

Place et rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des patients hypercholestérolémiques

Alain Pradignac

Centre clinicobiologique des lipides et de l'athérosclérose, médecin interne, endocrinologie et nutrition, pôle Mirned, CHU Hautepierre, Strasbourg, France
<alain.pradignac@chru-strasbourg.fr>

La découverte d'une hypercholestérolémie est une situation fréquemment rencontrée en médecine générale. Le diagnostic repose sur la mise évidence d'une élévation du cholestérol lié aux lipides de faible densité [LDL] au bilan lipidique (exploration d'une anomalie lipidique). Après avoir éliminé une éventuelle hypercholestérolémie secondaire, la recherche d'arguments cliniques ou biologiques en faveur d'une hypercholestérolémie familiale monogénique (antécédent familiaux ou personnels de maladie coronaire précoce, existence de dépôts extravasculaires de cholestérol, taux de LDL très élevé) devra être une des préoccupations initiales du médecin généraliste. En cas d'éléments repérés, l'adressage du patient à un centre spécialisé s'avère nécessaire pour confirmer le diagnostic par la réalisation d'une enquête génétique et pour la mise en œuvre d'une prise en charge thérapeutique adaptée et généralement agressive. Dans les autres situations, qui sont également les plus courantes, après avoir évalué le niveau de risque cardiovasculaire du patient, la prise en charge thérapeutique des patients hypercholestérolémiques repose sur la mise en place de mesures diététiques adaptées (réduction des apports en acides gras saturés et en cholestérol alimentaire), l'instauration d'une activité physique régulière et la prise en charge optimale des autres facteurs de risque présents et modifiables (hypertension artérielle, tabac, diabète, etc.). Si, après trois à six mois, ces mesures sont insuffisantes pour ramener le LDL-cholestérol dans les objectifs thérapeutiques redéfinis en 2017 par la Haute Autorité de santé, un traitement médicamenteux pourra être initié et consistera en l'instauration en première intention d'une statine à dose faible. Habituellement, ces mesures, qu'un médecin généraliste peut facilement initier, suffisent à ramener le LDL-cholestérol des patients à faible risque cardiovasculaire ou à risque modéré dans les objectifs thérapeutiques sans qu'un avis plus spécialisé soit nécessaire. À l'opposé, pour les patients les plus sévères (risque cardiovasculaire haut ou très haut), des fortes doses de statine peuvent être nécessaires, voire le recours à des associations synergiques d'hypolipidémisants (statine + ézétimibe ou statine + résine). Un avis spécialisé est alors souvent essentiel pour atteindre les objectifs lipidiques sévères préconisés pour ces patients, notamment lorsqu'il est nécessaire de recourir à des associations, qu'il existe des intolérances aux traitements voire une indication de LDL-aphérèse. Une bonne collaboration entre médecins généralistes et spécialistes est indispensable pour assurer une prise en charge adéquate des nombreux patients hypercholestérolémiques, en adressant les cas les plus sévères ou complexes en milieu spécialisé lipidologique, les situations les plus simples mais également les plus fréquentes ne nécessitant habituellement pas d'avis spécialisé.

Mots clés : hypercholestérolémie, hypercholestérolémie familiale, soins primaires

Les hypercholestérolémies sont des maladies métaboliques fréquentes puisqu'elles concernent entre 1 et 5 % de la population générale. Elles regroupent les hypercholestérolémies polygéniques (les plus fréquentes), l'hyperlipidémie fami-

liale combinée et les hypercholestérolémies familiales monogéniques, les plus rares mais également les plus sévères (entre 1/200 et 1/500). Toutes ces formes d'hypercholestérolémies sont pourvoyeuses de complications athéromateuses, de siège varié, au

premier rang desquelles l'athérome coronarien, les atteintes les plus sévères et les plus précoces étant le fait des formes familiales monogéniques.

