %	Smokers, %	SBP, Mean (SD), mm Hg
BDS ²⁴	England	1988	5139	63.6	100	2	31	135.8
PHS ¹⁵	US	1989	22 071	53.8	100	2	11	128.5
HOT ¹⁴	Multiple	1998	18 790	61.5	53	8	16	170
TPT ²⁵	UK	1998	5085	57.5	100	NS	41	139
PPP ²⁶	Italy	2001	4495	64.4	42	17	15	145.1
WHS ¹³	US	2005	39 876	54.6	0	3	13	127.3
POPADAD ⁷	Scotland	2008	1276	60.3	44	100	31	145
JPAD ⁸	Japan	2008	2539	64.5	55	100	21	135
AAA ⁹	Scotland	2010	3350	61.6	28	3	32	147.5
Total or Mean (SD)			102 621	57.3^a (4.1)	46	8	16	138^a (17)

Source	Total Cholesterol, Mean (SD), mmol/L ^b	Aspirin Dose, mg, and Schedule	Aspirin Formulation	Concomitant Treatment ^b	All Participants, Duration of Follow-up, y ^c	Aspirin Arm, Duration of Follow-up, Person-years ^d	Placebo Arm, Duration of Follow-up, Person-years ^d
BDS ²⁴	NS	500 or 300 daily	Ordinary, soluble or effervescent (500 mg) or enteric coated (300 mg)	No	6.0	18 820	9470
PHS ¹⁵	5.46	325 alternate day	Regular (most)	No	5.02	54 560	54 356
HOT ¹⁴	6.1	75 daily	NS	Yes	3.8	35 716	35 686
TPT ²⁵	6.4	75 daily	Controlled release	Yes	6.4	8105	8071
PPP ²⁶	6.1	100 daily	Enteric coated	Yes	3.6	8014	8168
WHS ¹³	5.2	100 alternate day	NS	Yes	10.1	201 333	201 414
POPADAD ⁷	5.52	100 daily	NS	Yes	6.7	4275	4275
JPAD ⁸	5.21	81 or 100 daily	NS	No	4.37	5515	5580
AAA ⁹	6.2 ^a	100 daily	Enteric coated	No	8.2	13 735	13 735
Total or Mean (SD)	5.5 (0.5)				6.0 (2.1)	350 073	340 755

Abbreviations: AAA, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial⁹; BDS, British Doctors Study²⁴; HOT, Hypertension Optimal Treatment Trial¹⁴; JPAD, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial⁸; NS, not stated; PHS, Physicians' Health Study¹⁵; POPADAD, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial⁷; PPP, Primary Prevention Project²⁶; SBP, systolic blood pressure; TPT, Thrombosis Prevention Trial²⁵; WHS, Women's Health Study.¹³

Conventional unit conversion factor: To convert cholesterol to milligrams per deciliter, divide by 0.0259.

^aRepresents weighted mean (SD).

^bConcomitant treatments include agents other than anti-platelet drugs (eg, blood pressure-lowering medication), as in factorial trials.

^cFollow-up duration shown for POPADAD and JPAD represents median follow-up, not mean. Also, total cholesterol values for POPADAD are median, not mean. Data on cholesterol measurements at baseline were missing in approximately 0.6% of all participants in the AAA study.

^dFollow-up duration shown in person-years according to treatment arm was obtained directly from study reports for BDS and TPT, and was calculated based on numbers per group multiplied by mean (or median) follow-up time for other studies. In PHS, the reported duration of follow-up differed for various outcomes, and the numbers shown correspond to those for MI (including nonfatal and fatal MI).