Diagnostic de l'hypercholestérolémie

Le diagnostic d'une hypercholestérolémie [1] repose sur la réalisation de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), le matin, après 12 h de jeûne. Cette EAL consiste à doser le cholestérol total, les triglycérides (TG) et le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-c) et à calculer le taux des lipoprotéines de faible densité (LDL) par la formule de Friedewald si les TG demeurent inférieurs à 4 g/L. Ce dosage confirmera le diagnostic en révélant, typiquement, une élévation isolée du LDL-cholestérol (LDL-c), les TG étant normaux (< 1,50 g/L), ainsi que le HDL (> 0,40 g/L). Le dosage des apolipoprotéines A₁ ou B₁₀₀ n'est pas recommandé en pratique clinique courante. Il faut d'emblée *éliminer une éventuelle hypercholestérolémie secondaire* regroupant les hypothyroïdies (dosage de la thyrostimuline), les cholestases (bilan hépatique au moindre doute), les anorexies mentales (situations cliniquement évidentes) et les hypercholestérolémies iatrogènes (cyclosporine ou anti-protéases). C'est dans le cadre de cette évaluation clinique initiale qu'il est important de repérer les éléments qui peuvent orienter vers une *éventuelle hypercholestérolémie familiale monogénique*, qui est une anomalie génétique autosomique dominante à l'origine des complications cardiovasculaires les plus précoces et les plus sévères. Ils regroupent l'existence d'une hypercholestérolémie chez d'autres membres de la famille, typiquement à chaque génération, associée à la survenue d'accidents coronariens ou vasculaires précoces – c'est-à-dire avant 55 ans pour un apparenté masculin du premier degré ou avant 60 ans pour un apparenté féminin du premier degré. À l'examen physique, on peut également noter un gérontoxon ou arc cornéen, qui est très évocateur s'il est retrouvé chez des sujets avant 45 ans, des xanthélasmas voire des xanthomes tendineux, ces derniers étant pathognomoniques de la maladie mais pouvant manquer notamment après instauration d'un traitement par statine. La suspicion clinique sera confortée par un taux de LDL-c élevé : > 1,90 g/L pour un adulte et > 1,60 g/L pour un enfant de moins de 16 ans [2]. Une fois ces éléments repérés, il est nécessaire de prévoir la réalisation d'une enquête génétique [1, 2] chez le patient et les membres de sa famille à la recherche de mutations, pouvant toucher le gène du récepteur LDL (70 % des cas), celui de l'apoB₁₀₀ (8 % des cas) ou celui de la PCSK9 avec gain de fonction (2 % des situations) ; dans 20 % des cas, aucune mutation n'est identifiée. Idéalement, cette enquête génétique doit être réalisée au niveau du centre spécialisé régional le plus proche (centre clinico-biologique des lipides et de l'athérosclérose) qui se chargera des contingences pratiques de l'enquête (pré-

lèvements sanguins, adressage au laboratoire spécialisé, information des patients et prise en charge financière, l'acte n'étant pas inscrit à la nomenclature). Il faut compter entre six et neuf mois pour pouvoir disposer des résultats des tests génétiques. Ces enquêtes présentent l'avantage de confirmer le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale par l'identification d'une mutation délétère connue chez le propositus ou les descendants et collatéraux atteints, avec sans doute, à l'avenir, la possibilité pour ces patients atteints d'accéder à de nouveaux traitements hypolipidémiants en cours de développement. À l'inverse, les sujets indemnes de toute mutation délétère rentreront dans le cas général de prise en charge.

Complications

Une fois le diagnostic d'hypercholestérolémie établi par le bilan lipidique, il est important de rechercher d'éventuelles complications athéromateuses. Cette étape indispensable doit être pragmatique et reposer avant tout sur des éléments cliniques d'interrogatoire (dyspnée, manifestations angineuses, claudication, épisodes neurologiques déficitaires, etc.) et d'un examen physique à la recherche d'une atteinte vasculaire (abolition des pouls, souffle vasculaire). Les éventuels examens complémentaires ultérieurs à visée vasculaire ou cardiaque devront être orientés par cette étape clinique. L'évaluation du niveau de risque vasculaire du patient constitue également une étape préthérapeutique importante, notamment pour pouvoir identifier les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire, qui devront bénéficier d'une prise en charge thérapeutique hypolipémiante agressive. Cette évaluation consiste à inventorier les facteurs de risque présents chez le patient (âge > 40 ans, diabète, hypertension artérielle, tabagisme, insuffisance rénale chronique modérée ou sévère) ou le retentissement de ces facteurs de risque sur le système macro- ou microvasculaire : atteinte coronaire ou carotidienne, des artères des membres inférieurs, ou autre localisation vasculaire (prévention secondaire) ou atteinte d'un organe cible (rétine, glomérule, etc.). On peut également utiliser des calculateurs du risque cardiovasculaire, tels que l'échelle SCORE [1, 3] adaptée pour les pays européens à bas risque cardiovasculaire (*figure 1*) et qui dépend du sexe, de l'âge, du tabagisme, des niveaux de la pression artérielle systolique et du cholestérol total. Quatre niveaux de risque cardiovasculaire sont ainsi définis : faible, modéré, élevé et très élevé (*tableau 1*).

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique [1] d'une hypercholestérolémie associe toujours des modifications du mode de vie, associées ou non à un traitement hypocholestérolémiant.

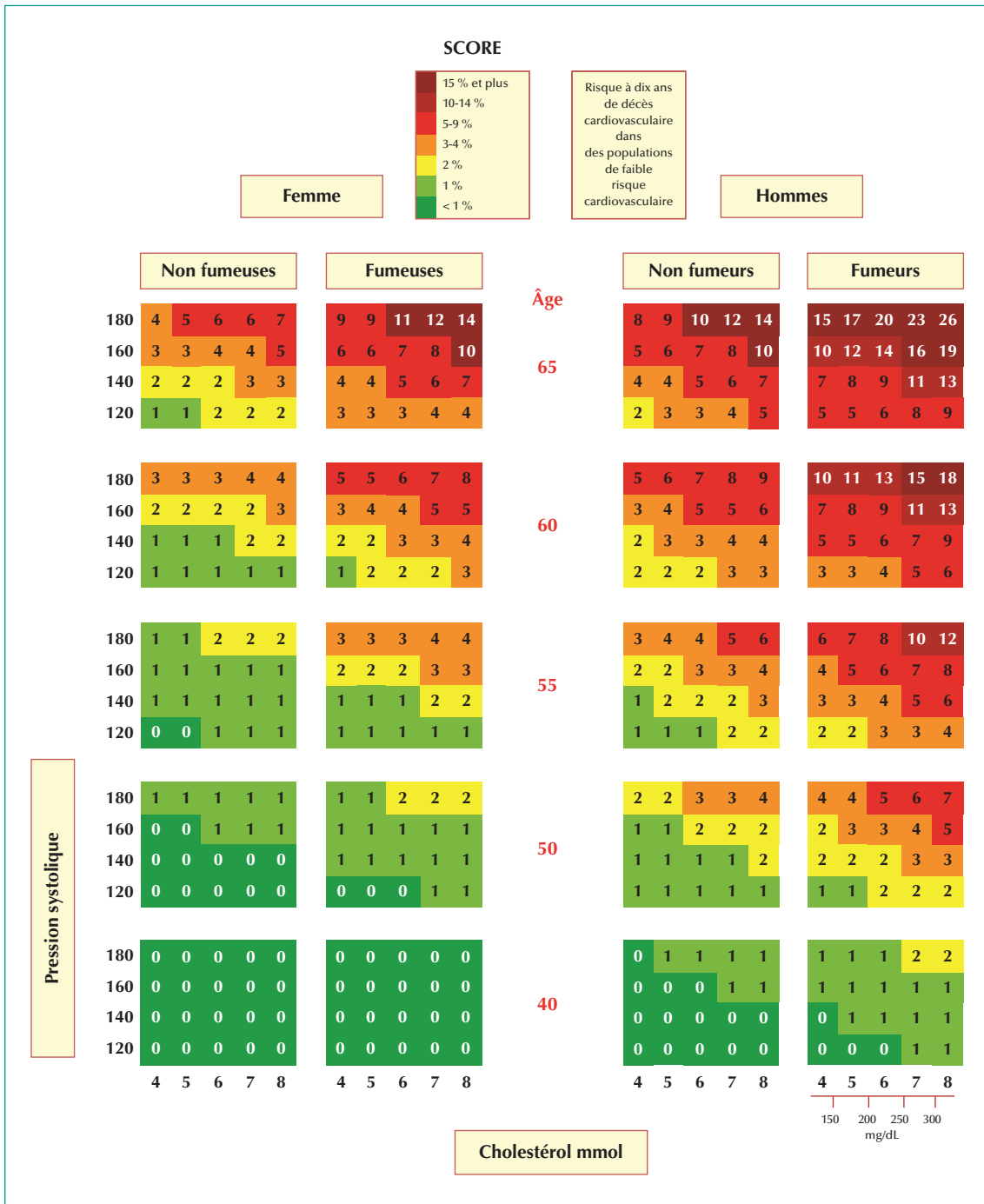


Figure 1. Calculateur SCORE pour les pays européens à bas risque cardiovasculaire.

Modifications du mode de vie

Les modifications du mode de vie utiles pour abaisser le LDL-c concernent la diététique et l'activité physique. Sur le plan diététique, il convient de :

- réduire l'apport en acides gras saturés alimentaires : charcuteries, viande de porc, de bœuf ou de mouton, pro-

duits laitiers ou fromages non écrémés, matières grasses d'origine animale (beurre, crème fraîche, saindoux), huile de palme,

- réduire la consommation de cholestérol alimentaire (beurre, œufs, pâtisseries, crustacés, abats) au profit des acides gras mono-insaturés (huile d'olive ou de colza,

Tableau 1. Niveaux de risque cardiovasculaire (HAS, 2017)

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
	$1\% \leq \text{SCORE} < 5\%$
Modéré	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible
	$5\% \leq \text{SCORE} < 10\%$
Élevé	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
	SCORE ≥ 10 %
Très élevé	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)

graisses d'oiseaux) ou poly-insaturés (huile d'arachide, huile ou margarine de tournesol ou de maïs, poissons gras) ou des phytostérols alimentaires (margarines ou yaourt enrichis).