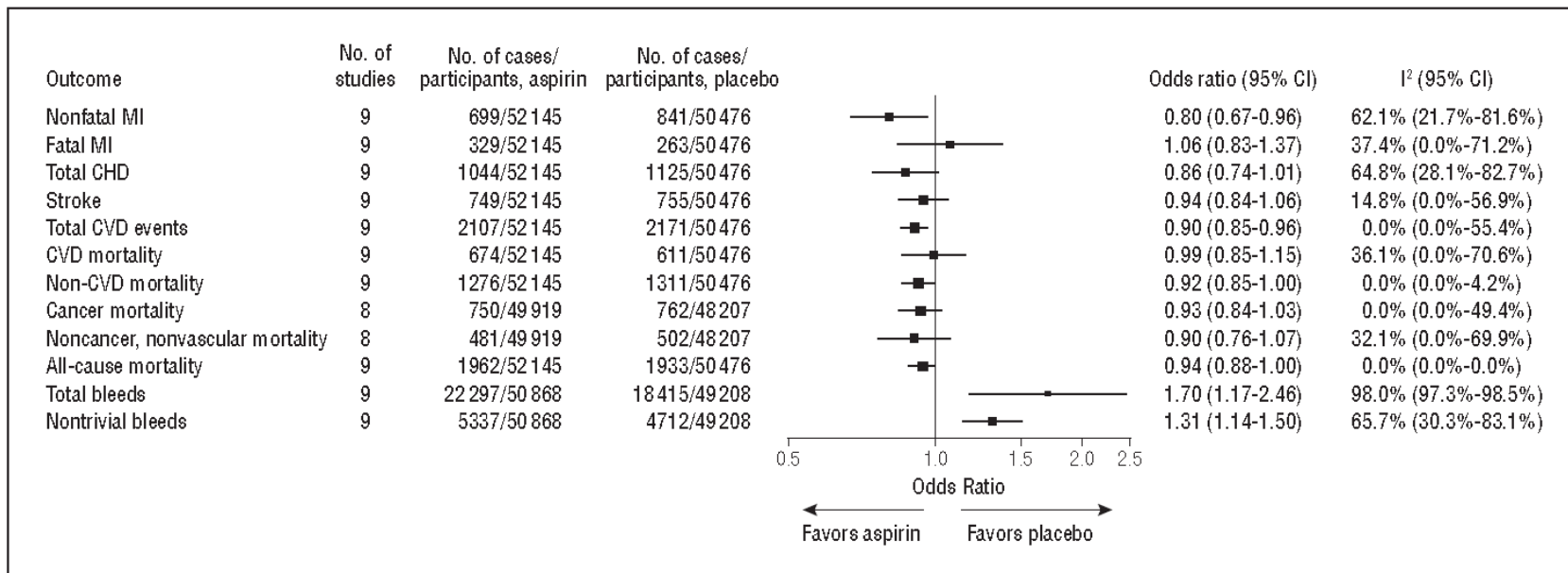


Figure 2. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes or death. CHD indicates coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; and MI, myocardial infarction.

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly

J.J. McNeil, R. Wolfe, R.L. Woods, A.M. Tonkin, G.A. Donnan, M.R. Nelson, C.M. Reid, J.E. Lockery, B. Kirpach, E. Storey, R.C. Shah, J.D. Williamson, K.L. Margolis, M.E. Ernst, W.P. Abhayaratna, N. Stocks, S.M. Fitzgerald, S.G. Orchard, R.E. Trevaks, L.J. Beilin, C.I. Johnston, J. Ryan, B. Radziszewska, M. Jelinek, M. Malik, C.B. Eaton, D. Brauer, G. Cloud, E.M. Wood, S.E. Mahady, S. Satterfield,* R. Grimm, and A.M. Murray, for the ASPREE Investigator Group†

Au moins 70 ans

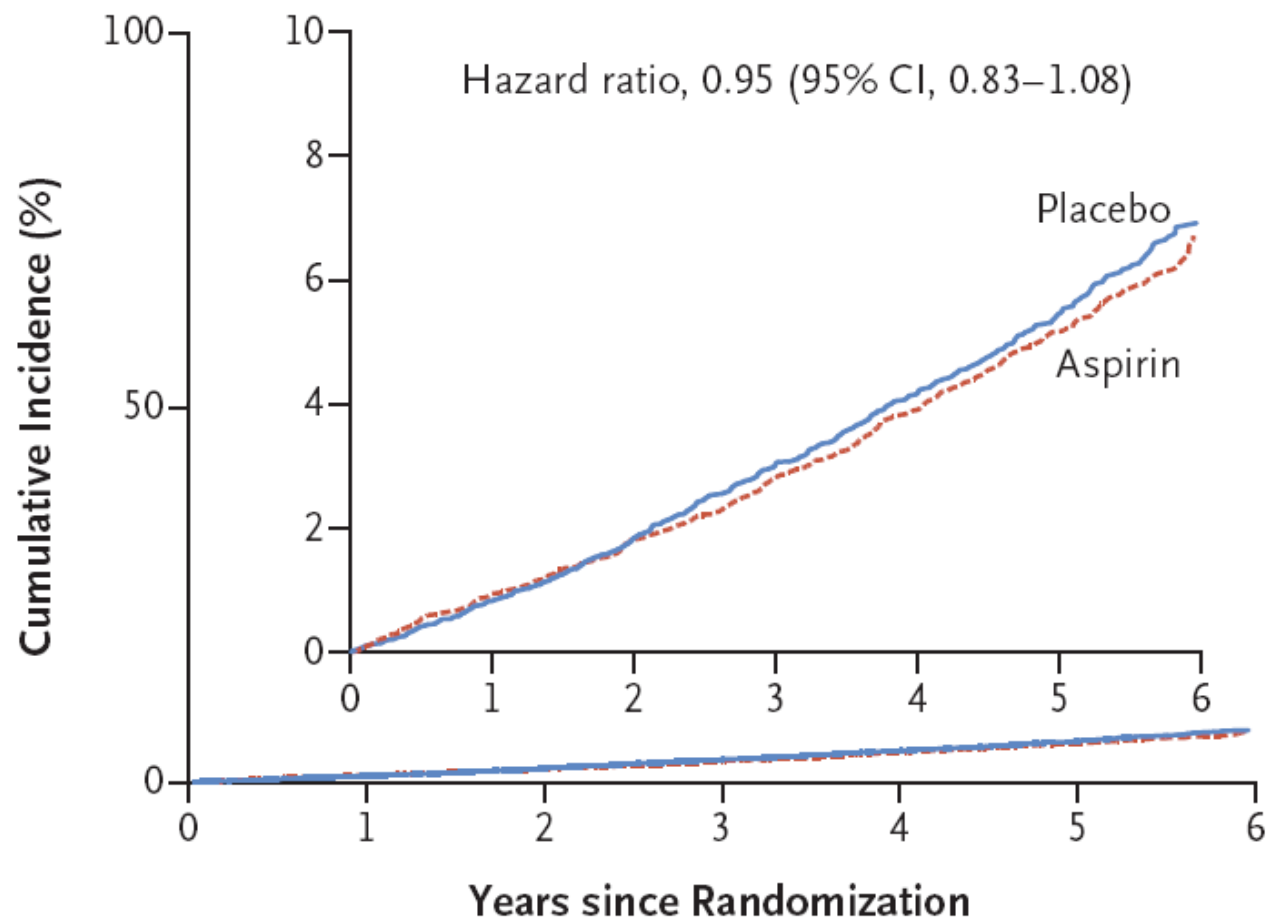
N Engl J Med 2018;379:1509-18.
DOI: 10.1056/NEJMoa1805819

Table 1. Demographic Characteristics, Cardiovascular Risk Factors, and Treatment of the Participants at Randomization.*

Variable	Aspirin (N=9525)	Placebo (N=9589)
	no. (%)	
Male sex	4152 (44)	4179 (44)
Age ≥ 74 yr	4806 (50)	4766 (50)
Black race†	451 (5)	450 (5)
Obese‡	2820 (30)	2857 (30)
Smoking		
Current	352 (4)	383 (4)
Former	3909 (41)	3890 (41)
Never	5264 (55)	5316 (55)
Diabetes§	1027 (11)	1030 (11)
Hypertension¶	7065 (74)	7148 (75)
Dyslipidemia	6159 (65)	6308 (66)
Chronic kidney disease**	2456 (26)	2464 (26)
Number of cardiovascular risk factors††		
0 or 1	2935 (31)	2885 (30)
2	3968 (42)	4049 (42)
3 or 4	2622 (28)	2655 (28)
Previous regular aspirin use‡‡	1053 (11)	1041 (11)
Statin use at trial entry§§	3244 (34)	3226 (34)
Use of nonsteroidal antiinflammatory drug at trial entry	1371 (14)	1342 (14)
Use of H ₂ -receptor blocker at trial entry	189 (2)	183 (2)
Use of proton-pump inhibitor at trial entry	2340 (25)	2374 (25)