Il faut également essayer d'induire une perte de poids chez les patients obèses ou en surcharge pondérale. Enfin, la pratique de 30 min de marche rapide quotidiennement est également utile. Une bonne observance des modifications du mode de vie peut entraîner une baisse non négligeable – jusqu'à 10 % du taux de LDL-c –, baisse qui sera synergique avec celle induite par le traitement médicamenteux. Il faut également prendre en charge simultanément tous les autres facteurs de risque modifiables présents chez le patient tels que l'arrêt du tabagisme ou l'obtention d'un meilleur équilibre tensionnel ou glycémique.

Traitement médicamenteux

Sur le plan médicamenteux, les *statines* représentent le traitement médicamenteux de première intention d'une hypercholestérolémie. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la β -3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol. Ils sont aujourd'hui tous généralisés. Ils peuvent être classés en statines d'intensité forte (ator-

vastatine, rosuvastatine), modérée (simvastatine) et faible (fluvastatine, pravastatine). Elles permettent d'abaisser le taux de LDL de 20 à 50 % – en fonction de la molécule et de la posologie utilisées. Elles sont, la plupart du temps, bien tolérées mais peuvent également être à l'origine d'intolérance hépatique ou musculaire [4, 5]. Il existe d'autres hypocholestérolémiants, utilisés le plus souvent en seconde ligne. Dans cette famille figure l'ézétimibe, qui est un inhibiteur du transporteur entérocytaire du cholestérol et qui permet de réduire en moyenne de 20 % le taux de LDL-c à la dose unique de 10 mg/j. Il est globalement bien toléré et s'avère être synergique avec les statines. Peuvent également être employées les résines (colestyramine), qui réduisent l'absorption du cholestérol alimentaire et des sels biliaires et induire indirectement une baisse du LDL-c de 18 à 25 %, à la dose moyenne de 12 g/j. Bien qu'étant également synergiques avec les statines, leurs gros inconvénients résident d'une part dans leur mauvaise tolérance digestive (constipation) et la nécessité de les prendre à distance de toute autre prise médicamenteuse (2 h avant ou après) pour éviter d'éventuelles chélations induites par les résines. Il existe d'autres traitements hypocholestérolémiants, habituellement réservés aux formes les plus sévères, et qui nécessitent un avis spécialisé avant leur mise en œuvre. C'est notamment le cas de la LDL-aphérèse [6], qui consiste à faire passer le sang sur une colonne qui capte les particules de LDL qu'il contient. Cette forme d'hémodialyse dirigée contre les particules de LDL nécessite habituellement la réalisation de séances de 3 à 4 h toutes les deux semaines et s'avère être très efficace pour réduire le LDL-c (-50 à -75 % par rapport à la valeur initiale). Elle demeure indiquée pour les hypercholestérolémies familiales les plus sévères, soit en prévention secondaire, avec un LDL > 2 g/L malgré le traitement oral maximal toléré, soit en prévention primaire avec un LDL demeurant > 3 g/L. De nouveaux traitements devraient bientôt faire leur apparition sur le marché, en l'occurrence des anticorps dirigés contre la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) [7] (alirocumab, evolocumab), dont l'efficacité sur les LDL est comparable à celle de la LDL-aphérèse (-60 % en moyenne), sans en avoir la pénibilité puisqu'ils s'administrent à raison d'une injection sous-cutanée toutes les deux ou quatre semaines. D'autres thérapeutiques hypocholestérolémiants sont en cours de développement, mais à un stade trop précoce pour être évoquées ici.

Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques en matière de LDL-c [1] dépendent du niveau de risque vasculaire du patient : ils seront d'autant plus sévères que le niveau de risque est plus élevé, et inversement (*tableau 2*).