Table 2. Cardiovascular Events.*

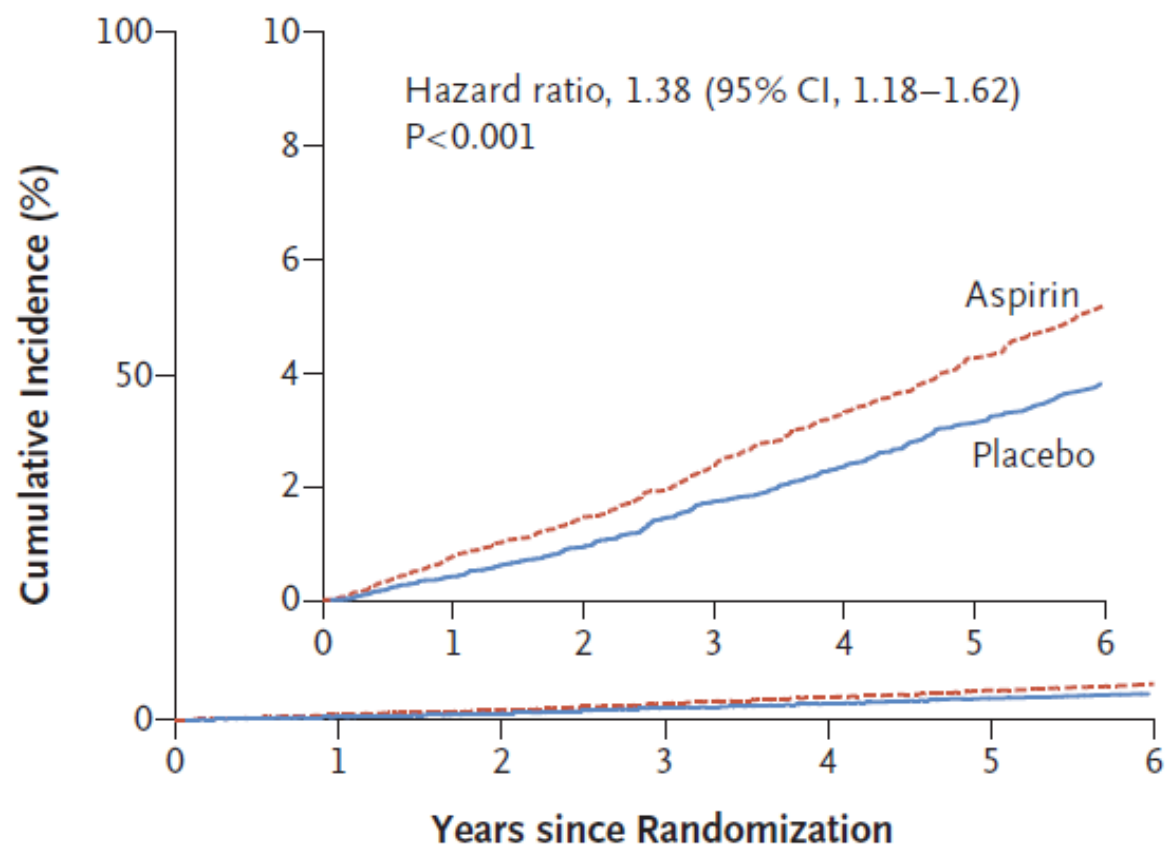
End Point	Overall (N = 19,114)	Aspirin (N = 9525)		Placebo (N = 9589)		Hazard Ratio (95% CI)
	<i>no. of participants with event</i>	<i>no. of participants with event</i>	<i>rate per 1000 person-yr</i>	<i>no. of participants with event</i>	<i>rate per 1000 person-yr</i>	
Cardiovascular disease†	922	448	10.7	474	11.3	0.95 (0.83–1.08)
Major adverse cardiovascular event‡	701	329	7.8	372	8.8	0.89 (0.77–1.03)
Fatal cardiovascular disease§	159	78	1.8	81	1.9	0.97 (0.71–1.33)
Hospitalization for heart failure	171	88	2.1	83	1.9	1.07 (0.79–1.44)
Fatal or nonfatal myocardial infarction	355	171	4.0	184	4.3	0.93 (0.76–1.15)
Fatal or nonfatal ischemic stroke¶	315	148	3.5	167	3.9	0.89 (0.71–1.11)



No. at Risk

Aspirin	9525	9322	9068	7820	5827	3568	1234
Placebo	9589	9387	9119	7843	5839	3578	1223

Figure 1. Cumulative Incidence of Cardiovascular Disease.



No. at Risk

Aspirin	9525	9337	9094	7833	5826	3574	1248
Placebo	9589	9424	9192	7930	5935	3632	1244

Figure 2. Cumulative Incidence of Major Hemorrhage.

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly

J.J. McNeil, M.R. Nelson, R.L. Woods, J.E. Lockery, R. Wolfe, C.M. Reid,
B. Kirpach, R.C. Shah, D.G. Ives, E. Storey, J. Ryan, A.M. Tonkin, A.B. Newman,
J.D. Williamson, K.L. Margolis, M.E. Ernst, W.P. Abhayaratna, N. Stocks,
S.M. Fitzgerald, S.G. Orchard, R.E. Trevaks, L.J. Beilin, G.A. Donnan, P. Gibbs,
C.I. Johnston, B. Radziszewska, R. Grimm, and A.M. Murray,
for the ASPREE Investigator Group*

> 70 ans

N Engl J Med 2018;379:1519-28.
DOI: 10.1056/NEJMoa1803955

Table 1. Mortality According to the Underlying Cause of Death.*

Cause of Death	Overall (N=19,114)	Aspirin (N=9525)	Placebo (N=9589)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>no. of deaths</i>	<i>no. of deaths (%)</i>		
Any	1052	558 (5.9)	494 (5.2)	1.14 (1.01–1.29)
Cancer†	522	295 (3.1)	227 (2.3)	1.31 (1.10–1.56)
Cardiovascular disease, including ischemic stroke‡	203	91 (1.0)	112 (1.2)	0.82 (0.62–1.08)
Major hemorrhage, including hemorrhagic stroke§	53	28 (0.3)	25 (0.3)	1.13 (0.66–1.94)
Other¶	262	140 (1.5)	122 (1.3)	1.16 (0.91–1.48)
Insufficient information	12	4 (<0.1)	8 (0.1)	—