Tableau 2. Objectifs thérapeutiques concernant le LDL-c (HAS 2017)

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	<1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification	Modification du mode de vie
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)	du mode de vie	+ Traitement hypolipémiant
Élevé	<1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie
Très élevé	<0,70 g/L (1,8 mmol/L)	+ Traitement hypolipémiant	+ Intensification du traitement hypolipémiant

Pour les patients dont le niveau de risque vasculaire est faible ou modéré, le premier temps thérapeutique consiste toujours en la mise en place de règles hygiéno-diététiques pendant trois à six mois, et, dans un second temps seulement, en la prescription d'une statine à faible dose, ce qui suffit habituellement pour ramener les patients dans les objectifs thérapeutiques (LDL < 1,90 g/L pour le faible risque, LDL < 1,30 g/L pour un risque modéré). Pour ces situations cliniques simples, un avis spécialisé n'est le plus souvent pas nécessaire. Pour les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire, il est nécessaire de mettre en place simultanément des règles hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux de première intention par statines, compte tenu des niveaux bas de LDL à atteindre. C'est dans ces mêmes groupes de malades qu'il faudra bien souvent pratiquer des associations synergiques d'hypocholestérolémiants (statine + ézétrol, statine + résine) ou recourir à des traitements plus invasifs (LDL-aphérèse), voire utiliser les nouveaux anticorps anti-PCSK9. Un avis lipidologique spécialisé est en effet souvent nécessaire pour optimiser le traitement hypolipémiant de ces patients les plus graves (prévention secondaire, hypercholestérolémies familiales monogéniques et malade vasculaire en progression).

Rôle du médecin généraliste

Quels sont la place et le rôle du médecin généraliste (MG) dans la prise en charge des patients hypercholestérolémiques ? L'intervention et l'implication des MG dans cette prise en charge sont indispensables compte tenu de la fréquence de ces maladies dans la population générale. La première phase consiste à *dépister l'hypercholestérolémie*, étape essentielle, puisqu'elle va conditionner pour beaucoup la suite de la prise en charge, et qui incombe très souvent au MG. Ainsi, l'exploration d'une anomalie lipidique est recommandée [1] chez les hommes de plus de 40 ans, les femmes de plus de 50 ans ou désirant une contraception orale et bien évidemment chez les patients vasculaires et/ou cumulant les facteurs de risque,

quels que soient leur sexe et leur âge. À ce stade, il est important de repérer les éventuelles hypercholestérolémies familiales (patients présentant des complications athéromateuses précoces, présence de dépôts extravasculaires de cholestérol, valeurs élevées du LDL-c, notion d'atteinte familiale à chaque génération) ou les formes graves, les unes comme les autres nécessitant un adressage en milieu lipidologique spécialisé. Elles représentent en effet les formes les plus sévères des hypercholestérolémies pour lesquelles une prise en charge en milieu spécialisé est toujours nécessaire, compte tenu du recours très fréquent à l'association d'hypolipémiants et des traitements innovants ou agressifs décrits plus haut. L'intervention du MG est également indispensable à l'étape thérapeutique pour mettre en place les règles hygiéno-diététiques, suivies ou non d'un traitement par statine à faible dose, chez les patients au niveau de risque faible ou modéré. Un avis spécialisé lipidologique n'est la plupart du temps pas nécessaire pour atteindre les objectifs thérapeutiques du LDL pour ces hypercholestérolémies les plus simples, qui sont les plus nombreuses. Il est également important pour le MG de repérer, à cette étape de la prise en charge, les situations cliniques qui nécessitent un avis spécialisé et qui regroupent les patients n'arrivant pas à atteindre les objectifs thérapeutiques malgré un traitement apparemment bien suivi, les formes sévères d'hypercholestérolémies (formes familiales, patients en prévention secondaire n'atteignant pas les objectifs de LDL, sujets à très haut risque cardiovasculaire), l'existence d'une intolérance aux traitements hypolipémiants (cytolyse, myalgies, etc.) ou lorsqu'une escalade thérapeutique hypolipémiante s'avère être nécessaire.

Une bonne coopération entre MG et médecins lipidologues permettra d'optimiser la prise en charge des nombreux patients hypercholestérolémiques en dirigeant les situations les plus sévères vers le milieu spécialisé où seront réalisées des explorations plus complexes et mis en route des traitements hypolipémiants plus intenses, plus sophistiqués ou plus agressifs pour les patients les plus critiques.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Haute Autorité de santé. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/rapport_dyslipidemies_pour_mel.pdf .
2. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). *Presse Médicale* 2013 ; 42 : 930-50.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; published online Aug 27. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Pradignac A. Intolérances musculaires aux statines. *Médecine Thérapeutique* 2017 ; 23 : 171-5.
5. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment. *Aetiology and Management. Eur Heart J* 2015 ; 36 : 1012-22.
6. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis* 2016 ; 31 : 149-62.
7. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Arch Cardiovasc Dis* 2014 ; 107 : 58-66.